

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 037531

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2021.04.08

(21) Номер заявки  
201892518

(22) Дата подачи заявки  
2017.05.08

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
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 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПИРИДИН-3(2Н)-ОН И 2,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-3Н-ПИРРОЛО[2,1-с][1,2,4]ТРИАЗОЛ-3-ОН И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) EP16168809.8

(32) 2016.05.09

(33) EP

(43) 2019.04.30

(86) PCT/EP2017/060900

(87) WO 2017/194459 2017.11.16

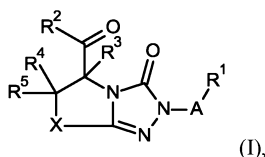
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;  
БАЙЕР ФАРМА  
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(56) WO-A1-2008144748  
WO-A1-9707116  
WO-A2-2006052962

(72) Изобретатель:  
Бибер Николь, Брокшнидер Дамиан,  
Герике Керстен Маттиас, Кёллинг  
Флориан, Люстиг Клеменс, Мединг  
Ёрг, Майер Хайнрих, Нойбауер  
Томас, Шефер Мартина, Тиммерманн  
Андреас, Зубов Дмитри, Терюнг  
Карстен, Линднер Нильс, Бадок  
Фолькер, Моосмайер Дитер, Миятаке  
Ондозабаль Хидеки (DE), Мур Стивен  
(GB), Шульц Александер (DE)

(74) Представитель:  
Беляева Е.Н. (BY)

(57) Изобретение касается новых замещенных 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-она и 2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-она формулы (I)



способов их получения, их применения по отдельности или в комбинации для лечения и/или профилактики заболеваний, а также их применения для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, а также в способе лечения и/или профилактики заболеваний.

037531

B1

B1

037531

Настоящее изобретение касается новых замещенных 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она и 2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-она, способа их получения, их применения по отдельности или в комбинации для лечения и/или профилактики заболеваний, а также их применения для приготовления лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний легких.

Энзим пролилэндопептидазы (PREP, пролилолигопептидазы, PE, POP) является серин-протеазой, которая расщепляет пептиды до длины в 30 аминокислот на аминокислоте. [Moriyama et al., J. Biochem. 1988, 104:112-117]. PREP конститутивно экспримируется и выделяется во всех органах и тканях, в том числе лейкоцитах и клетках эпителия. Высвобождение повышается при контакте с возбуждающими, быстро реагирующими веществами. [Szul et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2016, 54:359-369] В то время как PREP в центральной нервной системе участвует в деструкции пептидных медиаторов, то PREP во всей периферии, а также в легком, является энзимом, который в дегенеративных или воспалительных процессах расщепляет продукты распада коллагена и т.д. По причине высокого содержания пролина и глицина в аминокислотной последовательности коллагена там образуются трипептиды с последовательностью пролин-глицин-пролин (ПГП) из-за распада коллагеновых фрагментов [Weathington et al., Nat. Med. 2006, 12:317-323]. В мокроте пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких, как хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) или кистозный фиброз (муковисцидозом, КФ) описаны очень высокие ПГП-концентрации [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]. ПГП, который исходит от PREP, является хемокином для нейтрофильных гранулоцитов (сокращенно: нейтрофилов), т.е. ПГП приводит к диффузии нейтрофилов в тканях с повышенными ПГП-концентрациями. Есть упоминания, что механизм этого привлечения нейтрофилов основан на прямой стимуляции нейтрофилов PGP-чувствительными рецепторами на нейтрофильной клеточной мембране (например, CXCR1, CXCR2) или возникает в результате высвобождения других хемокинов, как например, интерлейкинов (например, интерлейкина-8, CXCL8), другими типами клеток (например, макрофагами, клетками эпителия). Хемокиновое влияние PGP на нейтрофилы было многократно продемонстрировано *in vitro* и *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]. Во время проведения опытов на животных смогли компенсировать воздействие PGP ведением дополнительного трипептида (треонин-аргинин-треонин, RTR), а также применением блокатора CXCR2-рецептора. Было показано, что неоднократное применение PGP в легком мыши может вызвать эмфизему легких. Кроме того, из-за сигаретного дыма увеличивается концентрация PGP в легких мышей, которые подвергались воздействию сигаретного дыма. Одновременное введение RTR, который нейтрализует PGP, может отменить так называемый, индуцированный сигаретным дымом эффект [Braber et al., Eur. J. Pharmacol. 2011, 668:443-449; Braber et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2011, 300:L255-L265].

Хроническая обструктивная болезнь легких (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ХОБЛ) - это заболевание легких, которое сопровождается хроническим бронхитом, одышкой, кашлем и выделением мокроты, а также отмиранием легочной ткани (эмфиземой). При прогрессировании болезни функции легких сильно ограничиваются по причине обструктивных изменений легких и потере действующей легочной ткани. Из-за затрудненного выдоха часто наступает переполнение легких.

Самой частой причиной возникновения ХОБЛ является хроническое вдыхание сигаретного дыма. Кроме того, по всему миру, с региональным отличием 10-40% пациентов, развивается ХОБЛ, которые вызваны не сигаретным дымом, а вероятно восприимчивостью к токсинам окружающей среды, как например, дыму от сжигания угля или древесины, или ОГ дизельного двигателя [Salvi, Clin. Chest Med. 2014, 35:17-27].

В настоящее время ХОБЛ можно лечить только симптоматически. В первую очередь, пациенты с ХОБЛ получают лекарства, расширяющие бронхи, которые облегчают дыхание. Применение противовоспалительных лекарств до сих пор является ограниченным.

Кроме описанной хронической симптоматики пациенты с ХОБЛ часто страдают от острых, временных обострений и так уже плохого состояния здоровья, которые делают необходимым дополнительное лечение [Ewig, Klinikaerzt 2013, 42:182-187]. Лечение этого обострения болезни, названного острым exacerbацией, до сих пор ограничивалось подачей кислорода и системно принимаемыми кортикостероидами.

В клиническом исследовании ХОБЛ было показано, что рофлумиласт противовоспалительного действия (PDE4-ингибитор) приводит к уменьшению концентрации PGP в мокроте и сыворотке пациентов, получающих лечение от ХОБЛ [Wells et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015, 192:934-942].

Кроме того, повышенные, провоспалительные концентрации PGP описаны в шоковом легком (острый, респираторный синдром, ОРДС) и ранении роговицы глаза. [Hahn et al., Sci. Adv. 2015, 1: e1500175; Pfister et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998, 39:1744-1750] Здесь также изложено провоспалительное воздействие PGP, который приводит, во-первых, к повышенной проницаемости сосудов, во-вторых, как уже описывалось выше, к увеличению количества нейтрофилов (нейтрофилии) и таким образом к усилению воспаления. Так как образование PGP при воспалительных процессах непосредственно связано с



разрушением тканей, и PGP опять усиливает воспаление, то возможно участие PGP в самоподдерживающихся, хронических воспалительных процессах. Здесь, в частности, следуют назвать ХОБЛ (хронический обструктивный легочный разлад) или остро обостряющийся ХОБЛ (AE-COPD), в основе которых лежит хроническое воспаление [Russell et al., Curr Opin Pilm Med. 2016, 22:91-99; Anzueto, Eur. Respir. Rev. 2010, 19:113-118]. Также другие, хронические воспалительные заболевания и нарушения заживления ран легких и других тканей и органов, как например, кожи, глаз, кровеносных сосудов, соединительной ткани, скелета или мышц смогли бы выиграть от уменьшения концентрации PGP, вызванного ингибированием PREP.

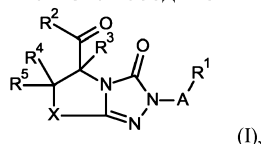
Потенциальными областями применения ингибиторов PREP являются острые и хронические, патологические процессы, в которых участвуют PREP или субстраты и продукты PREP. Так как это противовоспалительное действие ингибиции PREP вероятно не оказывает прямого воздействия на работу иммунной системы, и поэтому пожалуй не следует ожидать никакого иммуносупрессивного воздействия, то преимущество ингибиции PREP могло бы состоять в том, что при этом может возникнуть меньше побочных действий у пациентов, получающих лечение, чем при классических иммуномодулирующих принципах действия. Так как PGP образован определяюще экспримируемым, т.е. постоянно присутствующим энзимом PREP из фрагментов коллагена, и поэтому выработка PGP не контролируется или не регулируется иммунной системой, то следует ожидать, что анти-воспалительное действие также будет оказывать влияние на пациентов, у которых из-за резистентности снижается действие против кортикостероидов. Резистентность к кортикостероидам, в частности, описана у пациентов с ХОБЛ в стабильных фазах, кроме острых обострений. Далее также следует ожидать дополнительного или синергетического действия комбинации с кортикостероидами при полном, а также при ограниченном или пониженном действии кортикостероидов. Также возможна комбинация со всеми другими воспалительными действующими механизмами.

Так как PGP, образование которого предотвращает ингибирование PREP, играет решающую роль предположительно во всех заболеваниях с воспалительными компонентами и участием коллагена или его компонентов в воспалении, то ингибирование PREP может оказывать положительное воздействие на такие заболевания, как аутоиммунные заболевания, хронические воспалительные заболевания, как ревматоидные заболевания, инфекции, дегенеративные процессы (кожа, органы, кости, мышцы).

Задачей данного изобретения были идентификация и получение новых, низкомолекулярных соединений, которые действуют как сильные ингибиторы энзима пролилендопептидазы (PREP, пролилолигопептидазы, PE, POP), и при острых или хронических, патологических или воспалительно-дегенеративных процессах благодаря сокращению PREP-зависимой выработки PGP, прежде всего, уменьшают накопление нейтрофильных гранулоцитов в органах, в частности в легких.

В патентной заявке WO 2006052962A2 описаны бициклические триазолы для лечения заболеваний, протекающих с интегриновым ингибированием. 1,2-дигидро-3Н-индазол-3-оны как NOX-ингибиторы для лечения таких заболеваний, как ХОБЛ, болезнь Альцгеймера, воспалительные или фибротические заболевания известны из WO 2011062864A2.

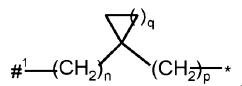
Предметом настоящего изобретения являются соединения общей формулы (I)



в которой А означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен или CD<sub>2</sub>,

причем (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен может быть замещен гидроксидом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, а также до пяти раз фтором, или

означает группу формулы



где n означает 0 или 1,

p означает 0 или 1,

q означает 1 или 2,

причем #<sup>1</sup> обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

\* обозначает связь с R<sup>1</sup>,

X означает -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, #<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-, #<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>=CR<sup>8</sup>-\*\* или #<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-,\*\*,

причем #<sup>2</sup> обозначает связь с атомом углерода CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-группы,

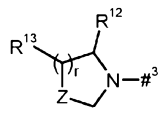
причем \*\* обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем R<sup>6</sup> означает водород, фтор, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, трифторметокси, гидроксид, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гидроксидом, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино, а также до пяти раз фтором,

$R^7$  означает водород, фтор или  $(C_1-C_4)$ алкил,  
 где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть до пяти раз замещен фтором, или  
 $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,  
 или  
 $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или цикlopентильное кольцо, или  
 $R^6$  и  $R^4$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или цикlopентильное кольцо,  
 $R^8$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_1-C_4)$ алкокси, фтор, гидроксигруппу, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино,  
 где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен  $(C_1-C_4)$ алкокси, гидроксигруппой, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино, а также до пяти раз фтором,  
 $R^9$  означает водород, фтор или  $(C_1-C_4)$ алкил,  
 где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть до пяти раз замещен фтором, или  
 $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или цикlopентильное кольцо, или  
 $R^7$  и  $R^9$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или цикlopентильное кольцо,  
 $R^{10}$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_1-C_4)$ алкокси, фтор, гидроксигруппу, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино,  
 где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен  $(C_1-C_4)$ алкокси, гидроксигруппой, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино, а также до пяти раз фтором,  
 $R^{11}$  означает водород, фтор или  $(C_1-C_4)$ алкил,  
 где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть до пяти раз замещен фтором, или  
 $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или цикlopентильное кольцо,  
 $R^1$  означает  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, фенил или 5-10-членный гетероарил,  
 причем  $(C_3-C_7)$ циклоалкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано, трифторметила,  $(C_1-C_4)$ алкила и  $(C_1-C_4)$ алкокси,  
 где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть до пяти раз замещен фтором,  
 причем фенил замещен 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_3-C_6)$ циклоалкила, трифторметила,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_3-C_5)$ циклоалкокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонил,  $(C_1-C_4)$ алкоксикарбонил, аминикарбонил, моно $(C_1-C_4)$ алкиламинокарбонил, ди $(C_1-C_4)$ алкиламинокарбонил,  $(C_3-C_5)$ -циклоалкиламинокарбонил,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфанил,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфонил,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфонимидоил,  $(C_1-C_4)$ циклоалкилсульфонил, аминосульфанил, моно $(C_1-C_4)$ алкиламиносульфонил, ди $(C_1-C_4)$ алкиламиносульфонил,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфинил, амино, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино, или  
 причем фенил может быть аннелирован  $(C_3-C_7)$ циклоалкилом,  $(C_3-C_7)$ гетероциклилом или 5-6-членным гетероарилом,  
 где фенил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,  
 где  $(C_3-C_7)$ циклоалкил,  $(C_3-C_7)$ гетероциклил и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 заместителями  $(C_1-C_4)$ алкила,  
 где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен  $(C_1-C_4)$ алкокси, гидроксигруппой, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино, а также до пяти раз фтором, или  
 причем 5-10-членный гетероарил может быть замещен 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_3-C_6)$ циклоалкила, трифторметила,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_3-C_5)$ циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенила, гидроксикарбонил,  $(C_1-C_4)$ алкоксикарбонил, аминикарбонил, моно $(C_1-C_4)$ алкиламинокарбонил, ди $(C_1-C_4)$ алкиламинокарбонил,  $(C_3-C_5)$ циклоалкиламинокарбонил,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфанил,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфонил,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфонимидоил,  $(C_1-C_4)$ циклоалкилсульфонил, аминосульфанил, моно $(C_1-C_4)$ алкиламиносульфонил, ди $(C_1-C_4)$ алкиламиносульфонил,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфинил, амино, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино,  
 где фенил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси, или  
 причем 5-10-членный гетероарил может быть аннелирован  $(C_3-C_7)$ циклоалкилом или  $(C_3-C_7)$ гетероциклилом,  
 где 5-10-членный гетероарил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,  
 где  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  $(C_3-C_7)$ гетероциклил могут быть замещены 1 или 2 заместителями  $(C_1-C_4)$ алкила,  
 где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен  $(C_1-C_4)$ алкокси, гидроксигруппой, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино, а также до пяти раз фтором,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



причем #<sup>3</sup> обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

r означает 0 или 1,

Z означает O, NR<sup>18</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub> или CR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>,

где R<sup>14A</sup> означает водород, галоген, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси или 2,2,2-трифторэтокс,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен гидрокси, amino, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино,

R<sup>14B</sup> означает водород, фтор или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть до пяти раз замещен фтором, или

R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,

R<sup>18</sup> означает водород или метил,

R<sup>12</sup> означает водород, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, ацетил или формил,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен гидрокси или до пяти раз фтором,

где ацетил может быть замещен гидрокси или до трех раз фтором,

R<sup>13</sup> означает водород, фтор или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, или

R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо,

где циклопропильное или циклобутильное кольцо может быть замещено до двух раз фтором, или

R<sup>13</sup> и R<sup>14A</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо,

где циклопропильное или циклобутильное кольцо может быть замещено до двух раз фтором, или

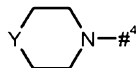
R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо,

где циклопропильное или циклобутильное кольцо может быть замещено до двух раз фтором,

причем R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> означают водород, когда R<sup>12</sup> не означает водород,

причем R<sup>12</sup> означает водород, когда один из заместителей R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> или R<sup>14B</sup> не означает водород, или

означает группу формулы



причем #<sup>4</sup> обозначает связь с карбонильным атомом углерода, Y означает NR<sup>15</sup>, CR<sup>16A</sup>R<sup>16B</sup>, кислород или серу,

где R<sup>15</sup> означает водород или метил,

R<sup>16A</sup> означает водород или метил,

R<sup>16B</sup> означает водород или метил,

R<sup>3</sup> означает водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил,

R<sup>4</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, фтор, гидрокси, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гидрокси, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино, а также до пяти раз фтором,

R<sup>5</sup> означает водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть до пяти раз замещен фтором, или

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу, или

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или циклопентильное кольцо,

а также соли, сольваты и сольваты солей соединений формулы (I).

Соединениями согласно изобретению являются соединения формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей, содержащие формулу (I) соединения следующих названных формул и их соли, сольваты и сольваты солей, а также содержащие формулу (I) названные в последующем как примеры выполнения соединения и их соли, сольваты и сольваты солей, насколько названные в последующем содержащие формулу (I) соединения уже не означают соли, сольваты и сольваты солей.

В качестве солей в рамках данного изобретения предпочитают физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению. Также соли, которые сами не подходят для фармацевтического при-

менения, однако их можно использовать, например, для изолирования или очистки соединений согласно изобретению.

Физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению содержат присоединенные соли минеральных кислот, карбоновых и сульфоновых кислот, например соли хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной кислоты, метансульфокислоты, этансульфокислоты, толуолсульфокислоты, бензолсульфокислоты, нафталиндисульфокислоты, муравьиной, уксусной, трифторуксусной, пропионовой, молочной, винной, яблочной, лимонной, фумаровой, малеиновой и бензойной кислоты.

Физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению содержат также соли обычных оснований, как например и предпочтительно соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочно-земельных металлов (например, соли кальция и магния) и соли аммония, производные от аммиака или органических аминов с 1-16С-атомами, как например и предпочтительно этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диэтиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин и N-метилпиперидин.

Сольватами в рамках изобретения обозначают такие формы соединений согласно изобретению, которые в твердом или жидком состоянии с молекулами растворителя образуют комплекс. Гидраты являются особой формой сольватов, в которой осуществляется согласование с водой. В качестве сольватов в рамках данного изобретения предпочитают гидраты.

Соединения согласно изобретению в зависимости от их структуры могут существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в виде конфигурационных изомеров или при необходимости также в виде конформационных изомеров (энантиомеры и/или диастереомеры, включая атропические изомеры). Поэтому данное изобретение содержит энантиомеры и диастереомеры и их смеси. Из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров можно изолировать стереоизомерные единичные компоненты известным способом; предпочтительно для этого используют хроматографические способы, в частности, ВЭЖХ ахиральной или хиральной фазы. В случае использования карбоновых кислот как промежуточных или конечных продуктов также альтернативно можно проводить разделение через диастереомерные соли с помощью хиральных аминных оснований.

Поскольку соединения согласно изобретению могут встречаться в таутомерных формах, то данное изобретение содержит все таутомерные формы.

Соединения общей формулы (I) могут присутствовать в виде изотопических вариантов. Поэтому изобретение содержит один или несколько изотопических вариантов соединений общей формулы (I), в частности, содержащие дейтерий соединения общей формулы (I).

Понятие "изотопический вариант" соединения или реагента означает соединение с одним ненатуральным компонентом одного или нескольких изотопов, из которых состоит такое соединение.

Понятие "изотопический вариант соединения общей формулы (I)" означает соединение общей формулы (I) с одним ненатуральным компонентом одного или нескольких изотопов, из которых состоит такое соединение.

Под выражением "ненатуральный компонент" следует понимать компоненты такого изотопа, которые присутствуют в большем количестве, чем распространенные в природе. Применяемая в этом контексте распространенность изотопов в природе описана в "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Примерами таких изотопов являются стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, как  $^2\text{H}$  (дейтерий),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  и т.д.

Принимая во внимание лечение и/или профилактику указанных здесь расстройств изотопические варианты соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий ("содержащие дейтерий соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты общей формулы (I), в который встраивают один или несколько радиоактивных изотопов, как  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ , используют, например, при исследованиях по распределению лекарственных веществ и/или субстрата. Из-за их легкой встраиваемости и обнаруживаемости эти изотопы являются особенно предпочтительными. В соединение общей формулы (I) можно встраивать изотопы, излучающие позитроны, как  $^{18}\text{F}$  или  $^{11}\text{C}$ . Эти изотопические варианты соединений формулы (I) подходят для применения при медицинской визуализации in-vivo. Содержащие дейтерий или  $^{13}\text{C}$  соединения общей формулы (I) можно применять в рамках доклинических и клинических исследований при анализах масс-спектрометрии.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в общем, можно получать с помощью способов, известных специалисту, как представлено на описанных здесь схемах и/или примерах, с помощью замещения реакции изотопическим вариантом реакции, предпочтительно реакцией, содержащей дейтерий. В зависимости от желаемого места дейтеризации в некоторых случаях можно встраивать дейтерий из  $\text{D}_2\text{O}$  или сразу в соединения, или в реагенты, которые можно использовать для синтеза таких соединений. Полезным реагентом для встраивания дейтерия в молекулу также является газ дейтерия. Быстрым способом встраивания дейтерия является каталитическая дейтеризация олефиновых связей и ацетилено-

вых связей. Для прямого обмена водорода на дейтерий в функциональных группах, содержащих углеводороды, также можно использовать катализаторы металлов (т.е. Pd, Pt и Rh) в присутствии газа дейтерия. Различные, содержащие дейтерий реагенты и компоненты для синтеза имеются в торговле, представленные такими фирмами, как например, C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, Массачусетс, США; и CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, Нью-Йорк, США. Понятие "содержащее дейтерий соединение общей формулы (I)" означает соединение общей формулы (I), в которой один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими атомами дейтерия, и в которой повторяемость дейтерия в каждой его позиции соединения общей формулы (I) выше, чем естественная повторяемость дейтерия, которая составляет примерно 0,015%. В частности, в содержащем дейтерий соединении общей формулы (I) повторяемость дейтерия в каждой его позиции соединения общей формулы (I) выше чем 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 80%, предпочтительно выше чем 90, 95, 96 или 97%, еще более предпочтительно выше 98 или 99% в этой позиции или этих позициях. Это означает, что повторяемость дейтерия в каждой его позиции не зависит от повторяемости дейтерия в другой позиции дейтерия.

С помощью селективного встраивания одного или нескольких атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) можно изменять физико-химические свойства (как например, кислотность [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 4490], щелочность [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 9641], липофилию [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) и/или профиль обмена веществ молекулы и изменять соотношение основного соединения к метаболитам или образовавшемуся количеству метаболитов. Такие изменения могут приводить к определенным терапевтическим преимуществам и поэтому являются предпочтительными при определенных условиях. О снижении скорости обмена веществ и изменении обмена веществ, из-за которого меняется соотношение метаболитов, написано в (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Эти изменения экспозиции по отношению к основному соединению и метаболитам могут иметь важные последствия для фармакодинамики, совместимости и эффективности содержащего дейтерий соединения общей формулы (I). В некоторых случаях с помощью соли дейтерия уменьшается или прекращается образование нежелательных или токсичных метаболитов и усиливается образование желательных метаболитов (например, неврапин: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В некоторых случаях основной эффект дейтеризации состоит в том, чтобы снижать скорость системного клиренса. Из-за этого увеличивается период полувыведения соединения. К потенциальным биологическим преимуществам относятся возможность сохранения аналогичной системной экспозиции с низким максимальным высоким уровнем концентрации и повышенным минимальным уровнем концентрации. В зависимости от отношений фармакокинетики/фармакодинамики соответствующего соединения это может привести к незначительным побочным действиям и повышенной эффективности. Примерами этого эффекта дейтерия являются ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и оданациитиб (K. Kasahun et al., WO 2012/112363). Сообщается и о других случаях, в которых невысокие скорости обмена веществ приводят к увеличению экспозиции лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, рофекоксиб: F. Schneider et al., Arzneimittel. Forsch./Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Лекарства с дейтерием, которые обнаруживают эти эффекты, могут иметь незначительные требования к дозировкам (например, незначительное количество доз или низкое дозирование для достижения желаемого результата) и/или приводить к незначительным нагрузкам метаболитов.

Соединения общей формулы (I) могут обнаруживать много потенциальных позиций воздействия для метаболизма. Для оптимизации вышеописанных воздействий на физико-химические свойства и профиль обмена веществ можно выбирать содержащие дейтерий соединения общей формулы (I) с определенным образцом одного или нескольких видов обмена дейтерий-водород. В частности, атом/атомы дейтерия содержащих дейтерий соединений общей формулы (I) связаны с атомом углерода и/или стоят в позициях соединения общей формулы (I), которые означают позиции воздействия для энзимов обмена веществ, как например, цитохром P<sub>450</sub>.

Кроме того данное изобретение также содержит пролекарства соединений согласно изобретению. Понятие "пролекарства" при этом обозначает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, однако во время своего времени воздействия в организме превращаются в соединения согласно изобретению (например, метаболически или гидролитически).

В рамках данного изобретения заместители, если не предусмотрено ничего другого, имеют следующие значения.

Алкил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкильный остаток с указанным соответственно количеством атомов углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, 1-метилпропил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, 1-этилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,4-диметилпентил, 4,4-диметилпентил и 1,4,4-триметилпентил.

Алкилкарбонил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкильный оста-

ток с соответственно указанным количеством атомов углерода и связанной с атомом углерода карбонильной группой. Например и предпочтительно, должны быть названы метилкарбонил, этилкарбонил, н-пропилкарбонил, изопропилкарбонил и трет-бутилкарбонил.

Алкокси в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкокси-остаток с указанным соответственно количеством атомов углерода. Например и предпочтительно, должны быть названы метокси, этокси, п-пропокси, изопропокси, н-бутокси и трет-бутокси.

Циклоалкокси в рамках изобретения означает моноциклический, насыщенный алкильный остаток с соответственно указанным количеством кольцевых атомов углерода, соединенный с атомом кислорода. Например и предпочтительно, должны быть названы циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси и циклогексилокси.

Циклоалкил или карбоцикл в рамках изобретения означает моноциклический, насыщенный алкильный остаток с указанным соответственно количеством кольцевых атомов углерода. Например и предпочтительно, должны быть названы циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Циклоалкилкарбонил в рамках изобретения означает моноциклический, насыщенный алкильный остаток с указанным соответственно количеством кольцевых атомов углерода, и связанной с атомом углерода карбонильной группой. Например и предпочтительно, должны быть названы циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, циклогексилкарбонил и циклогептилкарбонил.

Алкоксикарбонил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкильный остаток с соответственно указанным количеством атомов углерода и связанной с атомом кислорода карбонильной группой. Например и предпочтительно, должны быть названы метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-пропoxикарбонил, изопропoxикарбонил и трет-бутоксикарбонил.

Гетероцикл или гетероциклил в рамках данного изобретения означает моноциклический, насыщенный гетероцикл с общим количеством кольцевых атомов, который содержит один или два кольцевых гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или SO<sub>2</sub> и связан кольцевым атомом углерода или при необходимости кольцевым атомом азота. Например, должны быть названы: азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидро-тиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, гексагидроазепинил и гексагидро-1,4-дiazепинил. Предпочтительными являются азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил и морфолинил.

Азагетероциклил в рамках данного изобретения означает моноциклический или бициклический, насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл с соответственно указанным количеством кольцевых атомов, который может содержать один атом азота и, кроме того, может содержать один или два других кольцевых гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или SO<sub>2</sub> и связан кольцевым атомом азота. Например, должны быть названы: пирролидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксотииоморфолинил, гексагидроазепинил, гексагидро-1,4-diazепинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, индолинил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 9-азабицикло[3.3.1]нонанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил и квинуклидинил.

Гетероарил в рамках изобретения означает моноциклический или бициклический ароматический гетероцикл (гетероароматическое соединение) с соответственно указанным количеством кольцевых атомов, который содержит до четырех одинаковых или различных кольцевых гетероатомов из ряда N, O и/или S и связан кольцевым атомом углерода или при необходимости кольцевым атомом азота. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: фурил, пирролил, тиенил, пиразолил, имидазолил, хинолинил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил и триазинил.

Моноалкиламинокарбонил в рамках изобретения означает аминогруппу, которая связана с помощью карбонильной группы и обнаруживает с прямой или разветвленной цепью алкильный заместитель с указанным соответственно количеством атомов углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: метиламинокарбонил, этиламинокарбонил, н-пропиламинокарбонил, изопропиламинокарбонил, н-бутиламинокарбонил, трет-бутиламинокарбонил, н-пентиламинокарбонил и н-гексиламинокарбонил.

Диалкиламинокарбонил в рамках изобретения означает аминогруппу, которая связана с помощью карбонильной группы и обнаруживает два одинаковых или различных, с прямой или разветвленной цепью алкильный заместитель с указанным соответственно количеством атомов углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: N,N-диметиламинокарбонил, N,N-диэтиламинокарбонил, N-этил-N-метиламинокарбонил, N-метил-N-н-пропиламинокарбонил, N-н-бутил-N-метиламинокарбонил, N-трет-бутил-N-метиламинокарбонил, N-п-пентил-N-метиламинокарбонил и N-п-гексил-N-метиламинокарбонил.

Моноалкиламиносульфонил в рамках изобретения означает аминогруппу, которая связана с помощью сульфонильной группы и обнаруживает с прямой или разветвленной цепью алкильный заместитель с указанным соответственно количеством атомов углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: метиламиносульфонил, этиламиносульфонил, н-пропиламиносульфонил, изопропиламиносульфонил, н-бутиламиносульфонил, трет-бутиламиносульфонил, н-

пентиламиносulфонил и н-гексиламиносulфонил.

Диалкиламиносulфонил в рамках изобретения означает аминогруппу, которая связана с помощью сульфонильной группы и обнаруживает два одинаковых или различных, с прямой или разветвленной цепью алкильный заместитель с указанным соответственно количеством атомов углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы N,N-диметиламиносulфонил, N,N-диэтиламиносulфонил, N-этил-N-метиламиносulфонил, N-метил-N-н-пропиламиносulфонил, N-н-бутил-N-метиламиносulфонил, N-трет-бутил-N-метиламиносulфонил, N-п-пентил-N-метиламиносulфонил и N-п-гексил-N-метиламиносulфонил.

Моноалкиламино в рамках изобретения означает аминогруппу, которая обнаруживает с прямой или разветвленной цепью алкильный заместитель с указанным соответственно количеством атомов углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, трет-бутиламино, н-пентиламино и н-гексиламино.

Диалкиламино в рамках изобретения означает аминогруппу, которая обнаруживает два одинаковых или различных с прямой или разветвленной цепью алкильных заместителей с указанным соответственно количеством атомов углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: N,N-диметиламино, N,N-диэтиламино, N-этил-N-метиламино, N-метил-N-н-пропиламино, N-н-бутил-N-метиламино, N-трет-бутил-N-метиламино, N-н-пентил-N-метиламино и N-н-гексил-N-метиламино.

Галоген в рамках изобретения включает фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительными являются хлор или фтор.

Оксогруппа в рамках изобретения означает атом кислорода, который связан двойной связью с атомом углерода.

В формулах группы, которая может означать A, X и R<sup>2</sup>, вершина линии, на которой стоит знак #<sup>1</sup>, или #<sup>2</sup>, или #<sup>3</sup>, или #<sup>4</sup>, или #<sup>5</sup>, или \*, или \*\*, или \*\*\*, означает не атом углерода или CH<sub>2</sub>-группу, а компонент соединения с соответствующим атомом, с которым связаны A или X или R<sup>2</sup>.

Если остатки в соединениях согласно изобретению являются замещенными, то они могут, если не указано другого, быть одно- или многократно замещенными. В рамках данного изобретения действует для всех остатков, которые встречаются много раз, значение которых является независимым друг от друга. Предпочтительным является замещение одним или двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями. Весьма предпочтительным является замещение одним заместителем.

В данном изобретении такое понятие, как "лечение" или "лечить", включает в себя сдерживание, замедление, задержку, облегчение, ослабление, сокращение, уменьшение, подавление, подавление или излечение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем, развития, течения или прогрессирования такого состояния и/или симптомов такого состояния. Понятие "терапия" при этом является синонимом понятию "лечение".

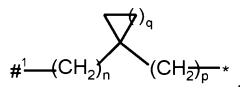
Понятия "предупреждение" или "профилактика" в рамках данного изобретения могут использоваться как синонимы и означать предотвращение или снижение риска приобрести, получить, испытывать или иметь болезнь, недуг, заболевание, повреждения или расстройства, связанные со здоровьем, развитие, течение или прогрессирование такого состояния и/или симптомов такого состояния.

Лечение или предупреждение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем может быть полным или частичным.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения общей формулы (I), в которой

A означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен,

причем (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен может быть замещен гидроксидом, метоксидом, а также до трех раз фтором, или означает группу формулы



где n означает 1,

p означает 0,

q означает 1,

причем #<sup>1</sup> обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

\* обозначает связь с R<sup>1</sup>,

X означает -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>- или #<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-\*\*,

причем #<sup>2</sup> обозначает связь с атомом углерода CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-группы,

причем \*\* обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем R<sup>6</sup> означает водород, фтор, метил, этил, метокси, этокси, трифторметокси, гидроксид, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино,

где метил и этил могут быть до трех раз замещены фтором,

R<sup>7</sup> означает водород, фтор или метил,

где метил может быть до трех раз замещен фтором, или

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,

или

$R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо, или

$R^6$  и  $R^4$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо,

$R^8$  означает водород, фтор, метил, этил, метокси, этокси, трифторметокси, гидроксид, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино,

где метил и этил могут быть до трех раз замещены фтором,

$R^9$  означает водород, фтор или метил,

где метил может быть до трех раз замещен фтором, или

$R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо,

$R^1$  означает ( $C_5$ - $C_6$ )циклоалкил, фенил или 5-10-членный гетероарил,

причем ( $C_5$ - $C_6$ )циклоалкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, циано, трифторметила, метила, этила, метокси и этокси,

где метил и этил могут быть до трех раз замещены фтором,

причем фенил замещен 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано, ( $C_1$ - $C_4$ )алкила, ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкила, трифторметила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкокси, ( $C_3$ - $C_5$ )циклоалкокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкоксикарбонила, аминикарбонила, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламинокарбонила, ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламинокарбонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфанила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфонимидоила, аминосульфонила, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламиносульфонила, ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламиносульфонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфинила, амина, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино, или

причем фенил может быть аннелирован циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероциклом или 5-6-членным гетероарилом,

где фенил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где циклопентил, циклогексил, 5-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 заместителями метила или этила,

где метил и этил могут быть замещены метокси, гидроксид, монометиламино или диэтиламино, а также до трех раз фтором, или

причем 5-10-членный гетероарил может быть замещен 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано, ( $C_1$ - $C_4$ )алкила, ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкила, трифторметила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкокси, ( $C_3$ - $C_5$ )циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, гидроксикарбонил, ( $C_1$ - $C_4$ )алкоксикарбонила, аминикарбонила, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламинокарбонила, ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламинокарбонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфанила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфонимидоила, аминосульфонила, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламиносульфонила, ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламиносульфонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфинила, амина, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино, или

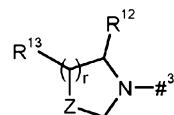
причем 5-10-членный гетероарил может быть аннелирован циклопентилом, циклогексилом или 5-6-членным гетероциклом,

где 5-10-членный гетероарил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где циклопентил, циклогексил и 5-6-членный гетероцикл могут быть замещены 1 или 2 заместителями ( $C_1$ - $C_4$ )алкила,

где ( $C_1$ - $C_4$ )алкил может быть замещен ( $C_1$ - $C_4$ )алкокси, гидроксид, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино, а также до пяти раз фтором,

$R^2$  означает группу формулы



причем  $\#^3$  обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

$r$  означает 0 или 1,

$Z$  означает S, SO,  $SO_2$  или  $CR^{14A}R^{14B}$ ,

где  $R^{14A}$  означает водород, галоген, циано, ( $C_1$ - $C_4$ )алкил, циклопропил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гидроксид, метокси, этокси, циклопропокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, гидроксикарбонил, аминикарбонил или амина,

где ( $C_1$ - $C_4$ )алкил может быть замещен гидроксид, амина, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино,

$R^{14B}$  означает водород, фтор, метил или трифторметил, или

$R^{14A}$  и  $R^{14B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,



$R^{12}$  означает водород, циано, метил, этил, ацетил или формил,  
где метил может быть замещен гидроксигруппой или до пяти раз фтором, где ацетил замещен гидроксигруппой или до трех раз фтором,

$R^{13}$  означает водород, фтор или метил, или

$R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, или

$R^{13}$  и  $R^{14A}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо,

где циклопропильное или циклобутильное кольцо может быть замещено до двух раз фтором, или

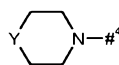
$R^{14A}$  и  $R^{14B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо,

где циклопропильное или циклобутильное кольцо может быть замещено до двух раз фтором,

причем  $R^{13}$ ,  $R^{14A}$  и  $R^{14B}$  означают водород, если  $R^{12}$  не означает водород,

причем  $R^{12}$  означает водород, когда один из заместителей  $R^{13}$ ,  $R^{14A}$  или  $R^{14B}$  не означает водород, или

означает группу формулы



причем  $\#^4$  обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

Y означает  $NR^{15}$ ,  $CR^{16A}R^{16B}$ , кислород или серу,

где  $R^{15}$  означает водород или метил,

$R^{16A}$  означает водород или метил,

$R^{16B}$  означает водород или метил,

$R^3$  означает водород или метил,

$R^4$  означает водород, фтор, метил, этил, метокси, этокси, трифторметокси, гидроксигруппы, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино,

где метил и этил могут быть до трех раз замещены фтором,

$R^5$  означает водород, фтор или метил,

где метил может быть до трех раз замещен фтором, или

$R^4$  и  $R^5$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

а также их соли, сольваты и сольваты солей соединений формулы (I).

Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения общей формулы (I), в которой

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

причем  $\#^5$  обозначает связь атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем  $***$  обозначает связь с  $R^1$ -группой,

X означает  $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-*$ ,

причем  $\#^2$  обозначает связь с атомом углерода  $CR^4R^5$ -группы,

причем  $**$  обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем  $R^6$  означает водород, фтор, метил, трифторметил или гидроксигруппы,

$R^7$  означает водород, фтор или метил, или

$R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

$R^1$  означает фенил или 5-6-членный гетероарил,

причем фенил замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, метиламинокарбонила, диметиламинокарбонила, метилсульфанила, метилсульфонила, метилсульфонимидоила, аминсульфонила или метилсульфинила, или

причем фенил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероариллом,

где цикlopентил, циклогексил, ( $C_5$ - $C_6$ )гетероцикл и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 заместителями метила или этила, или

причем 5-6-членный гетероарил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметил, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, метиламинокарбонила, трет-бутиламинокарбонила, диметиламинокарбонила,

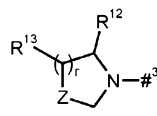
причем 5-6-членный гетероарил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, 5-6-

членным гетероциклилом, фенилом или 5-6-членным гетероарилом,

где 5-6-членный гетероарил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где цикlopентил, циклогексил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 заместителями (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



причем #<sup>3</sup> обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

г означает 0 или 1,

Z означает S или CR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>, когда г означает 0,

Z означает S, SO, SO<sub>2</sub> или CR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>, когда г означает 1,

где соответственно

R<sup>14A</sup> означает водород, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гидроксид, метокси, дифторметокси или трифторметокси,

R<sup>14B</sup> означает водород или фтор, или

R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбонильную группу,

R<sup>12</sup> означает водород, циано, метил, ацетил или формил, где ацетил замещен гидроксидом или до трех раз фтором,

R<sup>13</sup> означает водород, фтор или метил, или

R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, или

R<sup>13</sup> и R<sup>14A</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, или

R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором,

причем R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> означают водород, когда R<sup>12</sup> не означает водород, причем R<sup>12</sup> означает водород, когда один из заместителей R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> или R<sup>14B</sup> не означает водород,

R<sup>3</sup> означает водород,

R<sup>4</sup> означает водород, фтор или метил,

R<sup>5</sup> означает водород,

а также их соли, сольваты и сольваты солей соединений формулы (I).

Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения общей формулы (I), в которой

A означает -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-\*\*\*, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*\*\*, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CHF-\*\*\* или #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-\*\*\*,

причем #<sup>5</sup> обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем \*\*\* обозначает связь с R<sup>1</sup>-группой,

X означает -#<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-\*\*,

причем #<sup>2</sup> обозначает связь с атомом углерода CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-группы,

причем \*\* обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем R<sup>6</sup> означает водород, фтор, метил, трифторметил или гидроксид,

R<sup>7</sup> означает водород, фтор или метил, или

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

R<sup>8</sup> означает водород, фтор, метил или трифторметил,

R<sup>9</sup> означает водород, фтор или метил,

R<sup>1</sup> означает фенил или 5-6-членный гетероарил,

причем фенил замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, метиламинокарбонила, диметиламинокарбонила, метилсульфанила, метилсульфонила, метилсульфонимидоила, аминсульфонила или метилсульфинила, или

причем фенил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероциклилом или 5-6-членным гетероарилом,

где цикlopентил, циклогексил, 5-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 заместителями метила или этила, или

причем 5-6-членный гетероарил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга

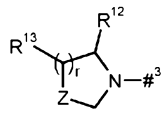
выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, метиламинокарбонила, трет-бутиламинокарбонила, диметиламинокарбонил,

причем 5-6-членный гетероарил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероциклилом, фенилом или 5-6-членным гетероарилом,

где 5-6-членный гетероарил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где цикlopентил, циклогексил 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 заместителями (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



причем #<sup>3</sup> обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

г означает 0 или 1,

Z означает S или CR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>, когда г означает 0,

Z означает S, SO, SO<sub>2</sub> или CR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>, когда г означает 1,

где соответственно

R<sup>14A</sup> означает водород, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гидроксид, метокси, дифторметокси или трифторметокси,

R<sup>14B</sup> означает водород или фтор, или

R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбонильную группу,

R<sup>12</sup> означает водород, циано, метил, ацетил или формил,

где ацетил замещен гидроксидом или до трех раз фтором,

R<sup>13</sup> означает водород, фтор или метил, или

R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, или

R<sup>13</sup> и R<sup>14A</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, или

R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, причем R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> означают водород, если R<sup>12</sup> не означает водород,

причем R<sup>12</sup> означает водород, когда один из заместителей R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> или R<sup>14B</sup> не означает водород,

R<sup>3</sup> означает водород,

R<sup>4</sup> означает водород, фтор или метил,

R<sup>5</sup> означает водород,

а также их соли, сольваты и сольваты солей соединений формулы (I).

Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения общей формулы (I), в которой

A означает -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-\*\*\*, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*\*\*, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CHF-\*\*\* или #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-\*\*\*,

причем #<sup>5</sup> обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем \*\*\* обозначает связь с R<sup>1</sup>-группой,

X означает -#<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-\*\*,

причем #<sup>2</sup> обозначает связь с атомом углерода CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-группы,

причем \*\* обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем R<sup>6</sup> означает водород, фтор, метил, трифторметил или гидроксид,

R<sup>7</sup> означает водород, фтор или метил, или

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

R<sup>8</sup> означает водород, фтор, метил или трифторметил,

R<sup>9</sup> означает водород, фтор или метил,

R<sup>1</sup> означает фенил, пирозолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил, оксадиазолил или пиридил,

причем фенил замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, метиламинокарбонила, диметиламинокарбонила, метилсульфанила, метилсульфонила, метилсульфонимидоила, аминосульфонилила или метилсульфинилила, или

причем фенил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, пиразолилом или пиридилом,

где цикlopентил, циклогексил, пиразолил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 заместителями метила или этила, или

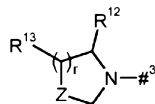
причем пиразолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил, оксадиазолил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметил, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, метиламинокарбонила, трет-бутиламинокарбонила, диметиламинокарбонила,

причем пиразолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил, оксадиазолил или пиридил могут быть аннелированы цикlopентилом, циклогексилом, фенилом или пиридилом,

причем пиридил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где цикlopентил, циклогексил, фенил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 заместителями (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



причем #<sup>3</sup> обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

г означает 0 или 1,

Z означает S или CR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>, когда г означает 0,

Z означает S, SO, SO<sub>2</sub> или CR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>, когда г означает 1,

где соответственно

R<sup>14A</sup> означает водород, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гидроксид, метокси, дифторметокси или трифторметокси,

R<sup>14B</sup> означает водород или фтор, или

R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбонильную группу,

R<sup>12</sup> означает водород, циано, метил, ацетил или формил,

где ацетил замещен гидроксидом или до трех раз фтором,

R<sup>13</sup> означает водород, фтор или метил, или

R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, или

R<sup>13</sup> и R<sup>14A</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, или

R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, причем R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> означают водород, если R<sup>12</sup> не означает водород,

причем R<sup>12</sup> означает водород, когда один из заместителей R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> или R<sup>14B</sup> не означает водород,

R<sup>3</sup> означает водород,

R<sup>4</sup> означает водород, фтор или метил,

R<sup>5</sup> означает водород, а также их соли, сольваты и сольваты солей соединений формулы (I).

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой

A означает -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-\*\*\*, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*\*\*, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CHF-\*\*\* или #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-\*\*\*,

причем #<sup>5</sup> обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем \*\*\* обозначает связь с R<sup>1</sup>-группой,

а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой A означает -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой A означает -CH<sub>2</sub>-, а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой

X означает -#<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-\*\*,

причем #<sup>2</sup> обозначает связь с атомом углерода CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-группы,

причем \*\* обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем R<sup>6</sup> означает водород, фтор, метил, трифторметил или гидроксид,

$R^7$  означает водород, фтор или метил, или  
 $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,  
 а также их сольваты, соли и сольваты солей.  
 Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой  
 $X$  означает  $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$ ,  
 причем  $\#^2$  обозначает связь с атомом углерода  $CR^4R^5$ -группы,  
 причем  $^{**}$  обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,  
 причем  $R^6$  означает водород, фтор, метил, трифторметил или гидроксиль,  
 $R^7$  означает водород, фтор или метил, или  
 $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,  
 $R^8$  означает водород, фтор, метил или трифторметил,  
 $R^9$  означает водород, фтор или метил,  
 а также их сольваты, соли и сольваты солей.  
 Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой  $X$  означает  $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$ ,  
 причем  $\#^2$  обозначает связь с атомом углерода  $CR^4R^5$ -группы,  
 причем  $^{**}$  обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,  
 причем  $R^6$  означает водород, фтор, метил или трифторметил,  
 $R^7$  означает водород,  
 а также их сольваты, соли и сольваты солей.  
 Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой  
 $X$  означает  $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$ ,  
 причем  $\#^2$  обозначает связь с атомом углерода  $CR^4R^5$ -группы,  
 причем  $^{**}$  обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,  
 причем  $R^6$  означает трифторметил,  
 $R^7$  означает водород,  
 $R^8$  означает водород,  
 $R^9$  означает водород,  
 а также их сольваты, соли и сольваты солей.  
 Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой  $X$  означает  $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$ ,  
 причем  $\#^2$  обозначает связь с атомом углерода  $CR^4R^5$ -группы,  
 причем  $^{**}$  обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,  
 причем  $R^6$  означает водород,  
 $R^7$  означает водород,  
 $R^8$  означает водород, фтор, метил или трифторметил,  
 $R^9$  означает водород, фтор или метил,  
 а также их сольваты, соли и сольваты солей.  
 Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой  
 $X$  означает  $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$ ,  
 причем  $\#^2$  обозначает связь с атомом углерода  $CR^4R^5$ -группы,  
 причем  $^{**}$  обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,  
 причем  $R^6$  означает водород,  
 $R^7$  означает водород,  
 $R^8$  означает фтор,  
 $R^9$  означает фтор,  
 а также их сольваты, соли и сольваты солей.  
 Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой  
 $X$  означает  $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$ ,  
 причем  $\#^2$  обозначает связь с атомом углерода  $CR^4R^5$ -группы,  
 причем  $^{**}$  обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,  
 причем  $R^6$  означает водород,  
 $R^7$  означает водород,  
 $R^8$  означает водород,  
 $R^9$  означает водород,  
 а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой

$R^1$  означает фенил или 5-6-членный гетероарил,

причем фенил замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, метиламинокарбонила, диметиламинокарбонила, метилсульфанила, метилсульфонила, метилсульфонимидоила, аминосульфонила или метилсульфенила, или

причем фенил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероарилом,

где цикlopентил, циклогексил,  $(C_5-C_6)$ гетероцикл и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 заместителями метила или этила, или

причем 5-6-членный гетероарил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметил, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, метиламинокарбонила, трет-бутиламинокарбонила, диметиламинокарбонила,

причем 5-6-членный гетероарил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероциклом, фенилом или 5-6-членным гетероарилом,

где 5-6-членный гетероарил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где цикlopентил, циклогексил 5-6-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 заместителями  $(C_1-C_4)$ алкила,

а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой

$R^1$  означает 5-6-членный гетероарил,

причем 5-6-членный гетероарил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, метиламинокарбонила, трет-бутиламинокарбонила, диметиламинокарбонила,

причем 5-6-членный гетероарил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероциклом, фенилом или 5-6-членным гетероарилом,

где 5-6-членный гетероарил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где цикlopентил, циклогексил 5-6-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 заместителями  $(C_1-C_4)$ алкила,

а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой

$R^1$  означает фенил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил, оксадиазолил или пиридил,

причем фенил замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, метиламинокарбонила, диметиламинокарбонила, метилсульфанила, метилсульфонила, метилсульфонимидоила, аминосульфонила или метилсульфенила, или

причем фенил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, пиразолилом или пиридилом,

где цикlopентил, циклогексил, пиразолил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 заместителями метила или этила, или

причем пиразолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил, оксадиазолил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметил, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, метиламинокарбонила, трет-бутиламинокарбонила, диметиламинокарбонила,

причем пиразолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил, оксадиазолил или пиридил могут быть аннелированы цикlopентилом, циклогексилом, фенилом или пиридилом,

причем пиридил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где цикlopентил, циклогексил, фенил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 заместителями  $(C_1-C_4)$ алкила,

а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой

$R^1$  означает фенил,

причем фенил замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора,

хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, метиламинокарбонила, диметиламинокарбонила, метилсульфанила, метилсульфонила, метилсульфонимидоила, аминосульфонила или метилсульфонила, или

причем фенил может быть аннелирован циклопентилом, циклогексилом, пиразолилом или пиридилом,

где циклопентил, циклогексил, пиразолил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 заместителями метила или этила,

а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой

$R^1$  означает пиразолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил или оксадиазолил,

причем фенил может быть аннелирован циклопентилом, циклогексилом, пиразолилом или пиридилом,

где циклопентил, циклогексил, пиразолил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 заместителями метила или этила,

причем пиразолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил или оксадиазолил могут быть замещены 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметил, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, метиламинокарбонила, трет-бутиламинокарбонила, диметиламинокарбонила,

причем пиразолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил, оксадиазолил или пиридил могут быть аннелированы циклопентилом, циклогексилом, фенилом или пиридилом,

причем пиридил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где циклопентил, циклогексил, фенил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 заместителями ( $C_1$ - $C_4$ )алкила,

а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой

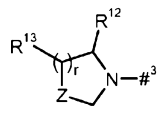
$R^1$  означает пиридил,

причем пиридил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, трифторметила и метокси,

а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой

$R^2$  означает группу формулы



причем  $\#^3$  обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

$r$  означает 0 или 1,

$Z$  означает S или  $CR^{14A}R^{14B}$ , когда  $r$  означает 0,

$Z$  означает S, SO,  $SO_2$  или  $CR^{14A}R^{14B}$ , когда  $r$  означает 1,

где соответственно

$R^{14A}$  означает водород, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гидроксид, метокси, дифторметокси или трифторметокси,

$R^{14B}$  означает водород или фтор, или

$R^{14A}$  и  $R^{14B}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбонильную группу,

$R^{12}$  означает водород, циано, метил, ацетил или формил,

где ацетил замещен гидроксидом или до трех раз фтором,

$R^{13}$  означает водород, фтор или метил, или

$R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, или

$R^{13}$  и  $R^{14A}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, или

$R^{14A}$  и  $R^{14B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, причем  $R^{13}$ ,  $R^{14A}$  и  $R^{14B}$  означают водород, если  $R^{12}$  не означает водород,

причем  $R^{12}$  означает водород, когда один из заместителей  $R^{13}$ ,  $R^{14A}$  или  $R^{14B}$  не означает водород,

а также их сольваты, соли и сольваты солей.

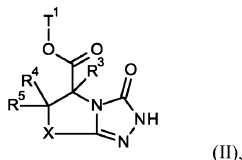
Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой  $R^3$  означает водород, а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой  $R^4$  означает водород, фтор или метил, а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения также являются соединения общей формулы (I), в которой  $R^5$  означает водород, а также их сольваты, соли и сольваты солей.

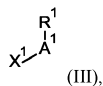
Еще одним предметом изобретения является способ получения соединений формулы (I) согласно изобретению, отличающийся тем, что

[A] соединение формулы (II)



в которой  $A^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и X соответственно имеют вышеуказанные значения и  $T^1$  означает  $(C_1-C_4)$ алкил или бензил,

в инертном растворителе в присутствии подходящего подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)



в которой  $A^1$  означает  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $\#^5-CH_2CH(CH_3)-^{***}$ ,  $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-^{***}$ ,  $\#^5-CH_2CHF-^{***}$  или  $\#^5-CH_2CF_2-^{***}$ ,

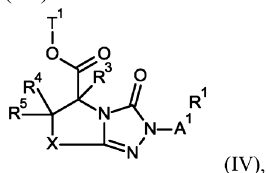
причем  $\#^5$  обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем  $^{***}$  обозначает связь с  $R^1$ -группой,

$R^1$  имеет вышеуказанные значения, и

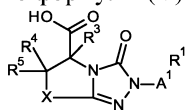
$X^1$  означает подходящую уходящую группу, в частности хлор, бром, йод, мезилат {(метилсульфонил)окси}, трифлат {(трифторметил)сульфонил}окси, нонафлат {(нонафтор-бутил)сульфонил}окси, нозилат {(4-нитрофенил)сульфонил}окси или тозилат {(4-метилфенил)сульфонил}окси,

с получением соединения формулы (IV)



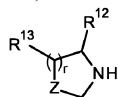
в которой  $A^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X и  $T^1$  соответственно имеют вышеуказанные значения,

которую затем преобразуют удалением группы " $T^1$ " в инертном растворителе в присутствии подходящего основания или кислоты в соединение формулы (V)



в которой  $A^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и X соответственно имеют вышеуказанные значения,

и затем преобразуют их в инертном растворителе в условиях амидного сочетания с амином формулы (VI-A), соответственно (VI-B)



соответственно

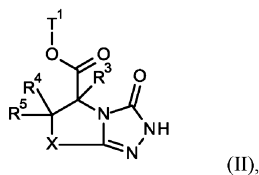


в которой Y, Z,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  соответственно имеют вышеуказанные значения,

затем, при необходимости, имеющиеся защитные группы отщепляют в соответствии с методами, известными специалисту, и получаемые соединения формулы (I), при необходимости, преобразуют с подходящими (i) растворителями и/или (ii) кислотами или основаниями в сольваты, соли и/или сольваты солей, или



[B] соединение формулы (VII)

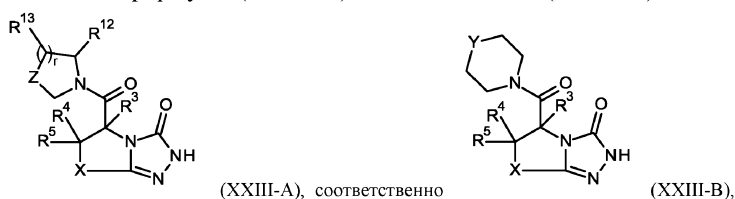


в которой  $A^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X$  соответственно имеют вышеуказанные значения и  $T^1$  означает  $(C_1-C_4)$ алкил или бензил,

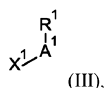
преобразуют в инертном растворителе в присутствии подходящего основания с помощью амина формулы (VI-A), соответственно (VI-B)



в которой  $Y$ ,  $Z$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  соответственно имеют вышеуказанные значения, с получением соединения формулы (XXIII-A), соответственно (XXIII-B)



в которой  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  соответственно имеют вышеуказанные значения, которую в инертном растворителе в присутствии подходящего подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)



в которой  $A^1$  означает  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $\#^5-CH_2CH(CH_3)-^{***}$ ,  $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-^{***}$ ,  $\#^5-CH_2CHF-^{***}$  или  $\#^5-CH_2CF_2-^{***}$ ,

причем  $\#^5$  обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

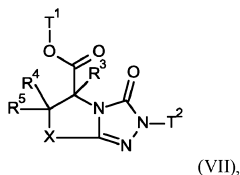
причем  $^{***}$  обозначает связь с  $R^1$ -группой,

$R^1$  имеет вышеуказанные значения, и

$X^1$  означает подходящую уходящую группу, в частности хлор, бром, йод, мезилат {(метилсульфонил)окси}, трифлат {[трифторметил]сульфонил]окси}, нафлат {[нафтор-бутил]сульфонил]окси}, нозилат {[4-нитрофенил]сульфонил]окси} или тозилат {[4-метилфенил]сульфонил]окси},

затем, при необходимости, имеющиеся защитные группы отщепляют в соответствии с методами, известными специалисту, и получаемые соединения формулы (I), при необходимости, преобразуют с подходящими (i) растворителями и/или (ii) кислотами или основаниями в сольваты, соли и/или сольваты солей, или

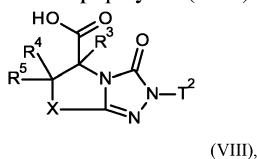
[C] соединение формулы (VII)



в которой  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X$  соответственно имеют вышеуказанные значения и  $T^1$  означает  $(C_1-C_4)$ алкил или бензил,

$T^2$  означает 4-метоксибензил, бензил, аллил,  $\beta$ -(триметилсилил)этоксиметил (SEM), метоксиметил (MOM) или бензилоксиметил,

преобразуют с помощью гидролиза эфирной группы в инертном растворителе в присутствии подходящего основания или кислоты в соединение формулы (VIII)

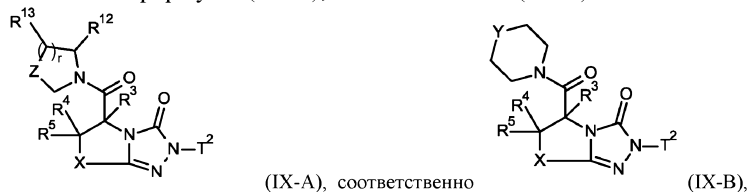


в которой  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $T^2$  и  $X$  соответственно имеют вышеуказанные значения,

затем их в инертном растворителе в условиях амидного сочетания подвергают взаимодействию с амином формулы (VI-A)



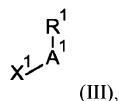
в которой Z, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> соответственно имеют вышеуказанные значения, с получением соединения формулы (IX-A), соответственно (IX-B)



в которой R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, T<sup>2</sup>, X, Y и Z соответственно имеют вышеуказанные значения, удаляют защитную группу "T<sup>2</sup>" в инертном растворителе в присутствии подходящего основания или кислоты, или в присутствии подходящего палладиевого катализатора и полученное соединение формулы (X-A), соответственно (X-B)



в которой R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, X, Y и Z соответственно имеют вышеуказанные значения, в инертном растворителе в присутствии подходящего подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)



в которой A<sup>1</sup> означает -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-\*\*\*, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*\*\*, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CHF-\*\*\* или #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-\*\*\*,

причем #<sup>5</sup> обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем \*\*\* обозначает связь с R<sup>1</sup>-группой,

R<sup>1</sup> имеет вышеуказанные значения, и

X<sup>1</sup> означает подходящую уходящую группу, в частности хлор, бром, йод, мезилат {(метил сульфонил)окси}, трифлат {[трифторметил]сульфонил]окси}, наофлат {[нонафтор-бутил]сульфонил]окси}, нозилат{[(4-нитрофенил)сульфонил]окси} или тозилат {[4-метилфенил]сульфонил]окси},

затем, при необходимости, имеющиеся защитные группы отщепляют в соответствии с методами, известными специалисту, и получаемые соединения формулы (I), при необходимости, преобразуют с подходящими (i) растворителями и/или (ii) кислотами или основаниями в сольваты, соли и/или сольваты солей.

Соединения формул (III), (VI-A) и (VI-B) имеются в продаже, известны в литературе или могут быть получены аналогично способам, известным в литературе.

Инертными растворителями для стадий технологического процесса (II)+(III)→(IV) или (X)+(III)→(I) являются, например, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, тетрахлорметан, трихлорэтилен или хлорбензол, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметилэтиловый эфир или диэтиленгликольдиметилэтиловый эфир, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклопентан или нефтяные фракции, спирты, как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, 2,2,2-трифторэтанол или другие растворители, как ацетон, метилэтилкетон, этиловый эфир уксусной кислоты, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N,N'-диметилпропиленмочевина (ДМПМ), N-метилпирролидон (NMP) или пиридин. Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительно используют диметилформамид или ацетонитрил.

В качестве оснований для стадии технологического процесса (II)+(III)→(IV) или (X)+(III)→(I) подходят все обычные неорганические или органические основания. К ним предпочтительно относят литий, натрий, калий, гидроксиды щелочных металлов, как например, гидроксид лития, натрия или калия, алколяты, как калий-трет-бутилат, метанолят, этанолят, карбонаты щелочных или щелочно-земельных металлов, как карбонат лития, натрия, калия, кальция или цезия, при необходимости с добавлением иодида щелочного металла, как например, иодид натрия или иодид калия, или органические амины, как триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, N,N-диизопропилэтиламин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO®).

Предпочтительно используют карбонат цезия.

Реакцию осуществляют, в общем, при температурах 0-120°C, предпочтительно при 20-80°C, весьма предпочтительно при комнатной температуре, при необходимости в микроволновой печи. Преобразование можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар).

Гидролиз эфиров соединений (IV) или соединений формулы (V) или соединений (VII) в соединения формулы (VIII) проводят обычными методами при обработке сложных эфиров кислотами или основаниями в инертных растворителях, причем при последней обработке образовавшиеся первыми соли преобразуют в свободные карбоновые кислоты с помощью обработки кислотой. В случае трет-бутилового эфира расщепление сложного эфира предпочтительно проводят кислотами.

В качестве инертных растворителей для этой реакции подходят вода или обычные для расщепления сложного эфира органические растворители. К ним предпочтительно относятся такие спирты, как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, или такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан или гликольдиметиловый эфир, или другие растворители, как ацетон, дихлорметан, диметилформамид или диметилсульфоксид. Также можно применять смеси названных растворителей. В случае основного гидролиза сложных эфиров предпочтительными являются смеси воды с диоксаном, тетрагидрофураном, метанолом и/или этанолом, и/или н-пропанолом. В случае преобразования с трифторуксусной кислотой предпочтительно используют дихлорметан, и в случае преобразования с хлороводородом предпочтительно используют тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диоксан или воду.

В качестве оснований подходят обычные неорганические основания. К ним предпочтительно относятся такие гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, как например, гидроксид натрия, лития, калия или бария, или такие карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, как карбонат натрия, калия или кальция. Особенно предпочтительными являются гидроксид натрия или лития.

В качестве кислот для расщепления сложных эфиров, в общем, подходят серная кислота, хлороводород/соляная кислота, водородбромид/бромистоводородная кислота, фосфорная, уксусная, трифторуксусная кислота, толуолсульфокислота, метансульфокислота или трифторметансульфокислота или их смеси, при необходимости с добавлением воды. Предпочтительными являются хлороводород или трифторуксусная кислота в случае трет-бутилового эфира, и соляная кислота в случае метилового эфира.

Расщепление сложных эфиров осуществляют, в общем, при температурах 0-100°C, предпочтительно 0-50°C, особенно предпочтительно при комнатной температуре.

Названные преобразования можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

Инертными растворителями для амидного сочетания (V)+(VI-A)→(I) или (V)+(VI-B)→(I) или (VIII)+(VI-A)→(IX-A) или (VIII)+(VI-B)→(IX-B) являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый эфир гликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или другие растворители, как ацетон, этиловый эфир уксусной кислоты, ацетонитрил, пиридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидон (NMP). Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительными являются дихлорметан, тетрагидрофуран, диметилформамид или смеси этих растворителей.

В качестве средства для конденсации для образования амидов v или (VIII)+(VI-A)→(IX-A) или (VIII)+(VI-B)→(IX-B) подходят, например, такие карбодиимиды, как N,N'-диэтил-, N,N'-дипропил-, N,N'-диизопропил-, N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид-гидрохлорид (EDC), такие производные фосгена, как N,N'-карбонилдимидазол (CDI), такие соединения 1,2-оксазолия, как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолий-3-сульфат или 2-трет-бутил-5-метил-оксазолий-перхлорат, ациламино-соединений, как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, или изобутилхлорформиат, ангидрид пропанфосфоновой кислоты (T3P), 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин, диэтиловый эфир цианофосфоновой кислоты, бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)-фосфорилхлорид, бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфоний-гексафторфосфат, бензотриазол-1-илокси-трис-(пирролидино)фосфоний-гексафторфосфат (PyBOP), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-тетрафторборат (TBTU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (HBTU), 2-(2-оксо-1-(2H)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафторборат (TPTU), O-(1-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (HATU) или O-(1H-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафторборат (TCTU), при необходимости в комбинации с другими вспомогательными веществами, как 1-гидоксибензотриазол (HOBT) или N-гидроксисукцинимид (HOSu), а также в качестве оснований - карбонаты щелочных металлов, например, карбонат натрия или калия, или гидрокарбонат, или такие органические основания, как триалкиламин, например, триэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин или N,N-диизопропилэтиламин. Предпочтительно используют HATU.

Конденсации (V)+(VI-A)→(I) или (V)+(VI-B)→(I) или (VIII)+(VI-A)→(IX-A) или (VIII)+(VI-B)→(IX-B), в общем, проводят при температурах -20-100°C, предпочтительно при 0-60°C. Преобразование может происходить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

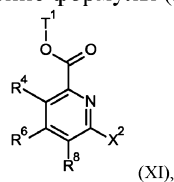
Также альтернативно можно сначала переводить карбоновые кислоты формулы (V) или (VIII) в соответствующий хлорид карбоновой кислоты, и затем преобразовывать его сразу или после отдельного преобразования амином формулы (VI) в соединения согласно изобретению. Образование хлоридов карбоновых кислот из карбоновых кислот проводят методами, известными специалисту, например, с помощью обработки тионилхлоридом или оксалилхлоридом в присутствии подходящего основания, например, в присутствии пиридина, а также выборочно с использованием диметилформамида, выборочно в подходящем инертном растворителе.

Отщепление защитной группы на этапе реакции (IX)→(X) при этом проводят обычными, известными из химии защитных групп методами, предпочтительно замещением кислотой, как например, трифторуксусной кислотой в дихлорметане, основанием, как например, аммиаком в метаноле, деструктивным гидрированием в присутствии палладиевого катализатора, как например, палладия на активном угле, в инертном растворителе, как например, этаноле или этиловом эфире уксусной кислоты, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноне (DDQ) или аммоний-церий(IV)-нитрате (CAN) [см. также, например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Уайли, Нью-Йорк, 1999].

Инертными растворителями для преобразования (II)+(VI-A)→(XXIII-A) или (II)+(VI-B)→(XXIII-B) являются, например, пирролидин, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран или дихлорметан. Предпочтительно используют пирролидин.

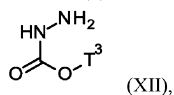
Преобразования (II)+(VI-A)→(XXIII-A) или (II)+(VI-B)→(XXIII-B) проводят, в общем, при температурах от 20 до 200°C, предпочтительно при 80-200°C. Преобразование может происходить при нормальном или повышенном давлении (например, 1-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

Соединения формулы (II), в которой X означает #<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-\*\* и R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>9</sup> означают водород, могут быть получены, в то время как соединение формулы (XI)

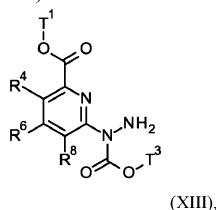


в которой T<sup>1</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или бензил, X<sup>2</sup> означает фтор, хлор, бром или йод, и R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>8</sup> соответственно имеют вышеуказанные значения,

в инертном растворителе в присутствии подходящего основания и, при необходимости, палладиевого катализатора подвергают взаимодействию с соединением формулы (XII)

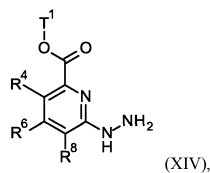


в которой T<sup>3</sup> означает бензил или трет-бутил, с получением соединения формулы (XIII)



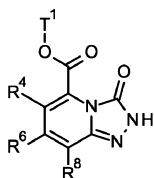
в которой R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, T<sup>1</sup> и T<sup>3</sup> соответственно имеют вышеуказанные значения,

отщепляют защитную группу T<sup>3</sup> в подходящем инертном растворителе с помощью деструктивного гидрирования в присутствии палладиевого катализатора и образовавшееся в результате этого соединение формулы (XIV)



в которой R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> и T<sup>1</sup> соответственно имеют вышеуказанные значения,

в подходящем растворителе с производным фосфогена с получением соединения формулы (XV)

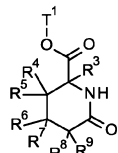


(XV),

в которой  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  и  $T^1$  соответственно имеют вышеуказанные значения, циклизируют и затем гидрируют в подходящем растворителе в присутствии палладиевого катализатора в атмосфере водорода,

и полученные соединения формулы (I) преобразуют с подходящими (i) растворителями и/или (ii) кислотами или основаниями в сольваты, соли и/или сольваты солей.

Соединения формулы (II) или (IV), в которых X означает  $\#^2\text{-CR}^6\text{R}^7\text{-CR}^8\text{R}^9\text{-**}$ , могут быть получены, в то время как соединение формулы (XVI)

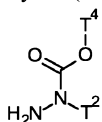


(XVI),

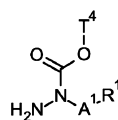
в которой  $T^1$  означает  $(C_1\text{-}C_4)$  алкил или бензил,

и  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  соответственно имеют вышеуказанные значения,

в подходящем растворителе в присутствии триметилксоний-тетрафторбората подвергают взаимодействию с соединением формулы (XVII-A), соответственно (XVII-B)



(XVII-A), соответственно

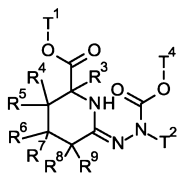


(XVII-B),

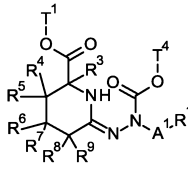
в которой  $T^2$  означает 4-метоксибензил,  $T^4$  означает метил или этил,

и  $A^1$  и  $R^1$  соответственно имеют вышеуказанные значения,

с получением соединения формулы (XVIII-A), соответственно (XVIII-B)



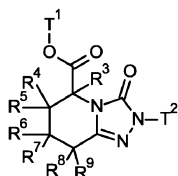
(XVIII-A),



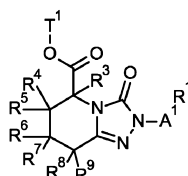
(XVIII-B),

в которой  $A^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $T^1$ ,  $T^2$  и  $T^4$  соответственно имеют вышеуказанные значения,

которые циклизируют в подходящем растворителе с получением соединения формулы (XIX-A), соответственно (XIX-B)



(XIX-A), соответственно



(XIX-B),

в которой  $A^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $T^1$  и  $T^2$  соответственно имеют вышеуказанные значения,

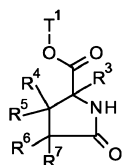
и затем для соединений формулы (XIX-A) удаляют  $T^2$ -защитную группу в инертном растворителе в присутствии подходящей кислоты,

и полученные соединения формулы (I) преобразуют с подходящими (i) растворителями и/или (ii) кислотами или основаниями в сольваты, соли и/или сольваты солей.

Соединения формулы (XIX-B) соответствуют соединениям формулы (IV), если в формуле (IV) X означает  $\#^2\text{-CR}^6\text{R}^7\text{-CR}^8\text{R}^9\text{-**}$ .

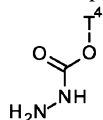
Соединения формулы (VII) соответствуют соединениям формулы (XIX), если в формуле (VII) X означает  $\#^2\text{-CR}^6\text{R}^7\text{-CR}^8\text{R}^9\text{-**}$ .

Соединения формулы (II), в которых X означает  $\text{-CR}^6\text{R}^7\text{-}$ , могут быть получены, в то время как соединение формулы (XX)



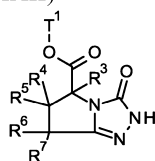
(XX),

в которой  $T^1$  означает  $(C_1-C_4)$  алкил или бензил,  
и  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  соответственно имеют вышеуказанные значения,  
сначала преобразуют в подходящем растворителе в присутствии триметилоксоний-тетрафторбората  
и затем подвергают взаимодействию с соединением формулы (XXI)



(XXI),

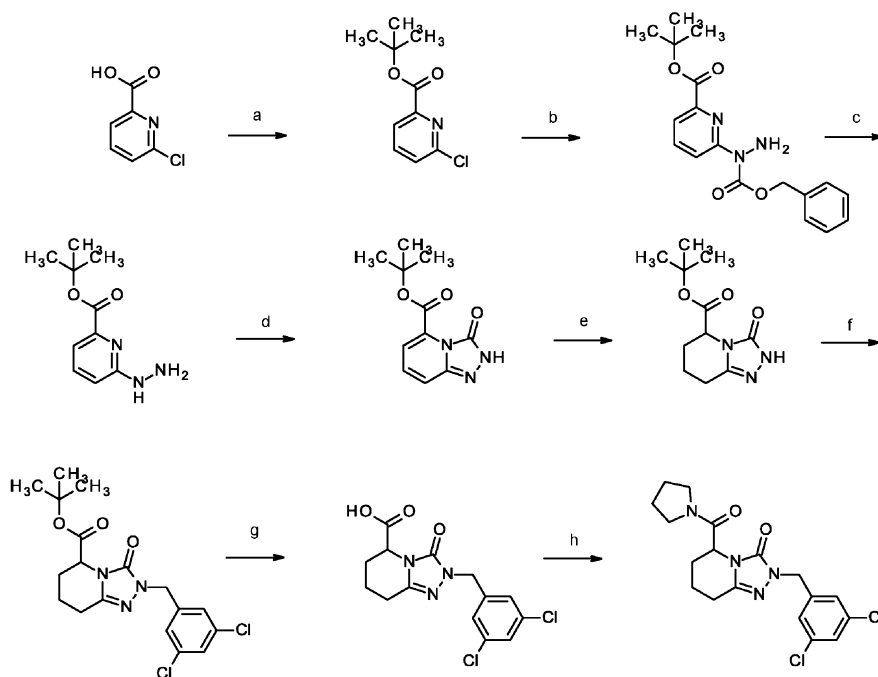
в которой  $T^4$  означает метил, этил, трет-бутил или бензил,  
с получением соединения формулы (XXII)



(XXII),

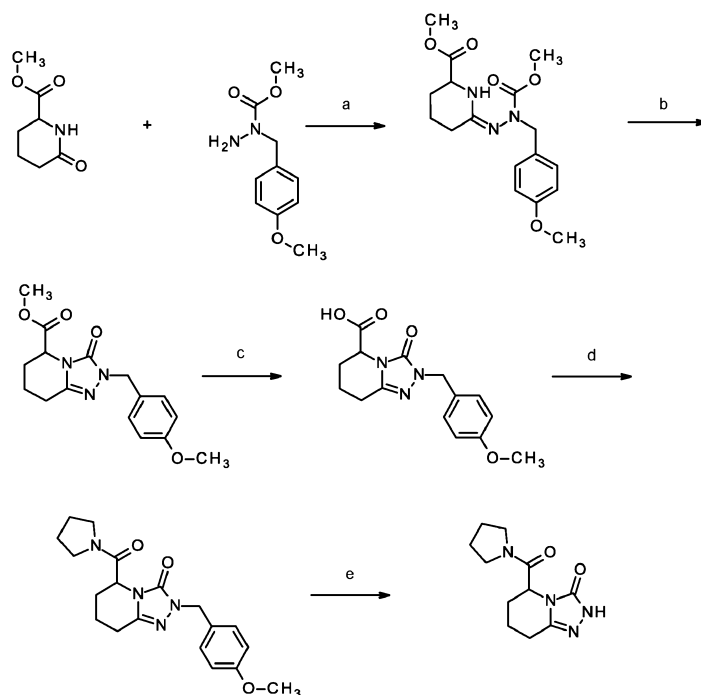
в которой  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $T^1$  соответственно имеют вышеуказанные значения.  
Соединения формул (XI), (XII), (XVII-A), (XVII-B), (XX) и (XXI) имеются в продаже, известны в литературе или могут быть получены аналогично способам, известным в литературе.  
Описанные способы подробно, с примерами представлены на следующих схемах (схемы 1-3).

#### Схема 1



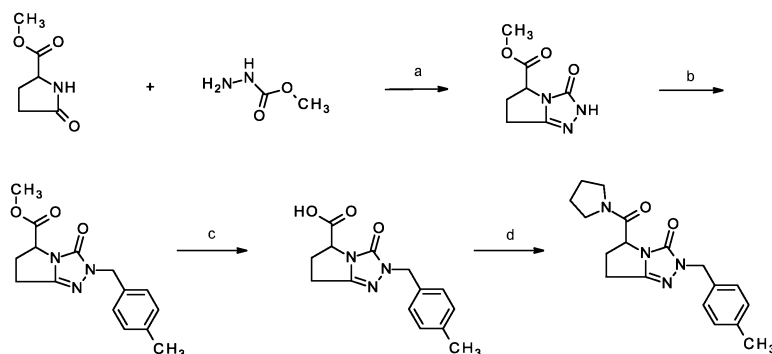
а) трет-бутанол, пиридин, *p*-толуолсульфонилхлорид, комнатная температура; б) бензилкарбазат, карбонат цезия, 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен, бис-(добензилиденацетон)палладий(0) в толуоле 80°C; в) Pd/C 5%, 1 бар  $H_2$  в толуоле/метаноле, комнатная температура; г) карбонилдиимдазол, ТГФ, комнатная температура; е) Pd/C 5%, 34.5 бар  $H_2$  в толуоле/метаноле, комнатная температура; ф) карбонат цезия, 1-(бромметил)-3,5-дихлорбензол в ацетонитриле, комнатная температура; г) HCl в 1,4-диоксан, комнатная температура; h) NATU, триэтиламин, пирролидин в ТГФ, комнатная температура.

Схема 2



а) 1) метил-(5RS)-6-оксопиперидин-2-карбоксилат, триметилоксоний-тетра-фторборат, дихлорметан, комнатная температура; 2) метил-1-(4-метоксибензил)гидразинкарбоксилат, дихлорметан, комнатная температура; б) ДМФ, 150°C; в) гидрид лития, ТГФ/вода, комнатная температура; г) HATU, триэтиламин, пирролидин в ДМФ, комнатная температура; е) трифторуксусная кислота, 150°C.

Схема 3



а) 1) триметилоксонийтетрафторборат и метил-5-оксо-L-пролинат в дихлорметане, комнатная температура; 2) метиловый эфир гидразиномуравьиной кислоты, комнатная температура 3. ДМФ, 170°C; б) карбонат цезия, 1-(бромметил)-4-метилбензол в ацетонитриле, комнатная температура; в) гидроксид лития в воде/ТГФ, комнатная температура; г) HATU, диизопропилэтиламин, пирролидин в ДМФ/дихлорметане, комнатная температура.

Стадию технологического процесса (XI)+(XII)→(XIII) проводят в растворителе, инертном в условиях реакции. Подходящими растворителями являются, например, простые эфиры, как 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диэтиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, спирты, как трет-бутанол или амиловые спирты или другие растворители, как диметилформамид (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО), диметилацетамид (DMA), толуол или ацетонитрил. Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительными являются трет-бутанол, 1,4-диоксан и толуол.

Стадию технологического процесса (XI)+(XII)→(XIII) проводят, при необходимости, в присутствии подходящего палладиевого катализатора. В качестве палладиевых катализаторов, например, подходят палладий на активном угле, ацетат палладия (II), бис-(дибензилиденацетон)палладий(0), тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий(0), бис-(трифенилфосфин)-палладий(II)-хлорид, бис-(ацетонитрил)-палладий(II)-хлорид, [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) и соответствующий дихлорметановый комплекс, при необходимости в соединении с соответствующими фосфановыми лигандами, как например, 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин, дициклогексил[2',4',6'-трис-(1-метилэтил)бифенил-2-ил]фосфан (XPHOS), бис-(2-фенилфосфинофенил)эфир (DPEphos) или 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (ксантфос)

[см., например, Hassan J. и др., Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469], 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (BrettPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (RuPhos), 2-(ди-трет-бутилфосфино)-3-метокси-6-метил-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил (RockPhos) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (трет-бутил-XPhos). Далее можно применять соответствующие прекатализаторы, как хлор-[2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (BrettPhos прекатализатор) [см., например, S. L. Buchwald et al., Chem. Sci. 2013, 4, 916] при необходимости в соединении с дополнительными фосфановыми лигандами, как 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (BrettPhos). Предпочтительными являются бис-(добензилиденацетон)палладий(0) в комбинации с 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантоном (ксантфос), а также хлор-[2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил] [2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (BrettPhos прекатализатор).

Преобразование (XI)+(XII)→(XIII) проводят, при необходимости, в присутствии подходящего основания. Подходящими основаниями для этого преобразования являются обычные неорганические или органические основания. К ним предпочтительно относят карбонаты щелочных или щелочно-земельных металлов, как карбонат лития, натрия, калия, кальция или цезия, гидроксиды щелочных или щелочно-земельных металлов, как гидроксид натрия, калия или бария, фосфаты щелочных или щелочно-земельных металлов, как фосфат калия, алколюаты щелочных металлов, как натрий- или калий-трет-бутилат и метанолат натрия, феноляты щелочных металлов, как фенолят натрия, амиды, как амид натрия, литий-, натрий- или калий-бис-(триметилсилил)амид или литийдиизопропиламид или органические амины, как 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Предпочтительно используют карбонат цезия, карбонат калия, натрий- или калий-трет-бутилат или литий-бис-(триметилсилил)амид.

Стадию технологического этапа (XI)+(XII)→(XIII) проводят, в общем, при температурах 0-200°C, предпочтительно при 10-150°C. Преобразования также можно проводить в закрытых сосудах (лампах для сверхвысоких частот) в микроволновой печи. Преобразование может происходить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0,5-5 бар). В общем, работают при нормальном давлении или в закрытых сосудах (лампах для сверхвысоких частот) ниже или выше температуры кипения применяемого растворителя. Предпочтительными являются реакции в закрытых сосудах (лампах для сверхвысоких частот), при температурах выше точки кипения растворителя и при повышенном давлении с или без применения микроволновой печи.

При этом отщепление защитной группы на стадии реакции (XIII)→(XIV) проводят обычными, известными из химии защитных групп методами, предпочтительно преобразованием с кислотой, как например, трифторуксусной кислотой, деструктивным гидрированием в присутствии палладиевого катализатора, как например, палладия на активном угле, в инертном растворителе, как например, этаноле или этиловом эфире уксусной кислоты [см. также, например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999].

Инертными растворителями для технологического этапа (XIV)→(XV) являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый эфир гликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или другие растворители, как ацетон, этиловый эфир уксусной кислоты, ацетонитрил, пиридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидон (NMP). Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительными являются дихлорметан, тетрагидрофуран, диметилформамид или смеси этих растворителей.

В качестве производного фосфогена для стадии технологического этапа (XIV)→(XV) подходят, например, N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), эфир трихлорметилхлоругольной кислоты (дифосген), бис-(трихлор-метил)карбонат (трифосген) или ариловый эфир хлормуравьиной кислоты. Предпочтительно применяют N,N'-карбонилдиимидазол (CDI).

Стадию технологического этапа (XIV)→(XV) проводят, в общем, при температурах 0-100°C, предпочтительно при 0-60°C. Преобразование может происходить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0,5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

Инертными растворителями для технологического этапа (XV)→(II) являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый эфир гликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, или другие растворители, как ацетон, этиловый эфир уксусной кислоты, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидон (NMP). Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительными являются дихлорметан, тетрагидрофуран, диметилформамид или смеси этих растворителей.



Стадию технологического этапа (XV)→(II) проводят, в общем, при температурах 0-100°C, предпочтительно при 0-60°C. Преобразование может происходить при нормальном или повышенном давлении водорода (например, 1.0-100 бар). Обычно работают при повышенном давлении водорода.

Инертными растворителями для технологических этапов (XVI)+(XVII-A)→(XVIII-A) или (XVI)+(XVII-B)→(XVIII-B) или (XXI)+(XXI)→(XXII) являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый эфир гликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или другие растворители, как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидон (NMP). Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительным является дихлорметан.

Технологический этап (XVI)+(XVII-A)→(XVIII-A) или (XVI)+(XVII-B)→(XVIII-B) или (XXI)+(XXI)→(XXII), в общем, проводят при температурах -20-100°C, предпочтительно при 0-60°C. Преобразование может происходить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

Инертными растворителями для технологических этапов (XVI)+(XVII-A)→(XVIII-A) или (XVI)+(XVII-B)→(XVIII-B) или (XXI)+(XXI)→(XXII) являются, например, такие простые эфиры, как диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый эфир гликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, такие галогенуглеводороды, как трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или другие растворители, как ацетон, этиловый эфир уксусной кислоты, ацетонитрил, пиридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидон (NMP). Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительным является N,N-диметилформамид.

Стадия технологического процесса (XVI)+(XVII-A)→(XVIII-A) или (XVI)+(XVII-B)→(XVIII-B), в общем, проводят при температурах 20°C -+100°C, предпочтительно при 0-60°C 20-250°C, предпочтительно при 100-200°C. Преобразование может происходить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

Инертными растворителями для технологического этапа (XVIII-A)→(XIX-A) или (XVIII-B)→(XIX-B) являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый эфир гликоля или диметиловый эфир диэтиленгликоля, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или другие растворители, как ацетон, этиловый эфир уксусной кислоты, ацетонитрил, пиридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидон (NMP). Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительными являются дихлорметан и ацетонитрил.

Стадию технологического этапа (XVIII-A)→(XIX-A) или (XVIII-B)→(XIX-B) проводят, в общем, при температурах 20-250°C, предпочтительно при 100-200°C. Преобразование может происходить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, 0.5-5 бар). Обычно работают при нормальном давлении.

В исходных соединениях согласно формул (II) и (VII) при необходимости можно применять присутствующие гидроксид-, амино и/или амидо-группы, если это является целесообразным или необходимым, также во временной защищенной форме и затем снова высвобождать в конце соответствующей последовательности реакции [о применимости, введении и удалении защитных групп см. например, T.W.Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999).

Другие соединения согласно изобретению также при необходимости можно получить во время преобразования функциональных групп отдельных заместителей, в частности, названных среди R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> исходя из соединений формулы (I), полученных вышеупомянутыми способами. Эти преобразования проводят обычными, известными специалисту способами, они включают, например, такие реакции, как нуклеофильное и электрофильное замещение, окисление, восстановление, гидрогенизацию, реакции сочетания, катализируемые переходными металлами, реакции элиминирования, алкилирование, аминирование, этерификацию, расщепление сложных эфиров, переэтерификацию, расщепление простых эфиров, образование карбоамидов, дегидратация, а также введение и удаление временных защитных групп.

Подробные инструкции также находятся в экспериментальной части в разделе по получению исходных и промежуточных соединений.

Разъяснения к чертежам.

Фиг. 1: пример 237 в комплексе с pig PREP.

Фиг. 2: пример 358 в комплексе с pig PREP.

Фиг. 3: пример 454 в комплексе с pig PREP.

Фиг. 4: пример 108 в комплексе с pig PREP.

Фиг. 5: пример 113 в комплексе с pig PREP.

Фиг. 6: пример 157 в комплексе с pig PREP.

Фиг. 7: пример 026 в комплексе с pig PREP.

Соединения согласно изобретению обладают ценными фармакологическими свойствами и могут применяться для профилактики и лечения различных заболеваний людей и животных.

Соединения согласно изобретению представляют собой сильные, химически стабильные ингибиторы человеческой пролил-эндопептидазы (PREP, PE, пролил-олигопептидазы, POP) и поэтому подходят для лечения и/или профилактики заболеваний патологических процессов, в частности, тех, в которых в ходе инфекционного или неинфекционного процесса воспаления и/или перестройки ткани или сосудов включается PREP или продукт PREP-продукт PGP (пролин-глицин-пролин).

К этому в значении данного изобретения, в частности, относят такие заболевания дыхательных путей и легких, как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), кистозный фиброз (муковисцидоз, CF), астма и группа интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), а также заболевания сердечно-сосудистой системы, как атеросклероз и инфаркт.

К проявлениям ХОЗЛ, в частности, относят, например, вызванную сигаретным дымом эмфизему легких, хронический бронхит (ХБ), легочную гипертензию в ХОЗЛ (ЛГ-ХОЗЛ), бронхоэктазию (БЭ) и их комбинации, в частности, в стадиях острого обострения заболеваний (ОО-ХОЗЛ).

К проявлениям астмы относят астматические заболевания различной степени тяжести перемежающимся или персистирующим течением, как рефрактерная, бронхиальная, аллергическая астма, астма физического усилия, нервно-психологическая астма и астма, вызванная применением лекарств или пылью.

К группе интерстициальных легочных заболеваний (ИЛЗ) относят идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), саркоидоз легких и острую интерстициальную пневмонию, неспецифическую интерстициальную пневмонию, лимфоидную интерстициальную пневмонию, респираторный бронхолит с интерстициальным легочным заболеванием, пневмонии неизвестного происхождения, десквамативные интерстициальные пневмонии и неклассифицируемые идиопатические интерстициальные пневмонии, далее гранулематозные интерстициальные легочные заболевания, интерстициальные легочные заболевания известного происхождения и другие интерстициальные легочные заболевания неизвестного происхождения.

Соединения согласно изобретению также можно применять для лечения и/или профилактики других заболеваний дыхательных путей и легких, как например, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и других форм легочной гипертензии (ЛГ), синдрома облитерирующего бронхолита (СОБ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома острого повреждения легких (СОПЛ), дефицита альфа-1-антитрипсина (ААТД) и кистозного фиброза (КФ), различных форм бронхита (хронического, инфекционного, эозинофильного бронхита), бронхоэктазии, пневмонии, легких фермера и родственных заболеваний, инфекционно и неинфекционно обусловленных простудных заболеваний и кашля (острого хронического кашля, иатрогенного кашля), воспаления околоносовых пазух (включая медикаментозный ринит, вазомоторный ринит и сезонный аллергический ринит, аллергический ринит, например, сенной насморк) и полипов.

Соединения согласно изобретению также можно применять для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, как например, повышенное кровяное давление (гипертензия), сердечная недостаточность, заболевания сосудов сердца, стабильная и нестабильная стенокардия, почечная гипертензия, периферическая и кардиальная ангиопатия, аритмии, нарушения ритма предсердий и желудочков, а также нарушения проведения импульса, как например, атрио-вентрикулярные блокады I-III степени, наджелудочковая тахикардия, мерцание предсердий, трепетание предсердий, мерцание желудочков, трепетание желудочков, вентрикулярная тахикардия, пируэтная тахикардия, экстрасистолы предсердий и желудочков, атриовентрикулярной пограничной экстрасистолы, синдром слабости синусового узла, синкопе, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, острый коронарный синдром (ACS), аутоиммунные сердечные заболевания (перикардит, эндокардит, вальвулит, аортит, кардиомиопатии), кардиомиопатия боксеров, аневризма, шок, кардиогенный шок, септический и анафилактический шок, далее такие тромбоэмболические заболевания и ишемии, как миокардиальная ишемия, инфаркт миокарда, апоплексия, гипертрофия сердца, транзисторная ишемическая атака, преэклампсия, воспалительные сердечно-сосудистые заболевания, спазмы коронарных и периферических артерий, образование отеков, как например легочный отек, отек головного мозга, почечный отек или отек, вызванный сердечной недостаточностью, периферическое нарушение кровоснабжения, реперкуссионных повреждений, артериальные и венозные тромбозы, микроальбуминурия, сердечная слабость, эндотелиальная дисфункция, микро- и макроваскулярных повреждений (васкулит), а также для предотвращения рестеноза, например, после лечения тромбозов, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), трансплантации сердца и операций коронарного шунтирования.

В значении данного изобретения понятие сердечная недостаточность включает как острые, так и

хронические формы проявления сердечной недостаточности, также как специфические или родственные формы заболеваний, как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, недостаточность правого желудочка сердца, недостаточность левого желудочка, полная сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, идиопатическая кардиомиопатия, врожденный порок сердца, клапанные пороки сердца, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, стеноз трехстворчатого клапана, недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированный митральный порок сердца, миокардит (воспаление миокарда), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, сердечная недостаточность при сахарном диабете, токсическая алкогольная кардиомиопатия, болезни накопления, диастолическая и систолическая сердечная недостаточность.

Соединения согласно изобретению также подходят для лечения и/или профилактики заболеваний почек, в частности, почечной недостаточности. В значении данного изобретения понятия почечной недостаточности охватывают как острые, так и хронические формы проявления почечной недостаточности, также как их основные или родственные заболевания, как почечная гипоперфузия, интрадиалитическая гипотония, обструктивная уропатия, гломерулопатия, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатия, как первичные и врожденные заболевания почек, нефрит, иммунологические заболевания почек, как отторжение трансплантированной почки и заболевания почек, вызванные иммунными комплексами, нефропатия, вызванная действием ядовитых веществ, нефропатия, вызванная применением контрастных веществ, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, киста почки, нефросклероз, гипертензивный нефросклероз и нефротический синдром, которые могут диагностически характеризоваться, например, аномально низким выделением креатинина и/или воды, аномально высокой концентрацией в крови мочевины, азота, калия и/или креатинина, измененной активностью энзимов в почках, как например, глутаминсинтетазы, измененной молярностью или количеством урины, повышенной микроальбуминурией, макроальбуминурией, поражениями гломерул и артериол, тубулярной дилатацией, гиперфосфатемией и/или необходимостью диализа. Данное изобретение также включает применение соединений согласно изобретению для лечения и/или профилактики последствий почечной недостаточности, как например, гипертония, отек легких, сердечная недостаточность, уремия, анемия, электролитные нарушения (например, гиперкалиемия, гипонатриемия), нарушение метаболизма костной ткани и нарушение углеводного обмена.

Кроме того, соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики заболеваний мочеполовой системы, как например, синдром доброкачественной простаты (СДП), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), нарушение опорожнения мочевого пузыря, синдром нижних мочевых путей (LUTS), нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь (OAB), недержание, как например, смешанное, urgentное недержание, недержание при напряжении или вследствие переполнения мочевого пузыря (MUI, UII, SUI, OUI), боли в области таза, а также нарушение эрекции у мужчин и сексуальная дисфункция у женщин.

Соединения согласно изобретению также можно применять для лечения заболеваний женской репродуктивной системы, как миома матки, эндометриоз, нарушение менструации и преждевременные родовые схватки. Далее они подходят для профилактики или лечения гирсутизма и гипертрихоза.

Кроме того, соединения согласно изобретению обладают противовоспалительным действием и поэтому могут применяться в качестве противовоспалительных средств для лечения и/или профилактики сепсиса (ССВО), множественного отказа органов (синдром полиорганной недостаточности (СПОН), полиорганная недостаточность (ПОН)), воспалительных заболеваний почек, хронического воспаления кишечника (воспалительные заболевания кишечника (IBD), болезнь Крона, язвенный колит (UC)), панкреатита, перитонита, цистита, уретрита, простатита, эпидимита, оофорита, сальпингита, вульвовагинита, ревматических заболеваний, артроза, воспалительных заболеваний центральной нервной системы, рассеянного склероза, воспалительных заболеваний кожи и воспалительных заболеваний глаз.

Далее соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики фибротических заболеваний внутренних органов, как например, легких, сердца, почек, костного мозга и, в частности, печени, а также дерматологических фиброзов и фибротических заболеваний глаз. В значении данного изобретения понятие фибротические заболевания, в частности, охватывает такие понятия, как фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, фиброз эндомиокарда, нефропатия, гломерулонефрит, интерстициальный фиброз почек, фибротические повреждения вследствие диабета, фиброз костного мозга, перитонеальный фиброз и аналогичные фибротические заболевания, склеродермия, ограниченная склеродермия, келоиды, гипертрофированное рубцевание, невус, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия и заболевания соединительной ткани (например, саркоидоз). Соединения согласно изобретению также подходят для ускорения заживления ран, для борьбы с послеоперационным заживлением ран, например, после операции глаукомы, и для косметических целей после удаления стареющей и ороговевшей кожи.

Также соединения согласно изобретению можно применять для лечения и/или профилактики ане-

мий, как гемолитические анемии, в частности, гемоглобинопатий, как дрепаноцитоз и талассемия, мегалобластная анемия, железодефицитная анемия, анемии, вызванные острой потерей крови, вытеснительная анемия и апластическая анемия.

Кроме того, соединения согласно изобретению подходят для лечения раковых заболеваний, как например, рака кожи, опухоли головного мозга, рака груди, опухоли костного мозга, лейкемии, липосаркомы, карциномы желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, легких, почек, мочеочника, простаты и моче-полового тракта, а также злокачественных опухолей лимфопролиферативной системы, как например, лимфомы Ходжкина и неходжкинская лимфомы.

Кроме того, соединения согласно изобретению для лечения и/или профилактики атеросклероза, нарушений липидного обмена и дислипидемий (гиперлипипротейнемии, гипертриглицеридемии, гиперлипидемии, комбинированных гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, абеталипопротеинемии, ситостеролемии), ксантоматоза, болезни Танжера, ожирения, тучности (общего ожирения), метаболических заболеваний (метаболического синдрома, гиперкалиемии, инсулинозависимого диабета, инсулинонезависимого диабета, диабета беременных, гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, непереносимости глюкозы и последствий диабета, как ретинопатии, нефропатии и невропатии), заболеваний желудочно-кишечного тракта и брюшной полости (глоссита, гингивита, периодонтита, эзофагита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, болезни Крона, колита, проктита, анального зуда, диареи, целиакии, гепатита, фиброза печени, цирроза печени, панкреатита и холецистита), заболеваний центральной нервной системы и нейродегенеративных нарушений (апоплексического удара, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции, эпилепсии, депрессии, рассеянного склероза), иммунных заболеваний, заболеваний щитовидной железы (гипертиреоза), заболеваний кожи (псориаза, акне, экземы, нейродермита, разных видов дерматита, как например, *dermatitis abacribus*, актинического дерматита, аллергического дерматита, аммиачного дерматита, артефактного дерматита, аутогенного дерматита, атрофического дерматита, термического дерматита, ожогового дерматита, дерматита, вызванного отморожением, дерматита, вызванного использованием косметики, *Dermatitis escharotica* (дерматита третьей степени обморожения), эксфолиативного дерматита, гангренозного дерматита, гемостатического дерматита, герпетического дерматита, лихеноидный пситириза, линейного дерматита, папулезно-чешуйчатого дерматита, медикаментозного дерматита, дерматита кистей и стоп, паразитарного дерматита, фотоаллергического дерматита, фототоксического дерматита, пустулезного дерматита, себорейного дерматита, солнечного дерматита, токсического дерматита, язвенного дерматита, контактного дерматита, инфекционного дерматита, перианального дерматита и розацеаподобного дерматита, а также кератита, эпидермолиза буллезного, васкулита, целюлита, панникулита, системной красной волчанки, эритемы, лимфомы, рака кожи, синдрома Свита, синдрома Вебера-Крисчена, образования рубцов, образования бородавок, обморожений), воспалительных заболеваний глаз (саркоидоза, блефарита, конъюнктивита, ирита, увеита, хориоидита, офтальмита), вирусных заболеваний (вызванных вирусами гриппа, адено- и коронавирусами, как например, HPV, HCMV, HIV, SARS), заболеваний костей скелетов и суставов, а так скелетных мышц (разных форм артрита, как например, алкаптонурии, анкилозирующего артрита, дизентерийного артрита, экссудативного артрита, фунгозного туберкулезного артрита, гонорейного артрита, ревматоидных артритов, псориатического артрита, гнойного артрита, серозного артрита, сифилитического артрита, туберкулезного артрита, подагрического артрита, пигментного villonodularного синовита, атипичного артрита, гемофильного артрита, ювенильного хронического артрита, ревматоидного артрита и метастатического артрита, далее, синдрома Стилла, синдрома Фелти, синдрома Шегрена, синдрома Клаттона, синдрома Понсе, синдрома Потте и синдрома Рейтера, разных видов артропатии, как например, деформирующей артропатии, нейрогенной артропатии, *Arthropathie ovaripriva*, псориатической артропатии и *Arthropathie tabica*, системного склероза, разных видов воспалительных миопатий как например, *Myopathie epidemica*, фиброзной миопатии, миоглобурии, оссифицирующего миозита, невротического оссифицирующего миозита, оссифицирующего прогрессирующего множественного миозита, гнойного миозита, ревматической миопатии, *Myopathie trichinosa*, тропического полимиозита и *Myopathie typhosa*, а также синдрома Гюнтера и синдрома Мюнхмейера), воспалительных изменений артерий (разных видов артериитов, как например, эндартериита, мезартериита, периартериита, панартериита, ревматического артериита, деформирующего артериита, темпорального артериита, краниального артериита, гигантоклеточного артериита и гранулематозного артериита, а также синдрома Хортон, синдрома Черга-Страусса и артериита Такаясу), синдрома Макла-Уэльса, индрома Кикучи, полихондрита, склеродермии, а также других заболеваний с воспалительным или иммунологическим компонентом, как например, катаракты, кахексии, остеопороза, подагры, недержание, проказа, синдром Сезари и паранеопластический синдром, при реакциях отторжения после трансплантации органов и для заживления и ангиогенеза, в частности, при хронических ранах.

Благодаря своему биохимическому и фармакологическому профилю свойств соединения согласно изобретению, в частности, подходят для лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний легких, преимущественно, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких, хронического бронхита, бронхоэктазии, легочной гипертензии при ХОБЛ (ЛГ-ХОБЛ), острого обострения при ХОБЛ, кистозного фиброза (муковисцидоза, CF), астмы, а также идиопатического фиброза легких

(ИФЛ), синдрома облитерирующего бронхиолита (СОБ), атеросклероза, миокардита, а также воспалительных заболеваний кожи и офтальмологических заболеваний, соответственно воспалительных заболеваний внутренних органов.

Благодаря своему биохимическому и фармакологическому профилю свойств соединения согласно изобретению наиболее подходят для лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний легких, прежде всего, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких, хронического бронхита, бронхоэктазии, легочной гипертензии при ХОБЛ (ЛГ-ХОБЛ), острого обострения при ХОБЛ, кистозного фиброза (муковисцидоза, CF), астмы, а также идиопатического фиброза легких (ИФЛ) и синдрома облитерирующего бронхиолита (СОБ).

Ранее названные, хорошо описанные заболевания человека со сравнимой этиологией также могут встречаться и у других млекопитающих, а их также можно лечить с помощью соединений данного изобретения.

В данном изобретении такое понятие, как "лечение" или "лечить", включает в себя сдерживание, замедление, задержку, облегчение, ослабление, сокращение, уменьшение, подавление, подавление или излечение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем, развитие, течение или прогрессирование такого состояния и/или симптомов такого состояния. Понятие "терапия" при этом является синонимом понятию "лечение".

Понятия "предупреждение" или "профилактика" в рамках данного изобретения могут использоваться как синонимы и означать предотвращение или снижение риска приобрести, получить, испытывать или иметь болезнь, недуг, заболевание, повреждения или расстройства, связанные со здоровьем, развитие, течение или прогрессирование такого состояния и/или симптомов такого состояния.

Лечение или предупреждение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем может быть полным или частичным.

Таким образом, другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению для изготовления лекарств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Таким образом другим предметом данного изобретения является лекарственное средство, содержащее, по меньшей мере, одно соединение согласно изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению в способе для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Следующим предметом данного изобретения является способ лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, ранее названных заболеваний, применением действующего количества по меньшей мере одного соединения согласно изобретению.

Соединения согласно изобретению можно применять отдельно или при необходимости в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами до тех пор, пока эти комбинации не приводят к нежелательным и неприемлемым побочным действиям. Поэтому другим предметом данного изобретения являются лекарственные вещества, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению и одно или несколько других биологически активных веществ, в частности, для лечения и/или профилактики ранее названных заболеваний. В качестве этих подходящих комбинаций биологически активных веществ, например, и предпочтительно должны быть названы:

органические нитраты и доноры NO, как например, натрия нитропруссид, нитроглицерин, изосорбид моонитрат, изосорбид динитрат, молсидомин или SIN-1, а также NO для ингаляций;

соединения, которые препятствуют разложению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), например, ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) 1, 2, 3, 4 и/или 5, в частности, ФДЭ 5-ингибиторов, как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, дасантафил, аванафил, мироденафил или лоденафил;

NO- и гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), как, в частности, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510 соединения;

NO-независимые, а также гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), как, в частности, риоцигуат, а также описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/059549 соединения;

аналоги простаглицина и агонисты IP-рецептора, как например и предпочтительно илопрост, берапрост, трепростинил, эпопростенол или селексипаг;

антагонисты рецепторов эндотелина, как например и предпочтительно, бозентан, дарусентан, амбрисентан или ситакссентан;

соединения, которые ингибируют человеческую нейтрофильную эластазу (HNE), как например и предпочтительно, сивелестат или DX-890 (релтран);

соединения, ингибирующие каскад сигнальной трансдукции, например и предпочтительно, из

группы ингибиторов киназы, в частности, из группы тирозинкиназы и/или ингибиторов серин/треонинкиназы, как например и предпочтительно, нинтеданиб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, цедираниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, ваталаниб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, лестауртиниб, пелитиниб, семаксаниб или тандутиниб;

соединения, которые, ингибируют распад и перестройку внеклеточной матрицы, например и предпочтительно ингибиторы матрицы металлопротеазы (ММР), в частности, ингибиторы стромелизина, коллагеназы, гелатиназы и агреканы (прежде всего ММР-1, ММР-3, ММР-8, ММР-9, ММР-10, ММР-11 и ММР-13), а также металлоэластазы (ММР-12);

соединения, которые блокируют связь серотонина с его рецепторами, например и предпочтительно антагонисты 5-HT<sub>2B</sub>-рецептора, как PRX-08066;

антагонисты факторов роста, цитокинов и хемокинов, например и предпочтительно, антагонисты TGF- $\beta$ , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 и интегринов;

ингибирующие Rho-киназу соединения, как например и предпочтительно, фасудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 или BA-1049;

соединения, ингибирующие растворимую эпоксидгидролазу (sEH), как например, N,N'-дициклогексилмочевина, 12-(3-адамантан-1-ил-уреидо)додек ановая кислота или 1-адамантан-1-ил-3-{5-[2-(2-этоксизтокси)этокси]пентил}-мочевина;

соединения, влияющие на энергетический обмен веществ сердца, как например и предпочтительно этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин;

антиобструктивные средства, которые применяют, например, при лечении хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмы, например и предпочтительно, из группы ингаляционно или системно применяемых агонистов  $\beta$ -адренергических рецепторов ( $\beta$ -миметики) и ингаляционно применяемых антимускариновых веществ;

противовоспалительные, иммуномодулирующие, иммуносупрессивные и/или цитоксические средства, например и предпочтительно, из группы системно или ингаляционно применяемых кортикостероидов, а также ацетилцистеин, монтелукаст, азатиоприн, циклофосфамид, гидроксикарбамид, азитромицин, пирфенидон или этанерцепт;

антифибротические средства, как например и предпочтительно, антагонисты рецептора аденозина-A2b, S1P3-антагонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора 3, ингибиторы аутоаксина, антагонисты рецептора 1 (LPA-1) лизофосфатидной кислоты и рецептора 2 (LPA-2) лизофосфатидной кислоты, ингибиторы лизилоксидазы (LOX), лизилоксидаза-подобные-2-ингибиторы, CTGF-ингибиторы, IL-13-антагонисты, антагонисты  $\alpha_v\beta_6$ -интегрина, TGF- $\beta$ -антагонисты, ингибиторы сигнального пути Wnt или CCR2-антагонисты;

антитромботические средства, например и предпочтительно из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов и профибринолитических веществ;

биологически активные вещества, понижающие давление, например и предпочтительно из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АП, блокаторов АПФ, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов  $\alpha$ -рецепторов, блокаторов  $\beta$ -рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретиков;

биологически активные вещества, влияющие на жировой обмен, например и предпочтительно из группы антагонистов тиреоидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как например и предпочтительно ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов переноса сложного холестерина эфира, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, антагонистов PPAR- $\alpha$ -, PPAR- $\gamma$ - и/или PPAR- $\delta$ -рецепторов, активируемые пероксисомными пролифераторами, блокаторов поглощения холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот и антагонистов липопротеина(ов); и/или

лекарства для химиотерапии, которые используют, например, для лечения новообразований (Neoplasien) легких или других органов.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с агонистами  $\beta$ -адренергических рецепторов, как например и предпочтительно с альбутеролом, изопротеренолом, метапротеренолом, тербуталином, фенотеролом, формотеролом, репротеролом, сальбутамолом или сальметеролом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антимускариновыми веществами, как например и предпочтительно с ипратропий бромидом, тиотропий бромидом или окситропий бромидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с кортикостероидом, как например и предпочтительно с преднизолоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, триамцинолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, беклометазоном, флунизолидом, будезонидом или флутиказоном.

Под антитромботическими средствами, понимают, например соединения из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ;

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антитромботическим средством, как например и предпочтительно с аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором тромбина, как например и предпочтительно с ксимелагатраном, мелагатраном, дабигатраном, бивалирудином или клексаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом гликопротеинов (ГП) IIb-IIIa, как например и предпочтительно с тирофибаном или абциксимабом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором фактора Ха, как например и предпочтительно с ривароксабаном, аписабаном, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуком, идрапаринуком, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с гепарином или с производным низкомолекулярного гепарина (LMW).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом витамина К, как например и предпочтительно с кумарином.

Под средствами, понижающими давление, предпочтительно понимают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, блокаторов АПФ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов  $\alpha$ -рецепторов, блокаторов  $\beta$ -рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретических средств.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом кальция, как например и предпочтительно с нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором  $\alpha_1$ -рецептора, как например и предпочтительно с празозином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором  $\beta$ -рецептора, как например и предпочтительно с пропранололом, атенололом, тимололом, пиндололом, альпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразололом, соталолом, метопрололом, бетаксололом, целипрололом, бисопрололом, картеололом, эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландилолом, небивололом, эпаноололом или буциндололом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистами ангиотензина АII, как например и предпочтительно, лозсартан, кандесартан, валсартан, телмисартан, эмбурсатан, ирбесартан, олмесартан, эпросартан или азилсартан или с дуальными антагонистами ангиотензина АII/NEP-ингибитором, как например и предпочтительно, с LCZ696 (валсартан/сакубитрил).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом кальция, как например и предпочтительно с эналаприлом, капторприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фосиноприлом, квиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом эндотелина, как например и предпочтительно с бозентаном, дарусентаном, амбрисентаном или ситакссентаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором ренина, как например и предпочтительно с алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом минералкортикоидных рецепторов, как например и предпочтительно с спиронолактоном, эплереноном или финереноном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с диуретическим средством, как например и предпочтительно фуросемидом, буметанидом, торсемидом, бендрофлуметиазидом, хлортиазидом, гидрохлортиазидом, гидрофлуметиазидом, метиклотиазидом, политиазидом, трихлорметиазидом, хлорталидоном, индапамидом, метолазоном, квинетазоном, ацетазоламидом, дихлорфенамидом, метазоламидом, глицерином, изосорбидом, маннитолом, амилоридом или триамтереном.

Под веществами, влияющими на жировой обмен, предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов переноса сложного холестерина эфира, антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или

скавален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, PPAR- $\alpha$ -, PPAR- $\gamma$ - и/или PPAR- $\delta$ -агонистов, блокаторов поглощения холестерина, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот, ингибиторов липазы, а также антагонистов липопротеина(ов).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором переноса сложного холестерилового эфира, как например и предпочтительно с торцетрапидом (CP-529 414), JTT-705 или вакциной CETP(Avant).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом тироидных рецепторов, как например и предпочтительно с D-тироксинам, 3,5,3'-триидотиронином (ТЗ), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы из класса статинов, как например и предпочтительно с ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором скавален-синтазы, как например и предпочтительно с BMS-188494 или TAK-475.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, как например и предпочтительно с авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлюцимибом или SMP-797.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором микросомного белка переноса триглицерида, как например и предпочтительно с имплитапидом, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с PPAR- $\gamma$ -агонистом PPAR-гамма, как например и предпочтительно с пиоглитазоном или розиглитазоном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с PPAR- $\delta$ -агонистом, как например и предпочтительно с GW 501516 или BAY 68-5042.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором поглощения холестерина, как например и предпочтительно с эзетимибом, тиквесидом или памаквесидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором липазы, как например и предпочтительно с орлистатом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с полимерным адсорбером желчных кислот, как например и предпочтительно с холестирамином, коlestиолом, колесольвамом, холестагелем или колестимидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором реабсорбции желчных кислот, как например и предпочтительно с ингибиторами ASBT (=IBAT), как например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом липопротеина, как например и предпочтительно с гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Особенно предпочтительными являются комбинации соединений согласно изобретению с одним или несколькими другими биологически активными веществами, выбранными из группы, состоящей из PDE 5-ингибиторов, sGC-активаторов, sGC-стимуляторов, аналогов простагландина, агонистов IP-рецептора, антагонистов эндотелиновых рецепторов, ингибирующих индукцию сигнального каскада соединений и пирфенидон.

Другим предметом данного изобретения являются лекарственные вещества, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, обычно вместе с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, а также их применение для ранее названных целей.

Соединения согласно изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно применять любым подходящим для этого способом, как например, оральным, парентеральным, легочным, назальным, сублингвальным, язычным, буккальным, ректальным, дермальным, трансдермальным способом, закапыванием лекарств в глаза, ушной канал, или в качестве имплантата или стента.

Для этих способов применения соединения согласно изобретению можно выпускать в подходящей для этого форме применения.

Для орального способа применения согласно техническому положению подходят быстродействующие и/или модифицированные соединения в таких формах применения, которые содержат соединения согласно изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, как например, таблетки (таблетки с оболочкой или без оболочки, например, устойчивые к действию желу-



дочного сока или медленно растворимые или нерастворимые оболочки, которые контролируют высвобождение соединения согласно изобретению), быстро растворяющиеся в ротовой полости таблетки или пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, вещество в гранулах, гранулы, порошок, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное применение может происходить, не завися от ступени всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрипозвоночно или внутрипояснично), или включая ступень всасывания (например, с помощью ингаляций, внутримышечно, путем подкожной инъекции, внутрикожной инъекции, чрескожной или внутрибрюшинной инъекции). Для парентерального применения подходят формы применения и др. препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других способов применения подходят, например, лекарственные формы для ингаляций (и др. порошковые ингаляторы, распылители, дозирующие аэрозоли), капли, растворы или спреи для назального применения, таблетки, пленки/облатки или капсулы, принимаемые язычным, сублингвальным, или буккальным способом, суппозитории, препараты для ушей или для глаз, вагинальные капсулы, водные суспензии (обычные лосьоны, суспензии или лосьоны с небольшим содержанием жира), жирорастворимые суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пенки, присыпки, импланты или стенты.

Предпочтительным является оральное или парентеральное применение, в частности, оральное, внутривенное применение и легочное применение (с помощью ингаляций).

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать в указанные формы применения. Это можно осуществить известным способом при смешивании с инертными, нетоксичными, фармацевтически пригодными вспомогательными веществами. К этим вспомогательным веществам относятся и др. наполнители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннитол), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергаторы или смачивающие вещества (например, натрий додецилсульфат, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиокислители, как, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, как, например, окись железа) и вещества, улучшающие вкус и /или запах.

Предпочтительно при парентеральном применении используют количество примерно 0.001-1 мг/кг, особенно предпочтительно 0.01-0.5 мг/кг массы тела для достижения желаемого результата. Для орального применения дозировка составляет примерно 0.01-100 мг/кг, предпочтительно примерно 0.01-20 мг/кг и весьма предпочтительно 0.1-10 мг/кг веса человека. При внутрилегочном применении количество составляет примерно 0,1-50 мг на ингаляцию.

Несмотря на это, иногда необходимо отступать от указанной дозировки, а именно, в зависимости от веса тела, способа применения, индивидуального отношения к биологически активному веществу, способа приготовления и времени или промежутков времени, в которые осуществляется применение. Так в некоторых случаях может быть достаточно применять меньше указанного минимального количества, в то время как в других случаях необходимо превысить указанную верхнюю границу. В случае применения большего количества может быть рекомендовано, разделить его на большее количество разовых доз в день.

Следующие примеры разъясняют изобретение. Изобретение не ограничивается примерами.

Другим предметом данного изобретения являются лекарственные вещества, фармацевтические композиции, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, обычно вместе с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, а также их применение для ранее названных целей.

Соединения согласно изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно применять любым подходящим для этого способом, как например, оральным, парентеральным, легочным, назальным, сублингвальным, язычным, буккальным, ректальным, вагинальным, дермальным, трансдермальным способом, закапыванием лекарств в глаза, ушной канал, или в качестве имплантата или стента.

Для этих способов применения соединения согласно изобретению можно выпускать в подходящей для этого форме применения.

Для орального способа применения согласно техническому положению подходят быстродействующие и/или модифицированные соединения в таких формах применения, которые содержат соединения согласно изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, как например, таблетки (таблетки с оболочкой или без оболочки, например, устойчивые к действию желудочного сока или медленно растворимые или нерастворимые оболочки, которые контролируют высвобождение соединения согласно изобретению), быстро растворяющиеся в ротовой полости таблетки или пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, вещество в гранулах, гранулы, порошок, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное применение может происходить, не завися от ступени всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрипозвоночно или внутрипояснично), или вклю-

чая ступень всасывания (например, внутримышечно, путем подкожной инъекции, внутрикожной инъекции, чрескожной, интравитреальной или внутрибрюшинной инъекции). Для парентерального применения подходят формы применения и др. препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других способов применения подходят, например, лекарственные формы для ингаляций (и др. порошковые ингаляторы, распылители), капли, растворы, спреи; для назального применения, таблетки, пленки/облатки или капсулы, принимаемые язычным, сублингвальным, или буккальным способом, суппозитории, глазные капли, глазные мази, растворы для глазных ванночек, растворы для линз, ушные капли, спреи, порошки, растворы для спринцевания ушей, тампоны, препараты для ушей или для глаз, вагинальные капсулы, водные суспензии (обычные лосьоны, суспензии или лосьоны с небольшим содержанием жира), жирорастворимые суспензии, эмульсии, микроэмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пенки, присыпки, импланты или стенты.

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать в указанные формы применения. Это можно осуществить известным способом при смешивании с фармацевтически пригодными вспомогательными веществами. К этим вспомогательным веществам также относят:

заполнители и наполнители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза как например, Avicel®, лактоза, маннитол, крахмал, фосфаты кальция, как например, Di-Cafos®),

мазевые основы (например, вазелин, парафин, триглицерид, воски, шерстяной воск, спирты шерстяного воска, ланолин, гидрофильные мази, полиэтиленгликоли),

основы для суппозиториев (например, полиэтиленгликоль, масло какао, отвержденный жир),

растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерол, пропиленгликоль, среднецепочечные триглицериды жирных масел, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),

ПАВы, эмульгаторы, диспергаторы и смачиватели (например, додецилсульфат натрия лецитин, фосфолипиды, алифатические спирты, как например, Lanette®, эфир сорбитановой кислоты жирного ряда, как например, Span®, эфир полиоксо-этилен-сорбитановой кислоты жирного ряда, как например, Tween®, глицериды полиоксиэтиленовой кислоты жирного ряда, как например, Cremophor®, эфир полиоксэтиленовой кислоты жирного ряда, эфир полиоксэтиленового спирта жирного ряда, глицерольной эфир кислоты жирного ряда, полочкамеры, как например, Pluronic®),

буферные вещества, а также кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, натровый щелок, карбонат аммония, триметамол, триэтаноламин),

изотонирующее средство (например, глюкоза, хлорид натрия),

адсорбирующее средство (например, высокодисперсные кремниевые диоксиды),

усиливающие вязкость средства, желеобразующие вещества, сгустители или связующие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза,

гидроксипропилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлозы, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты, как например, Carbopol®, альгинаты, желатины),

взрывчатые вещества (например, модифицированные крахмалы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, гликолят натрий-крахмала, как например, Explotab®, поперечно сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза натрия, как например, AcDiSol®),

средства, регулирующие текучесть, лубриканты, смазочные материалы и смазки (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсные диоксиды кремния, как например, Aerosil®),

композиции для покрытия (например, сахар, шеллак), а также пленкообразователи означают быстро или модифицированно растворимые пленки или диффузионные мембраны (например, поливинилпирролидоны, как например, Kollidon®, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, ацетат целлюлозы, ацетат-фталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, как например, Eudragit®),

материалы для капсул (например, желатины, гидроксипропилметилцеллюлоза),

синтетические полимеры (например, полилактид, полигликолид, полиакрилаты, полиметакрилаты, как например, Eudragit®, поливинилпирролидоны, как например, Kollidon®, поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

мягчители (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерол, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

усилители пенетрации,

стабилизаторы (например, антиоксиданты, как например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, сорбат натрия, бутилгидроксанизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, бензалкония хлорид, хлоргексидин ацетат, бензоат натрия),

красители (например, неорганические пигменты, как например, оксиды железа, диоксид титана),

ароматические вещества, сладкие вещества, усилители вкуса и/или запаха.

Предпочтительным является оральное или парентеральное применение, в частности, оральное применение.

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать в указанные формы применения. Это можно осуществить известным способом при смешивании с инертными, нетоксичными, фармацевтически пригодными вспомогательными веществами. К этим вспомогательным веществам относятся и др. наполнители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннитол), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергаторы или смачивающие вещества (например, натрий додецилсульфат, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиокислители, как, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, как, например, окись железа) и вещества, улучшающие вкус и/или запах.

Предпочтительно при парентеральном применении используют количество примерно 0.1-6 мг/кг для достижения желаемого результата. При оральном применении количество в день составляет примерно 0.1-10 мг/кг массы тела.

Несмотря на это, иногда необходимо отступать от указанной дозировки, а именно, в зависимости от веса тела, способа применения, индивидуального отношения к биологически активному веществу, способа приготовления и времени или промежутков времени, в которые осуществляется применение. Так в некоторых случаях может быть достаточно применять меньше указанного минимального количества, в то время как в других случаях необходимо превысить указанную верхнюю границу. В случае применения большего количества может быть рекомендовано, разделить его на большее количество разовых доз в день.

Следующие примеры разъясняют изобретение. Изобретение не ограничивается примерами.

Процентные показания в следующих испытаниях и примерах являются, если не указано ничего другого, весовыми процентами; части являются весовыми частями. Соотношение растворителя, степень разбавления и данные о концентрации жидкости в растворах относятся соответственно к объему.

А. Примеры.

Сокращения и аббревиатуры:

Ac	ацетил
aq.	водный, водный раствор
boc	трет-бутоксикарбонил
br.d	широкий дублет (ЯМР)
br.m	широкий мультиплет (ЯМР)
br.s	широкий синглет (ЯМР)
br.t	широкий триплет (ЯМР)
c	Концентрация
cat.	каталитически
d	дублет (ЯМР)
de	диастереоизомерный избыток
DC	тонкослойная хроматография
DCI	прямая химическая ионизация (при MS)
dd	дублет дублетов (ЯМР)
ddd	дублет дублетов дублетов (ЯМР)
dest.	дистиллированный
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
ДМФ	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
DSC	дифференциальная сканирующая термография
dt	дублет триплетов (ЯМР)
d. Th.	теор. выход

EDC	<i>N'</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> -этилкарбодимил-гидрохлорид
ee	Энантиомерный избыток
ent	насыщенный энантиомерами, энантиомер
eq.	эквивалент(ы)
ESI	ионизация электроспреем (при МС)
Et	этил
GC-MS	Газовая хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
h	час(ы)
HATU	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний-гексафторофосфат
HBTU	<i>O</i> -(бензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний-гексафторофосфат
HOBT	1-гидрокси-1 <i>H</i> -бензотриазол-гидрат
HPLC	ВЭЖХ (высокопроизводительная жидкостная хроматография, жидкостная хроматография высокого давления)
ID	внутренний диаметр
iPr	изопропил
J	константа взаимодействия (ЯМР)
konz.	концентрированный
LC-MS	жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
m	мультиплет (ЯМР)
Me	метил
мин	минута (минуты)
MPLC	среднее давление жидкостной хроматографии
MS	МС (масс-спектрометрия)
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
NMR	ЯМР (ядерная магнитно-резонансная спектроскопия)
Pd/C	палладий на активном угле
Ph	фенил
PyBOP	бензотриазол-1-илокси-трис(пирролидино)фосфоний-гексафторофосфат
кол.	количественный выход
rac	рацемат
RT	КТ (комнатная температура)
R <sub>t</sub>	время удерживания (при высокопроизводительной жидкостной хроматографии)
Schmp.	температура плавления
SFC	СФХ суперкритическая жидкостная хроматография
t	триплет (ЯМР)
tBu	<i>трет</i> -бутил
tert.	третичный
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	ангидрид трифторуксусной кислоты
THF	тетрагидрофуран
TRPO	трифенилфосфиноксид
UV	УФ ультрафиолетовая спектрометрия
ср.	по сравнению
об/об	объем соотношению объема (раствора)

Методы ВЭЖХ, ГХ-МС и ЖХ-МС.

Способ 1.

Прибор: Agilent MS Quad 6150; ВЭЖХ: Agilent 1290; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50×2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А→0.3 мин 90% А→1.7 мин 5% А→3.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 1.20 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 205-305 нм.

Способ 2.

Прибор: Thermo DFS, Trace GC Ultra; колонки: Restek RTX-35, 15 м×200 мкм×0.33 мкм; постоянный поток с гелием: 1.20 мл/мин; печь: 60°C; вход: 220°C; градиент: 60°C, 30°C/мин→300°C (оставить на 3.33).

Способ 3.

Тип прибора масс-спектрометрии: Thermo Scientific FT-MS; ип прибора UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонки Waters, HSST3, 2.1 мм×75 мм, C18 1.8 мкм; растворитель А: 1 л воды + 0.01% муравьиная кислота, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% В→2.5 мин 10% В→1.7 мин 95% В→23.5 мин 95% В; печь: 50°C; поток: 0.90 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 210 нм/Optimum Integration Path 210-300 нм.

Способ 4.

Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 мм×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А→1.2 мин 5% А→2.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 208-400 нм.

Способ 5.

Прибор: HP 1100 Series с LC/MSD SL; колонки: CS MultoKrom 100-3 C18 60×4.6 мм; элюент А: 1 л воды + 10 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л + 10 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 80% А→8.0 мин 10% А→10.0 мин 10% А; поток: 1.00 мл/мин; DAD-детекция: 120-800 нм.

Способ 6.

Инструмент МС: Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrument Waters UPLC Acquity; колонки: Waters BEH C18 1.7 мкм 50×2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.01 мл формиата аммония, элюент В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 95% А→0.1 мин 95% А→2.0 мин 15% А→2.5 мин 15% А→2.51 мин 10% А→3.0 мин 10% А; печь: 40°C; поток: 0.5 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 210 нм.

Способ 7.

Прибор: Waters Acquity, Waters Acquity Autosampler; колонки XBridge BEH C18 2.5 мкм 2.1×50 мм (UPLC LG 500 нм); элюент А: 10 mM гидрокарбоната аммония pH 10, элюент В: ацетонитрил; градиент: 2-98% В в 0.80 мин, удержание при 98% В в течение 1.30 мин.

Способ 8.

Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 мм×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 95% А→6.0 мин 5% А→7.5 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.35 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 210-400 нм.

Способ 9.

Тип прибора масс-спектрометрии: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; тип прибора ВЭЖХ: Agilent 1200SL; колонки: Agilent, POROSHELL 120, 3×150 мм, SB - C18 2.7 мкм; элюент А: 1 л воды + 0.1% трифторуксусной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0.0 мин 2% В→0.3 мин 2% В→5.0 мин 95% В→10.0 мин 95% В; печь: 40°C; поток: 0.75 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: 210 нм.

Способ 10.

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонки: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, поток: 65 мл/мин плюс 5 мл 2%-ой муравьиной кислоты в воде, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, инъекция Ат-колонки (полная инъекция); профиль градиента: 0-2 мин 10% элюент В, 2-2,2 мин на 20% элюента В, 2,2-7 мин на 60% элюента В, 7-7,5 мин на 92% элюента В, 7,5-9 мин при 92% В.

Способ 11.

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонки: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, поток: 65 мл/мин плюс 5 мл 2%-ой муравьиной кислоты в воде, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, инъекция Ат-колонки (полная инъекция); профиль градиента: 0-2 мин 7,5% элюент В, 2-7 мин на 35% элюента В, 7-7,5 мин на 92% элюента В, 7,5-9 мин при 92% В.

Способ 12.

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонки: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, поток: 65 мл/мин плюс 5 мл 2%-ого аммиака в воде, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, инъекция Ат-колонки (полная инъекция); профиль градиента: 0-2 мин 7,5% элюент В,

2-7 мин на 35% элюента В, 7-7,5 мин на 92% элюента В, 7,5-9 мин при 92% В.

Способ 13.

Инструмент МС: Waters SQD2; прибор ВЭЖХ: Waters UPLC; колонки: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 мм×2.1 мм, 1.8 мкм; элюент А: вода + 0.025% муравьиная кислота, элюент В: ацетонитрил (ULC) + 0.025%-я муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 98% А - 0.9 мин 25% А - 1.0 мин 5% А - 1.4 мин 5% А - 1.41 мин 98% А - 1.5 мин 98% А; печь: 40°C; поток: 0.600 мл/мин; ультрафиолетовая индикация: диод-номатричный детектор (DAD) 210 нм.

Способ 14.

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонки: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100×30 мм элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, поток: 65 мл/мин плюс 5 мл 2%-ой муравьиной кислоты в воде, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, инъекция Ат-колонки (полная инъекция); профиль градиента: 0-2 мин 10% элюент В, 2-2,2 мин на 20% элюента В, 2,2-7 мин на 60% элюента В, 7-7,5 мин на 92% элюента В, 7,5-9 мин при 92% В.

Способ 15.

Прибор: Waters Single Quad MS System; Instrument Waters UPLC Acquity; колонки: Waters BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 1.0 мл (25%-ый аммиак)/л, элюент В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 92% А→0.1 мин 92% А→1.8 мин 5% А→3.5 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.45 мл/мин; УФ-индикация: 210 нм (208-400 нм).

Другие данные.

При очистке соединений согласно изобретению с помощью хроматографии, прежде всего, колоночной хроматографии, используют предварительно подготовленные силикагелевые картриджи, как например, картриджи Biotage SNAP, KP-Sil® или KP-NH® в комбинации с системой Biotage (SP4® или Isolera Four®). В качестве растворителей применяют градиенты из гексан/этилацетата или дихлорметан/метанола.

При очистке соединений согласно изобретению с помощью препаративной ВЭЖХ вышеописанными методами, в которых элюенты содержат такие добавки, как например, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или аммиак, могут возникать соединения согласно изобретению в виде соли, например, в виде трифторацетата, формиата или соли аммония, если соединения согласно изобретению содержат достаточно основных или кислотных функциональностей. Такую соль можно превратить различными, известными специалисту методами, в соответствующее свободное основание или кислоту.

Далее амидины могут присутствовать в виде свободных соединений или частично (в зависимости от процесса изготовления с участием уксусной кислоты) в виде солей ацетата или сольватов ацетата.

Если во время описанного ниже синтеза промежуточных соединений и в примерах выполнения изобретения называют соединение в виде соли сопряженного основания или кислоты, то точный стехиометрический состав такой соли, полученной с помощью соответственного способа получения и/или очистки, как правило, неизвестен. Если нет более точной спецификации, то добавки названий и структурных формул, как например, "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль" или "х соляная кислота", "х CF<sub>3</sub>COOH", "х Na<sup>+</sup>" в таких солях следует понимать не стехиометрически, они отдельно имеют описательный характер относительно полученных солеобразующих компонентов.

То же самое рационально относится к случаю, если промежуточные соединения синтеза или примеры выполнения или их соли согласно описанным способам получения и/или очистки получены в виде сольватов, как например, гидратов, стехиометрический состав которых (при условии, что определенный вид) неизвестен.

Далее вторичные амиды согласно изобретению могут присутствовать в виде поворотных изомеров/изомерных смесей, в частности, при ЯМР-исследованиях. Данные о чистоте, как правило, относятся к соответствующей интеграции пика в хроматограмме ЖХ/МС, их также дополнительно можно установить при помощи <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектра. Если не указывается чистота, то, как правило, означает 100%-чистота согласно автоматической интеграции пика в хроматограмме ЖХ/МС, или чистота не определена.

Данные к выходу в % теор. вых., как правило, исправлены с учетом чистоты, если указана чистота <100%. При загрузке веществ, содержащих растворитель, или загрязненных веществ выход может формально составлять ">100%"; в этих случаях выход не исправлен с учетом растворителя или чистоты.

Все данные в <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектрах показывают химические сдвиги δ[ppm]=в ч. на тыс.

Мультиплетности протоновых сигналов в <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектрах, названные в следующих параграфах, передают соответственно обнаруженную форму сигнала и не учитывают феномены сигнала более высокого порядка. Как правило, данные относятся к химическому сдвигу к центру упомянутого сигнала. При широком мультиплете представлены данные интервала. Закрытые растворителем или водой сигналы или сопоставляют опытным путем, или не указывают. Очень расширенные сигналы - например, вызванные быстрым вращением частей молекул или по причине замещенных протонов - также располагают опытным путем (часто указывают в виде широкого мультиплета или широкого синглета) или не указывают.

Точки плавления и интервал температур плавления, если не указано иного, не исправляют.

<sup>1</sup>Н-ЯМР - данные выбранных промежуточных соединений синтеза и примеров выполнения записи-

вают в виде пикового списка  $^1\text{H}$ -ЯМР. К каждому сигнальному пику сначала приводят  $\delta[\text{ppm}]$ -величину в ч. на тыс. и затем указывают интенсивность сигнала в круглых скобках. Пара данных  $\delta[\text{ppm}]$ -величина-интенсивность сигнала различных сигнальных пиков отделены друг от друга запятыми. Поэтому список пиков примеров имеет форму:  $\delta[\text{ppm}]_1$  (интенсивность $_1$ ),  $\delta[\text{ppm}]_2$  (интенсивность $_2$ ), ...  $\delta[\text{ppm}]_i$  (интенсивность $_i$ ), ...,  $\delta[\text{ppm}]_n$  (интенсивность $_n$ ).

Интенсивность четких сигналов находится в отношениях корреляции с высотой сигналов в печатном примере спектра ЯМР в см и показывает по сравнению с другими сигналами действительное соотношение интенсивности сигнала. В широких сигналах могут быть представлены несколько пиков или середина сигнала и ее относительная интенсивность по сравнению с самым интенсивным сигналом в спектре. Списки пиков  $^1\text{H}$ -ЯМР схожи с классическими печатными списками  $^1\text{H}$ -ЯМР и обычно содержат все пики, которые упоминают классические ЯМР-интерпретации. Кроме того, они могут, как и классические печатные списки  $^1\text{H}$ -ЯМР, показывать сигналы растворителей, стереоизомеров необходимых соединений, которые также являются предметом изобретения, и/или пики примесей. Пики стереоизомеров мишеневидных соединений и/или пиков примесей обычно имеют более низкую интенсивность, чем пики необходимых соединений (например, с чистотой  $>90\%$ ). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для соответственных способов получения. Таким образом их пики могут помогать при распознавании воспроизведения нашего способа получения при помощи "отпечатков пальцев" побочного продукта. Эксперт, который оценивает пики необходимых соединений с помощью известных способов (MestReC, ACD-моделирование, или с помощью полученных опытным путем, анализируемых ожидаемых значений), по мере необходимости может изолировать пики необходимых соединений, причем при необходимости применяют дополнительный фильтр интенсивности. Такое изолирование было бы похоже на упомянутое отображение пиков в классической интерпретации  $^1\text{H}$ -ЯМР. Подробное описание изложения данных ЯМС в виде пиковых списков можно найти в публикации "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" entnommen werden (см. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1. август 2014 <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). В программе сортировки пиков (Peak Picking Routine), которая описана в Research Disclosure Database Number 605005, параметр "MinimumHeight" может быть установлен 1-4%. В зависимости от вида химической структуры и/или в зависимости от концентрации измеряемого соединения стоит установить параметр "MinimumHeight" на значение  $<1\%$ .

Для всех реактантов и реагентов, получение которых далее не описано подробно, считается, что они относятся к имеющимся в продаже коммерческим веществам. Для всех остальных реактантов и реагентов, получение которых далее также не описано, и которые не имеются в продаже или относятся к исходным веществам, которые не являются общедоступными, есть ссылка на опубликованную литературу, в которых описано их получение.

В нижеописанных промежуточных соединениях и примерах выполнения указанное в номенклатуре ИЮПАК название соответствующего примера "5RS" в соединении со словом "рацемат" означает здесь рацемическую смесь 5R-энантиомера ( $\rightarrow$  1-я буква после позиционного числа в "5RS") с соответствующим 5S-энантиомером ( $\rightarrow$  2-я буква после позиционного числа). Обозначение "5RS" в соединении со словом "энантиомер 1" и "энантиомер 2" означает здесь оба энантиомера в отдельной, изолированной форме, причем установление связи абсолютной конфигурации (5R или 5S) к этим энантиомерам не относится. Другие обозначения, как "5SR", которые вытекают из измененного приоритета и/или порядка компонентов названий согласно правилам номенклатуры ИЮПАК, согласно этому руководству следует интерпретировать аналогичным образом.

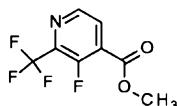
В нижеописанных промежуточных соединениях и примерах выполнения указанное в номенклатуре ИЮПАК название соответствующего примера "5RS,7RS" в соединении со словом "рацемат" означает здесь рацемическую смесь 5R,7R-энантиомера ( $\rightarrow$  соответственно 1-я буква после позиционного числа в "5RS,7RS") с соответствующим 5S,7S-энантиомером ( $\rightarrow$  соответственно 2-я буква после позиционного числа). Обозначение "5RS,7RS" в соединении со словом "энантиомер 1" и "энантиомер 2" означает здесь оба энантиомера в отдельной, изолированной форме, причем установление связи абсолютной конфигурации (5R,7R или 5S,7S) к этим энантиомерам не относится. Другие обозначения, как "5SR,7SR", которые вытекают из измененного приоритета и/или порядка компонентов названий согласно правилам номенклатуры ИЮПАК, согласно этому руководству следует интерпретировать аналогичным образом.

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристаллов для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454. Аналогично этому для примеров 183-188, 190-219, 275-279, 342-402, 404-415, 418-563 расположена (5S)-конфигурация.

Исходные соединения и промежуточные соединения.

Промежуточное соединение 1.

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



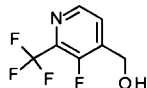
3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиновую кислоту (1.00 г, 4.78 ммоль) растворили в метаноле (10

мл) и подвергли взаимодействию с серной кислотой (310 мкл, 5.7 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 30 минут до 60°C и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме, осадок растворили в этилацетате и промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 890 мг (70% чистоты, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=224$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 2.

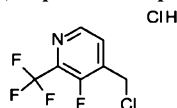
[3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанол



Метил-3-фтор-2-(трифторметил)изоникотинат (890 мг, 70% чистоты, 3.99 ммоль) растворили в метаноле (5.0 мл) и при 0°C частями подвергли взаимодействию с боргидридом натрия (166 мг, 4.39 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором хлорида аммония, и метанол удалили в вакууме. Осадок подвергли взаимодействию с этилацетатом и водой. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 420 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения. Соединение преобразовывали непосредственно далее.

Промежуточное соединение 3.

4-(Хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин гидрохлорид

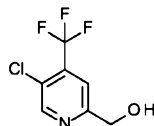


[3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанол (420 мг, 2.15 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с тионилдихлоридом (310 мкл, 4.3 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, снова добавили тионилдихлорид (310 мкл, 4.3 ммоль) и одну каплю диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем снова подвергли взаимодействию с тионилдихлоридом (620 мкл, 8.6 ммоль) и одной каплей диметилформамида. После повторного перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре растворитель удалили в вакууме. Получили 379 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (метод 2):  $R_t=2.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=213$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 4.

5-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанол

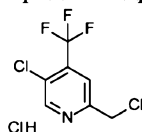


Метил-5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (412 мг, 1.72 ммоль) растворили в метаноле (20 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию частями с боргидридом натрия (78.1 мг, 2.06 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре снова подвергли взаимодействию с боргидридом натрия (35 мг, 0.9 ммоль). После 2 дней перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором хлорида аммония, и метанол удалили в вакууме. Осадок подвергли взаимодействию с этилацетатом и водой. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 295 мг (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.32$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=212$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 5.

5-Хлор-2-(хлорметил)-4-(трифторметил)пиридин гидрохлорид



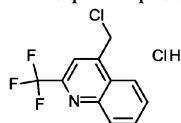
[5-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанол (295 мг, 1.39 ммоль) растворили в дихлорметане (20 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с тионилдихлоридом (200 мкл, 2.8 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 274 мг (85% чистоты, 63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 6.

4-(Хлорметил)-2-(трифторметил)хинолин гидрохлорид

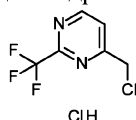


[2-(Трифторметил)хинолин-4-ил]метанол (350 мг, 1.54 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при  $0^\circ\text{C}$  подвергли взаимодействию с тионилдихлоридом (220 мкл, 3.1 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 336 мг (74% чистоты, 57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=246$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 7.

4-(Хлорметил)-2-(трифторметил)пиримидин гидрохлорид

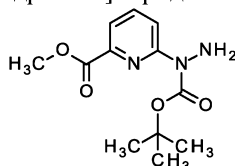


[2-(Трифторметил)пиримидин-4-ил]метанол (313 мг, 1.76 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с тионилдихлоридом (260 мкл, 3.5 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 134 мг (61% чистоты, 20% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 8.

Метил-6-[1-(трет-бутоксикарбонил)гидразино]пиридин-2-карбоксилат

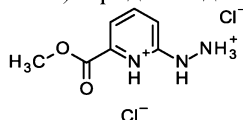


Метил-6-хлорпиридин-2-карбоксилат (32.5 г, 189 ммоль), трет-бутил-гидразинкарбоксилат (25.0 г, 189 ммоль) и карбонат цезия (61.6 г, 189 ммоль) продули аргоном в толуоле (325 мл), перед тем как добавили [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (6.9 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $100^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и отфильтровали через кизельгур. Фильтрат сгустили в вакууме, и осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: метанол/дихлорметан 4/96). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и перемешали с метил-трет-бутиловым эфиром. Получили 28.8 г (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 5):  $R_t=3.45$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=268$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 9.

2-(Диазан-2-ий-1-ил)-6-(метоксикарбонил)пиридиния дихлорид

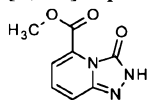


Метил-6-[1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}пиридин-2-карбоксилат (29.8 г, 112 ммоль) растворили в диоксане (150 мл) и подвергли взаимодействию с соляной кислотой (112 мл, 446 ммоль, 4 М в диоксане). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и разбавили метил-трет-бутиловым эфиром (500 мл). После 1 ч перемешивания твердое вещество отфильтровали, промыли метил-трет-бутиловым эфиром и высушили. Получили 28.8 г ( $> 100\%$ ) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 5):  $R_t=0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=168$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 10.

Метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

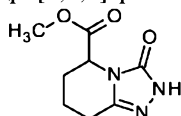


2-(Диазан-2-ий-1-ил)-6-(метоксикарбонил)пиридиния дихлорид (28.8 г, 112 ммоль) растворили в ТГФ (500 мл) и подвергли взаимодействию с триэтиламино (46 мл, 335 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем добавили 1,1-карбонилдиимдазол (19.9 г, 123 ммоль). Реакционную смесь в течение 2 ч при 70°C перемешивали. Реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат сгустили в вакууме. Осадок добавили в разбавленную водную соляную кислоту и экстрагировали дихлорметаном/метанолом 9/1. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок суспендировали в этилацетате и перемешивали в течение ночи. После фильтрации и сушки получили 11.4 г (53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 5):  $R_t=1.40$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=194$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 11.

Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



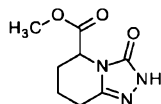
Метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (17.6 г, 91.1 ммоль) и палладий на угле (1.0 г, 10%-ный) суспендировали в метаноле (500 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (10 бар). Реакционную смесь отфильтровали через кизельгур. Фильтрат сгустили и получили 17.8 г (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 5):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=198$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  [ppm]=1.64-1.74 (br, 1H), 1.89-1.97 (br, 1H), 2.15-2.29 (br, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.77 (dt, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.63 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 12.

Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной СФХ (сверхкритической флюидной хроматографии) [подготовка образца: 33.20 г растворили в 200 мл метанола; объем вводимой пробы: 4.0 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 20 мкм, 360×50 мм; растворитель: CO<sub>2</sub>/изопропанол 80/20; поток: 400 г/мин; температура 35°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 15.7 г энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 15.8 г энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 1.

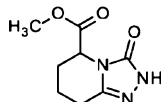
Аналитическая хиральная СФХ:  $R_t=2.76$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralpak® IC 50×4.6 мм; растворитель: CO<sub>2</sub>/изопропанол 80/20; поток: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.54$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=198$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]=1.45-1.60 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.98-2.17 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.51 (dd, 1H), 11.42 (s, 1H).

Промежуточное соединение 13.

Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной СФХ [подготовка образца: 33.20 г растворили в 200 мл метанола; объем вводимой пробы: 4.0 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 20 мкм, 360×50 мм; растворитель: CO<sub>2</sub>/изопропанол 80/20; поток: 400 г/мин; температура 35°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 15.7 г энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 15.8 г энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

Аналитическая хиральная СФХ:  $R_t=3.90$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralpak® IC 50×4.6 мм;

растворитель: CO<sub>2</sub>/изопропанол 80:20; поток: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм].

LC-MS (метод 3): R<sub>t</sub>=0.54 мин; MS (ESIpos): m/z=198 [M+H]<sup>+</sup>.

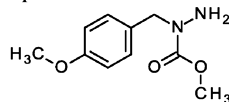
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]=1.42-1.59 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.96-2.17 (m, 2H), 2.44-2.59 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.51 (dd, 1H), 11.42 (s, 1H).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат.

Промежуточное соединение 14.

Метил-1-(4-метоксибензил)гидразинкарбоксилат



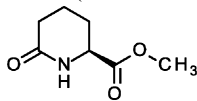
(4-Метоксибензил)дигидрохлорид гидразина (1.50 г, 80% чистоты, 5.33 ммоль) растворили в дихлорметане (50 мл), добавили триэтиламин (2.6 мл, 19 ммоль), и смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре. Полученную смесь затем охладили до 0°C и подвергли взаимодействию с метилхлорформиатом (450 мкл, 5.9 ммоль), растворенным в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой. Органическую фазу разделили, промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, растворитель: циклогексан/этилацетат-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.04 г (92% чистоты, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3): R<sub>t</sub>=1.08 мин; MS (ESIpos): m/z=211 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 15.

Метил-(2S)-6-оксопиперидин-2-карбоксилат (энантиомер)



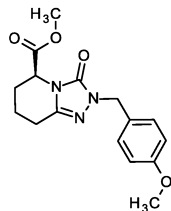
Предоставили метанол (15 мл) и затем при 0°C частями добавили тионилдихлорид (560 мкл, 7.7 ммоль) и (2S)-6-оксопиперидин-2-карбоновую кислоту (1.00 г, 6.99 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре растворитель удалили в вакууме, и осадок подвергли взаимодействию с толуолом и триэтиламином (1.9 мл, 14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем отфильтровали, и фильтрат сгустили. Получили 805 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4): R<sub>t</sub>=0.26 мин; MS (ESIpos): m/z=158 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 16.

Метил-(5S)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер)



Предоставили метил-(2S)-6-оксопиперидин-2-карбоксилат (300 мг, 1.91 ммоль) в дихлорметане (6.0 мл, 93 ммоль) (энантиомер) при комнатной температуре и в атмосфере аргона. Затем добавили триметиллоксоний тетрафторборат (311 мг, 2.10 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при

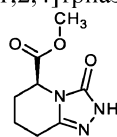
комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок подвергли взаимодействию с ДМФ (5 мл). Затем добавили метил-1-(4-метоксибензил)гидразинкарбоксилат (401 мг, 1.91 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 4 ч при 170°C. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 156 мг (26% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.20 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =318  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 17.

Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер)



Метил-(5S)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (155 мг, 488 мкмоль) (энантиомер) растворили в трифторуксусной кислоте (4.5 мл) и перемешивали один час при 150°C в микроволновой установке. К реакционной смеси добавили насыщенный водный раствор хлорида натрия, и значение pH раствора установили с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия 7. Добавили дихлорметан, и водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, растворитель: дихлорметан/метанол-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме, подвергли взаимодействию с этилацетатом и отфильтровали. Фильтрат сгустили вплоть до одного миллилитра, и продукт выкристаллизовывали с 10 мл петролейного эфира. Твердое вещество отфильтровали и высушили в вакууме. Получили 53.1 мг (53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения с энантиомерным избытком 88%.

Определение избытка энантиомеров осуществляли посредством аналитической хиральной ВЭЖХ.

Сравниваемый рацемат.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: энантиомер 1  $R_t$ =3.40, энантиомер 2  $R_t$ =4.09 мин, соотношение 1:1 [колонка: Daicel Chiraltek® AY-3 3 мкм 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 1:1, поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

Энантиомер.

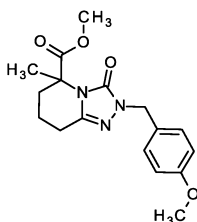
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: энантиомер 1  $R_t$ =3.35, энантиомер 2  $R_t$ =4.01 мин, соотношение 6:94 [колонка: Daicel Chiraltek® AY-3 3 мкм 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 1:1, поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

Промежуточное соединение 18.

Метил-(5RS)-2-(4-метоксибензил)-5-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



Предоставили метил-(5RS)-2-метил-6-оксопиридин-2-карбоксилат (рацемат) (500 мг, 93% чистоты, 2.72 ммоль, CAS 89115-90-2) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре и в атмосфере ар-

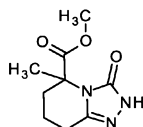
гона. Затем добавили триметилксоний тетрафторборат (442 мг, 2.99 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок подвергли взаимодействию с ДМФ (5 мл). Затем добавили метил-1-(4-метоксибензил)гидразинкарбоксилат (571 мг, 2.72 ммоль, 92% чистоты), и реакционную смесь перемешивали 8 ч при 170°C. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 186 мг (91% чистоты, 19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=332$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 19.

Метил-(5RS)-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



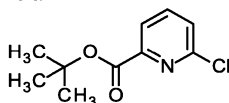
Метил-2-(4-метоксибензил)-5-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (186 мг, 560 мкмоль) растворили в трифторуксусной кислоте (5.0 мл) и перемешивали один час при 150°C (микроволновая установка). К реакционной смеси добавили насыщенный водный раствор хлорида натрия и значение pH раствора установили с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия 7. Добавили дихлорметан, и водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, растворитель: дихлорметан/метанол-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 40.5 мг (34% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=212$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 20.

трет-Бутил-6-хлорпиридин-2-карбоксилат

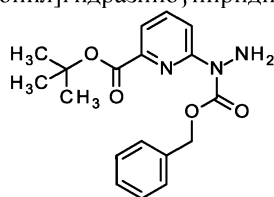


6-Хлорпиколиновую кислоту (80.0 г, 0.51 моль) растворили в пиридине (300 мл) и трет-бутаноле (1.60 л), затем частями добавили р-толуолсульфоновой кислоты хлорид (194 г, 1.02 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь по объему 1.50 л сгустили и разбавили гептаном (500 мл), этилацетатом (500 мл) и водой (500 мл). Органическую фазу разделили, промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 104 г (96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]=1.61 (s, 9H), 7.45-7.48 (dd, 1H), 7.74-7.77 (t, 1H), 7.93-7.95 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 21.

трет-Бутил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}пиридин-2-карбоксилат



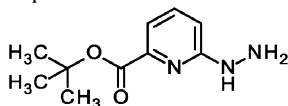
трет-Бутил-6-хлорпиридин-2-карбоксилат (91.1 г, 0.43 моль), бензил-гидразинкарбоксилат (70.9 г, 0.43 моль), карбонат цезия (174 г, 0.53 моль) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (17.1 г, 32.0 ммоль) суспендировали в атмосфере аргона в толуоле (1.00 л). Добавили бис-(дибензилиденацетон)палладий(0) (9.76 г, 10.7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 3 ч при 80°C. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, отфильтровали через кизельгур и повторно промыли этилацетатом. Органическую фазу разделили, промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и отфильтровали. Фильтрат подвергли взаимодействию с силикагелем, перемешивали в течение 10 мин, затем отфильтровали и повторно промыли этилацетатом. Фильтрат сгустили, и осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: гептан/этилацетат 4/1, 2/1, 1/1). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 112 г (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 7):  $R_f=0.81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=344$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm]=1.59 (s, 9H), 5.30 (s, 2H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.98-8.12 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 22.

трет-Бутил-6-гидразинопиридин-2-карбоксилат

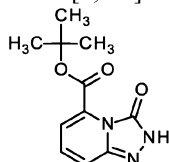


трет-Бутил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}пиридин-2-карбоксилат (112 г, 0.33 моль) и палладий на угле (11.2 г, 5%-ный) суспендировали в толуоле (100 мл) и метаноле (1.12 л) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар). Реакционную смесь отфильтровали через кизельгур и промыли метанолом. Растворитель удалили в вакууме, и получили 79.9 г (>100%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm]=1.61 (s, 9H), 6.92-6.95 (d, 1H), 7.38-7.41 (d, 1H), 7.53-7.58 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 23.

трет-Бутил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



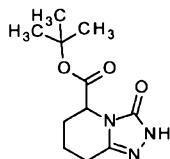
трет-Бутил-6-гидразинопиридин-2-карбоксилат (79.9 г, 0.33 моль) в ТГФ (1.40 л) растворили и при перемешивании при комнатной температуре добавили 1,1-карбонилдиимидазол (74.3 г, 0.46 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После добавления воды (1.0 л) перемешивали в течение 15 мин, и летучий растворитель удалили в вакууме. Водный осадок насытили хлоридом натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Органическую фазу разделили, высушили над сульфатом магния и силикагелем и отфильтровали. Фильтрат сгустили, и осадок очистили посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; растворитель: гептан/этилацетат 4/1, 2/1, 1/1, 1/2). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 62.4 г (80% теор. вых. за два этапа) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 7):  $R_f=0.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=180$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm]=1.62 (s, 9H), 6.62-6.64 (dd, 1H), 7.00-7.06 (dd, 1H), 7.15-7.19 (dd, 1H), 10.86 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 24.

трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



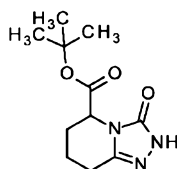
трет-Бутил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (34.5 г, 0.15 моль) и палладий на угле (6.90 г, 5%-ный) суспендировали в толуоле (60 мл) и метаноле (500 мл) и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (34.5 бар). Реакционную смесь отфильтровали через кизельгур и промыли дихлорметаном/метанолом 9/1. Фильтрат сгустили и осадок перемешивали с этилацетатом в течение 30 мин, затем отфильтровали и высушили. Получили 36.8 г (89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 7):  $R_t$ =1.28 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =240  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]=0.53 (s, 9H), 0.74-0.91 (m, 1H), 1.01-1.13 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 1H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.17-2.26 (dt, 1H), 4.29-4.34 (dd, 1H), 11.9 (brs, 1H).

Промежуточное соединение 25.

трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2)



трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной СФХ [подготовка образца: 6.00 г растворили в 88 мл метанола; объем вводимой пробы: 4.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 20 мкм, 370×50 мм; растворитель:  $\text{CO}_2$ /изопропанол: 0.0 мин 35% изопропанол, поток: 200 г/мин; 14.0 мин 35% изопропанол, поток: 200 г/мин; 15.0 мин 60% изопропанол, поток: 115 г/мин; 37.0 мин 60% изопропанол, поток: 115 г/мин; 38.0 мин, 35% изопропанол, поток: 200 г/мин; 42.0 мин, 35% изопропанол, поток: 200 г/мин; температура 38°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 2.78 г энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 2.79 г энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

Аналитическая хиральная СФХ:  $R_t$ =4.20 мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralpak® IC 50×4.6 мм; растворитель:  $\text{CO}_2$ /изопропанол 70:30; поток: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.60 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =239  $[M+H]^+$ .

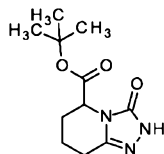
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  [ppm]=1.41 (s, 9H), 1.49 (dq, 1H), 1.72-1.84 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 11.36 (s, 1H).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат.

Промежуточное соединение 26.

трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной СФХ [подготовка образца: 6.00 г растворили в 88 мл метанола; объем вводимой пробы: 4.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 20 мкм, 370×50 мм; растворитель:  $\text{CO}_2$ /изопропанол: 0.0 мин 35% изопропанол, поток: 200 г/мин; 14.0 мин 35% изопропанол, поток: 200 г/мин; 15.0 мин 60% изопропанол, поток: 115 г/мин; 37.0 мин 60% изопропанол, поток: 115 г/мин; 38.0 мин, 35% изопропанол, поток: 200 г/мин; 42.0 мин, 35% изопропанол, поток: 200 г/мин; температура 38°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 2.78 г энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 2.79 г энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 1.

Аналитическая хиральная СФХ:  $R_t$ =1.67 мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralpak® IC 50×4.6 мм;

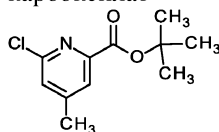
растворитель: CO<sub>2</sub>/изопропанол 70:30; поток: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм].

LC-MS (метод 4): R<sub>f</sub>=0.60 мин; MS (ESIpos): m/z=239 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]=1.41 (s, 9H), 1.49 (dq, 1H), 1.81 (dt, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 11.36 (s, 1H).

Промежуточное соединение 27.

трет-Бутил-6-хлор-4-метилпиридин-2-карбоксилат

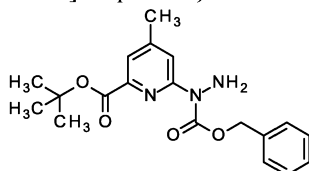


6-Хлор-4-метилпиридин-2-карбоновую кислоту (2.50 г, 14.6 ммоль) растворили в пиридине (10 мл) и трет-бутаноле (50 мл, 520 ммоль) и подвергли взаимодействию с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (5.56 г, 29.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и разбавили с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и циклогексана/этилацетата 90/10. Органическую фазу разделили, и водную фазу экстрагировали циклогексаном/этилацетатом 90/10. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 2.89 г (87% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.325 (0.86), 1.340 (0.86), 1.553 (16.00), 7.614 (0.68), 7.830 (0.80).

Промежуточное соединение 28.

трет-Бутил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}-4-метилпиридин-2-карбоксилат



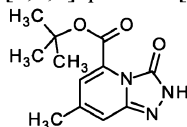
В атмосфере аргона трет-бутил-6-хлор-4-метилпиридин-2-карбоксилат (2.89 г, 12.7 ммоль) и бензил-гидразинкарбоксилат (2.32 г, 14.0 ммоль) растворили в толуоле (32 мл) и добавили 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (657 мг, 635 мкмоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий-хлороформ-комплекс (704 мг, 1.27 ммоль) и карбонат цезия (4.96 г, 15.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 80°C и затем подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: изократический, метанол/дихлорметан 4/96). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 4.25 г (86% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3): R<sub>f</sub>=1.96 мин; MS (ESIpos): m/z=358 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 29.

трет-Бутил-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



В атмосфере аргона предоставили палладий на угле (299 мг, 10%) и добавили трет-бутил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}-4-метилпиридин-2-карбоксилат (1.80 г, 5.04 ммоль) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар). Суспензию разбавили метанолом, отфильтровали через кизельгур и повторно промыли метанолом. Реакционную смесь сгустили и преобразовывали непосредственно далее.

Осадок в ТГФ (40 мл) растворили и подвергли взаимодействию с ди-1H-имидазол-1-илметанолом (980 мг, 6.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.05 г (90% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1): R<sub>f</sub>=0.98 мин; MS (ESI<sup>neg</sup>): m/z=248 [M-H]<sup>-</sup>.

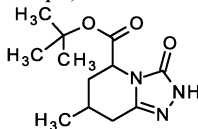
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.536 (16.00), 1.553 (0.97), 2.218 (3.39), 3.318 (0.65), 6.597



(1.20), 7.051 (0.96), 12.345 (0.65).

Промежуточное соединение 30.

трет-Бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



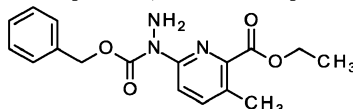
В атмосфере аргона предоставили палладий на угле (740 мг, 10%) и добавили трет-бутил-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (3.1 г, 12.44 ммоль) в метаноле (124 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар). Суспензию разбавили метанолом и отфильтровали через кизельгур и повторно промыли метанолом. Растворитель удалили в вакууме. Осадок растворили в метаноле (124 мл) и подвергли взаимодействию с палладием на угле (740 мг, 10%). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (2 бар). Суспензию разбавили метанолом и отфильтровали через кизельгур и повторно промыли метанолом. Растворитель удалили в вакууме, и получили 2.71 г (86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=507$   $[2M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 31.

Этил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}-3-метилпиридин-2-карбоксилат

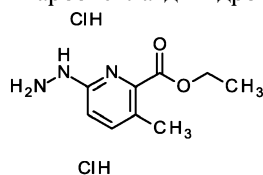


В атмосфере аргона растворили этил-6-хлор-3-метилпиридин-2-карбоксилат (970 мг, 4.86 ммоль) и бензил-гидразинкарбоксилат (969 мг, 5.83 ммоль) в толуоле (9.7 мл), и добавили трис-(дибензилиденацетон)дипалладий-хлороформ-комплекс (251 мг, 243 мкмоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (269 мг, 486 мкмоль) карбонат цезия (1.90 г, 5.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 80°C и затем подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии ( $SiO_2$ ; растворитель: изократический, метанол/дихлорметан 8/92). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.89 г (47% чистоты, 55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=330$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 32.

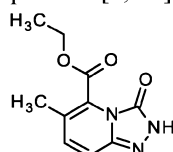
Этил-6-гидразино-3-метилпиридин-2-карбоксилатдигидрохлорид



В атмосфере аргона предоставили палладий на угле (232 мг, 10%) и добавили этил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}-3-метилпиридин-2-карбоксилат (1.89 г, 5.74 ммоль) в метаноле (60 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар). Суспензию разбавили метанолом и отфильтровали через кизельгур и повторно промыли метанолом. Растворитель удалили в вакууме и добавили осадок в диоксане и подвергли взаимодействию с диоксаном/соляной кислотой (4 М). Выпавшее твердое вещество отфильтровали и промыли метил-трет-бутиловым эфиром и преобразовывали непосредственно далее.

Промежуточное соединение 33.

Этил-6-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



Этил-6-гидразино-3-метилпиридин-2-карбоксилатдигидрохлорид (419 мг, 1.56 ммоль) растворили в ТГФ (12 мл) и подвергли взаимодействию с ди-1Н-имидазол-1-илметанолом (261 мг, 1.61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли

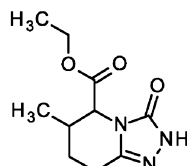
взаимодействию с водой и дихлорметаном и с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия сделали щелочной. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 347 мг (89% чистоты, 104% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.77$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z=220$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 34.

Этил-(5RS,6RS)-6-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



В атмосфере аргона предоставили палладий на угле (63 мг, 10%) и добавили этил-6-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (297 мг, 1.34 ммоль) в метаноле (10 мл), реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар). Суспензию разбавили метанолом и отфильтровали через кизельгур и повторно промыли метанолом. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме.

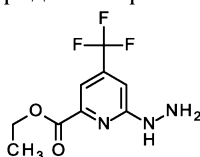
Осадок растворили в метаноле (5.0 мл) и после добавления палладия на угле (25 мг, 10%) реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар). Суспензию разбавили метанолом и отфильтровали через кизельгур и повторно промыли метанолом. Растворитель удалили в вакууме, и получили 117 мг (39% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.93$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z=226$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 35.

Этил-6-гидразино-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



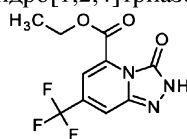
В атмосфере аргона этил-6-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1000 мг, 3.94 ммоль) и бензил-гидразинкарбоксилат (721 мг, 4.34 ммоль) растворили в толуоле (10 мл), и добавили трис-(дибензилиденацетон)дипалладий-хлороформ-комплекс (204 мг, 197 мкмоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (219 мг, 394 мкмоль) и карбонат цезия (1.54 г, 4.73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 80°C и подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>; растворитель: изократический, метанол/дихлорметан 8/92). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме, и полученный осадок преобразовывали непосредственно далее. Осадок растворили в атмосфере аргона в метаноле (50 мл) и добавили палладий на угле (223 мг, 10%). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар). Дополнительно добавили палладий на угле (223 мг, 10%) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар). Суспензию разбавили метанолом, отфильтровали через кизельгур и повторно промыли метанолом. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целе-

вой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 385 мг (93% чистоты, 38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=250$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 36.

Этил-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



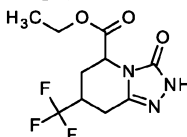
Предоставили этил-6-гидразино-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (384 мг, 1.54 ммоль) в ТГФ (19 мл), подвергли взаимодействию с ди-1Н-имидазол-1-илметаном (300 мг, 1.85 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и дихлорметаном. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 391 мг (94% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=276$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 37.

Этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



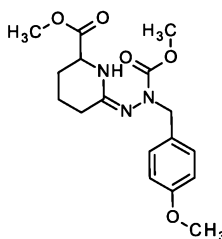
В атмосфере аргона предоставили палладий на угле (30 мг, 10%) и добавили этил-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (100 мг, 363 мкмоль) в метаноле (5.0 мл). Реакционную смесь перемешивали 40 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар). Суспензию разбавили метанолом и отфильтровали через кизельгур и повторно промыли метанолом. Растворитель удалили в вакууме, и получили 97.8 мг (87% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=280$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 38.

Метил-(2RS)-6-[(4-метоксибензил)(метоксикарбонил)гидразино]пиперидин-2-карбоксилат (рацемат)

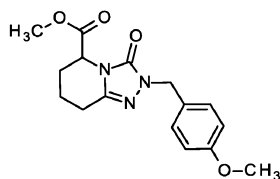


К метил-(2RS)-6-оксопиперидин-2-карбоксилату (рацемат) (685 мг, 4.36 ммоль) в дихлорметане (15 мл) в атмосфере аргона подмешали триметилсексифторборат (678 мг, 95% чистоты, 4.36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавили метил-1-(4-метоксибензил)гидразинкарбоксилат (1.29 г, 71% чистоты, 4.36 ммоль), и исходную смесь перемешивали несколько дней при периодическом контроле выхода при комнатной температуре. Для переработки летучие фракции удалили в вакууме. Оставшийся неочищенный продукт (1.52 г, 100% теор. вых.) без дополнительной очистки преобразовывали далее.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=350$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 39.

Метил-(5RS)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



Метил-(2RS)-6-[(4-метоксибензил)(метоксикарбонил)гидразоно]пиперидин-2-карбоксилат (рацемат) (1.52 г, 4.35 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали в течение ночи при 150°C. Для переработки охлажденную исходную смесь подмешали к около 50 мл воды, смесь с помощью водного раствора едкого сделали щелочной со значением pH около 9 и трижды экстрагировали 50 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле (PuriFlash 50 г картридж с силикагелем, дихлорметан 100% => дихлорметан: MeOH 80:1). Таким образом, получили две фракции указанного в заголовке соединения: 327 мг в 60% чистоты (14% теор. вых.) и 858 мг в 72% чистоты (45% теор. вых.).

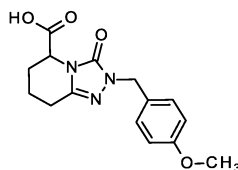
Анализ результатов второй фракции:

LC-MS (метод 6):  $R_f=1.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=318$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 40.

(5RS)-2-(4-Метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат)



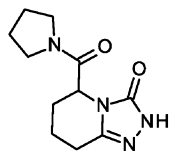
Метил-(5RS)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (320 мг, 60% чистоты, 605 мкмоль) растворили в воде/ТГФ (5 мл/5 мл), подвергли взаимодействию с гидроксидом лития (72.4 мг, 3.03 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Для переработки подвергли взаимодействию с водой, с помощью 1N водной соляной кислоты установили значение pH 3, насытили хлоридом натрия и трижды экстрагировали соответственно 30 мл этилацетата. Объединенные органические фазы высушили с сульфатом магния, отфильтровали и сгустили в вакууме и высушили. Получили 250 мг (71% чистоты, 97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения. Полученный таким образом продукт использовали без дополнительной очистки.

Во втором аналогичном подходе из 850 мг метил-(5RS)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилата (72% чистоты, 1.93 ммоль) получили 625 мг указанного в заголовке соединения (89% чистоты, 95% теор. вых.).

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=304$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 41.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Вариант а).

(5RS)-2-(4-метоксибензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (670 мг, 1.88 ммоль) растворили в трифторуксусной кислоте (15 мл) и перемешивали в течение 1 ч в микроволновой установке при 150°C. Для переработки охлажденную исходную смесь сгустили и осадок за 2 впрыскивания очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Chromatorex C18, 250×40 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (A=вода+0,1% муравьиной кислоты, B=ацетонитрил): 0 мин 10% B, 6 мин 10% B, 27 мин 95% B, 38 мин 95% B, 40 мин 10% B. Продолжительность разделения 40 мин. Детектирование: 210 нм). Фракции продукта сгустили и лиофилизировали.

Таким образом, получили 0.36 г (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Вариант b).

Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (500 мг, 2.54 ммоль) в смеси с пирролидином (5.0 мл, 60 ммоль) перемешивали сначала в течение 2 ч, а затем далее 18 ч при 50°C, затем дополнительно около 24 ч при 60°C (контроль преобразования с помощью ВЭЖХ/LC/MS). Для переработки исходную смесь подвергли взаимодействию с водой, разбавили этилацетатом и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Органические фазы после контроля LC/MS отбросили. Содержащую целевой продукт водную фазу сгустили и высушили в вакууме. Посредством растирания осадка с этилацетатом/метанолом, сгущения маточного раствора и повторного растирания со смесью растворителей получили две фракции указанного в заголовке соединения: 45.7 мг (8%) и 112 мг (19%).

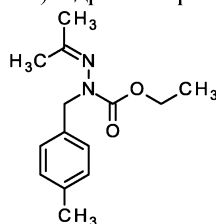
Аналитические данные второй фракции:

LC-MS (метод 6):  $R_f=0.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=237$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 42.

Этил-2-изопропилиден-1-(4-метилбензил)гидразинкарбоксилат

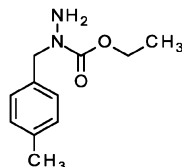


К этил-2-изопропилиденгидразинкарбоксилату (CAS 6637-60-1; 3.23 г, 22.4 ммоль) в 55 мл толуола добавили в атмосфере аргона порошок гидроксида калия (4.11 г, 29.7 ммоль) и тетра-*n*-бутиламмонийгидросульфат (734 мг, 2.16 ммоль). Для лучшего перемешивания добавили 10 мл толуола. После нагревания до 50°C раствор из 1-(бромметил)-4-метилбензола (5.00 г, 27.0 ммоль) в 15 мл толуола медленно накапали, смесь нагрели до 80°C и повторно перемешивали 2.5 ч. Для переработки исходную смесь подвергли взаимодействию с водой, и органическую фазу после извлечения разделили. Органическую фазу дополнительно дважды экстрагировали водой, объединенные водные фазы затем один раз повторно экстрагировали толуолом. Органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Полученный неочищенный продукт разделили хроматографически через силикагель (прибор: Isolera колонка: 340 г SNAP растворитель: циклогексан и EtOAc градиент: 0 мин циклогексан, 10 мин циклогексан, 35 мин 30% EtOAc, 40 мин 30% EtOAc). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили. Таким образом, получили 3.76 г (56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=249$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 43.

Этил-1-(4-метилбензил)гидразинкарбоксилат



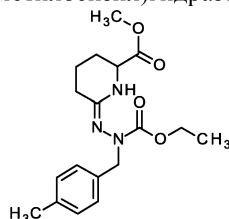
Этил-2-изопропилиден-1-(4-метилбензил)гидразинкарбоксилат (3.77 г, 15.2 ммоль, в соответствии с LC/MS уже частично гидролизованый для указанного в заголовке соединения) растворили в этаноле/воде (100 мл/66 мл), нагревали с обратным холодильником и перемешивали 3 ч. Для переработки затем до известной степени сгустили, добавили осадок в дихлорметане/воде и экстрагировали. После разделения фаз водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Таким образом, получили 3.25 г (87% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дальнейшей очистки.

LC-MS (метод 6):  $R_t=1.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=209$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 44.

Метил-(2RS)-6-[(этоксикарбонил)(4-метилбензил)гидразоно]пиперидин-2-карбоксилат (рацемат)



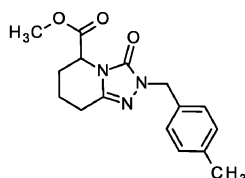
К метил-(2RS)-6-оксопиперидин-2-карбоксилату (рацемат) (1.58 г, 10.1 ммоль) в 20 мл дихлорметана в атмосфере аргона подмешали триметилоксоний тетрафторборат (1.57 г, 95% чистоты, 10.1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Затем этил-1-(4-метилбензил)гидразинкарбоксилат (2.41 г, 87% чистоты, 10.1 ммоль) растворили в 10 мл дихлорметана, накапали и 26 ч перемешивали при комнатной температуре. Для переработки летучие фракции удалили в вакууме, и осадок разделили через силикагель. (прибор: Isolera; колонка: 100 г SNAP-картридж растворитель: циклогексан и EtOAc//EtOAc и MeOH градиент: 0 мин 30% EtOAc, 3 мин 30% EtOAc, 13 мин 100% EtOAc, 18 мин 100% EtOAc, 18,01 мин 10% MeOH, 33 мин 10% MeOH). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили в вакууме. Получили 1.46 г (88% чистоты, 37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое таким образом преобразовывали далее.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=348$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 45.

Метил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



Метил-(2RS)-6-[(этоксикарбонил)(4-метилбензил)гидразоно]пиперидин-2-карбоксилат (рацемат) (730 мг, 88% чистоты, 1.85 ммоль) в 15 мл ДМФ перемешивали при 150°C в течение ночи. Для переработки исходную смесь добавили в воду, смесь с помощью 3N раствора едкого натра устроили щелочной и экстрагировали дихлорметаном. Водную фазу насытили хлоридом натрия и дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Таким образом получили 288 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=302$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Альтернативный синтез.

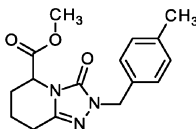
Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (500 мг, 2.54 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (909 мг, 2.79 ммоль) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (493 мг, 2.66 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 560 мг (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=302$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 46.

Метил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2) (700 мг, 3.55 ммоль) в ацетонитриле (31 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.27 г, 3.90 ммоль) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (690 мг, 3.73 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили, и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 1.05 г (91% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.46 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =302  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

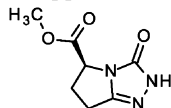
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.497 (0.40), 1.519 (0.42), 1.524 (0.43), 1.532 (0.43), 1.788 (0.50), 1.797 (0.54), 1.811 (0.47), 1.821 (0.43), 1.988 (0.48), 2.049 (0.50), 2.060 (0.81), 2.073 (0.80), 2.080 (0.72), 2.087 (0.59), 2.095 (0.51), 2.104 (0.58), 2.115 (0.59), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

Метил-(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат.

Промежуточное соединение 47.

Метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер)

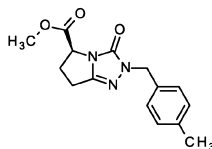


Предоставили метил-5-оксо-L-пролинат (24.0 г, 168 ммоль, CAS 4931-66-2) в дихлорметане (210 мл) при комнатной температуре. Затем добавили триметилоксоний тетрафторборат (24.8 г, 168 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок подвергли взаимодействию с ДМФ (240 мл). Затем добавили метилгидразинкарбоксилат (15.1 г, 168 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 170°C. Реакционную смесь сконцентрировали в вакууме, и осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, растворитель: дихлорметан/метанол-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 7.57 г (25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения. Указанное соединение преобразовывали непосредственно далее.

GC-MS (WUP-GC/MS):  $R_t$ =6.48 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =183  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 48.

Метил-(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер)



Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (250 мг, 1.36 ммоль) в ацетонитриле (3.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (489 мг, 1.50 ммоль) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (265 мг, 1.43 ммоль, CAS 104-81-4). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над

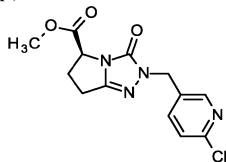
сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 412 мг (91% чистоты, 96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.32$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=288$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 49.

Метил-(5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер)

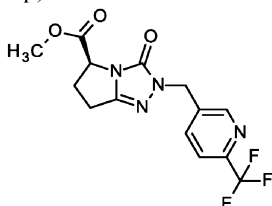


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (300 мг, 1.64 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). После 5 мин перемешивания добавили карбонат цезия (587 мг, 1.80 ммоль) и 5-(бромметил)-2-хлорпиридин (355 мг, 1.72 ммоль, CAS 182924-36-3). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 430 мг (85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=0.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=309$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 50.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер)

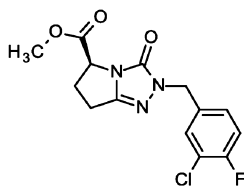


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (300 мг, 1.64 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (587 мг, 1.80 ммоль) и 5-(бромметил)-2-(трифторметил)пиридин (413 мг, 1.72 ммоль, CAS 108274-33-5). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 441 мг (79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 51.

Метил-(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер)



Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (300 мг, 1.64 ммоль) в ацетонитриле (530 мкл). После 5 мин перемешивания добавили карбонат цезия (587 мг, 1.80 ммоль) и 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензол (384 мг, 1.72 ммоль, CAS 192702-01-5). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстра-

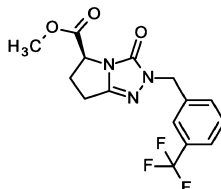


гировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 460 мг (86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=326$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 52.

Метил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер)

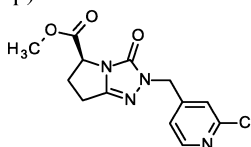


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (150 мг, 819 мкмоль) в ацетонитриле (8.0 мл). После 5 мин перемешивания добавили карбонат цезия (294 мг, 901 мкмоль) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (206 мг, 860 мкмоль, CAS 402-23-3). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 150 мг (53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=342$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 53.

Метил-(5S)-2-[(2-хлорпирдин-4-ил)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер)

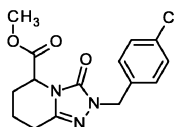


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (150 мг, 819 мкмоль) в ацетонитриле (7.0 мл). После 5 мин перемешивания добавили карбонат цезия (294 мг, 901 мкмоль) и 4-(бромметил)-2-хлорпирдин (178 мг, 860 мкмоль, CAS 83004-15-3). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 250 мг (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=309$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 54.

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



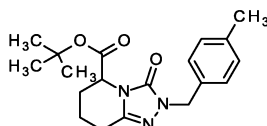
Метил-(2RS)-6-[(трет-бутоксикарбонил)гидразоно]пиперидин-2-карбоксилат (рацемат) (2.20 г, 7.21 ммоль) в 15 мл ДМФ при 150°C перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь (теоретический выход: 1.42 г) разделили на алиquotы и использовали непосредственно далее. К раствору алиquot неочищенного продукта метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилата (рацемат) (рассчитанный как 473 мг, 2.40 ммоль) в 5 мл ДМФ подмешали карбонат цезия (1.17 г, 3.60 ммоль) и 1-(бромметил)-4-хлорбензол (518 мг, 2.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем дополнительно подмешали 1-(бромметил)-4-хлорбензол (493 мг, 2.40 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 50°C. Для переработки подвергли взаимодействию с водой, дважды экстрагировали соответственно 15 мл этилацетата, объединенные ор-

ганические фазы один раз промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили с сульфатом магния, отфильтровали и сгустили в вакууме. Осадок разделили на 2 порции посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Chromatorex, 125×40 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (А=вода+0,1% муравьиной кислоты, В=ацетонитрил): 0 мин 10% В, 5 мин 10% В, 27 мин 98% В, 35 мин 98% В, 35,01 мин 10% В, 38 мин 10% В. Продолжительность разделения 38 мин. Детектирование: 210 нм). В результате сгущения фракции продукта получили 80 мг (96% чистоты, 9.6% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=388$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 55.

трет-Бутил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)

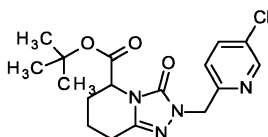


Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2) (1.77 г, 7.38 ммоль) в ацетонитриле (71 мл). Затем добавили карбонат цезия (2.40 г, 7.38 ммоль) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (1.37 г, 7.38 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили, и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 2.65 г (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 56.

трет-Бутил-(5RS)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



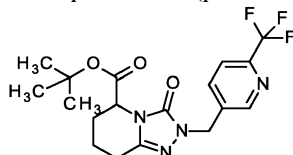
Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (613 мг, 1.88 ммоль) и 2-(бромметил)-5-хлорпиридин (272 мг, 1.32 ммоль, CAS 605681-01-4). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 306 мг (65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=365$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 57.

трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (613 мг, 1.88 ммоль) и 5-(бромметил)-2-(трифторметил)пиридин (316 мг, 1.32 ммоль, CAS 108274-33-5). Реакционную смесь после 48 ч перемешивания при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок суспендировали в диэтиловом эфире,

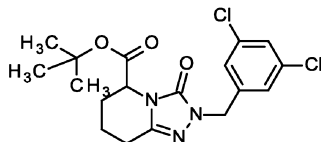
и твердое вещество отфильтровали и высушили в вакууме. Получили 345 мг (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=399$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 58.

трет-Бутил-(5RS)-2-(3,5-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

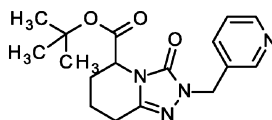


Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (613 мг, 1.88 ммоль) и 1-(бромметил)-3,5-дихлорбензол (316 мг, 1.32 ммоль, CAS 7778-01-0). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 445 мг (82% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=2.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=342$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 59.

трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2-(пиридин-3-илметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



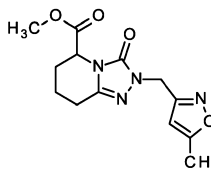
Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.02 г, 3.13 ммоль) и 3-(бромметил)пиридингидробромид (333 мг, 1.32 ммоль, CAS 4916-55-6). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 366 мг (88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=331$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 60.

Метил-(5RS)-2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (50.0 мг, 254 мкмоль) в ацетонитриле (3.6 мл). Затем добавили карбонат цезия (124 мг, 380 мкмоль) и 3-(бромметил)-5-метил-1,2-оксазол (46.9 мг, 266 мкмоль, CAS 130628-75-0). Реакционную смесь после 24 ч перемешивания при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 58.0 мг (93% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

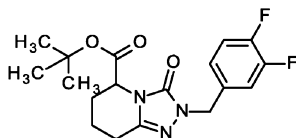
LC-MS (метод 1):  $R_t=0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=293$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 61.

трет-Бутил-(5RS)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

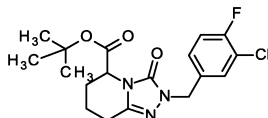


Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (429 мг, 1.32 ммоль) и 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (273 мг, 1.32 ммоль, CAS 85118-01-0). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и один час при 90°C. Затем реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 455 мг (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 62.

трет-Бутил-(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

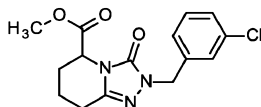


Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (311 мг, 1.30 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (445 мг, 1.36 ммоль) и 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензол (305 мг, 1.36 ммоль, CAS 192702-01-5). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и один час при 90°C. Затем реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 491 мг (90% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1): R<sub>t</sub>=1.32 мин; MS (ESIpos): m/z=326 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 63.

Метил-(5RS)-2-(3-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (50.0 мг, 254 мкмоль) в ацетонитриле (3.6 мл). Затем добавили карбонат цезия (124 мг, 380 мкмоль) и 1-(бромметил)-3-хлорбензол (54.7 мг, 266 мкмоль, CAS 766-80-3). Реакционную смесь после 24 ч перемешивания при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 66.0 мг (81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

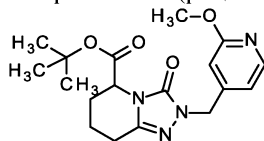
LC-MS (метод 4): R<sub>t</sub>=0.82 мин; MS (ESIpos): m/z=322 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 64.

трет-Бутил-(5RS)-2-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

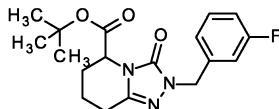


Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (357 мг, 1.49 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (510 мг, 1.57 ммоль) и 4-(бромметил)-2-метоксипиридин (381 мг, 83% чистоты, 1.57 ммоль, CAS 120277-15-8). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 144 мг (27% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=361$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 65.

трет-бутил-(5RS)-2-(3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



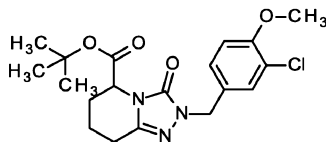
Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (429 мг, 1.32 ммоль) и 1-(бромметил)-3-фторбензол (249 мг, 1.32 ммоль, CAS 456-41-7). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 297 мг (68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=291$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 66.

трет-бутил-(5RS)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

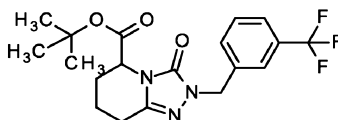


Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (613 мг, 1.88 ммоль) и 4-(бромметил)-2-хлор-1-метоксибензол (314 мг, 99% чистоты, 1.32 ммоль, CAS 320407-92-9). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 365 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=393$   $[M]^+$ .

Промежуточное соединение 67.

трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

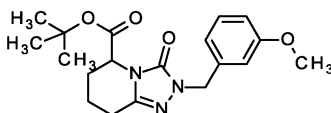


Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (613 мг, 1.88 ммоль) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (315 мг, 1.32 ммоль, CAS 402-23-3). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок суспендировали в диэтиловом эфире, твердое вещество отфильтровали и высушили в вакууме. Получили 388 мг (75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=342$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 68.

трет-бутил-(5RS)-2-(3-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

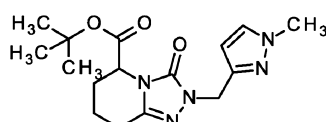


Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (613 мг, 1.88 ммоль) и 1-(бромметил)-3-метоксибензол (265 мг, 1.32 ммоль, CAS 874-98-6). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 340 мг (94% чистоты, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=360$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 69.

трет-бутил-(5RS)-2-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



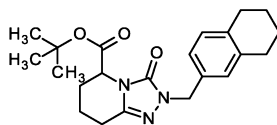
Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (145 мг, 606 мкмоль) в ацетонитриле (6.0 мл).

Затем добавили карбонат цезия (207 мг, 636 мкмоль) и 3-(бромметил)-1-метил-1Н-пиразол (106 мг, 606 мкмоль, CAS 102846-13-9). Реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре и затем перемешивали в течение 3 ч при 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 150 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=278$   $[M-tBu+H]^+$ .

Промежуточное соединение 70.

трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

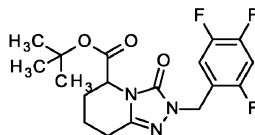


Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (400 мг, 1.67 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (572 мг, 1.76 ммоль) и 6-(хлорметил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин (317 мг, 1.76 ммоль, CAS 17450-63-4). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 280 мг (43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.44$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=328$  [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 71.

трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

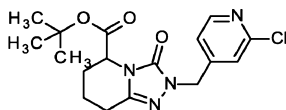


Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (400 мг, 1.67 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (572 мг, 1.76 ммоль) и 1-(хлорметил)-2,4,5-трифторбензол (317 мг, 1.76 ммоль, CAS 243139-71-1). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 390 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.29$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=328$  [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 72.

трет-Бутил-(5RS)-2-[(2-хлорпиридин-4-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



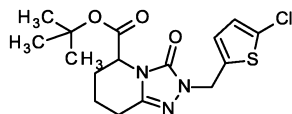
Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (370 мг, 1.54 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (528 мг, 1.62 ммоль) и 4-(бромметил)-2-хлорпиридин (360 мг, 93% чистоты, 1.62 ммоль, CAS 83004-15-3). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 490 мг (83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.54$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=365$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 73.

трет-Бутил-(5RS)-2-[(5-хлор-2-тиенил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



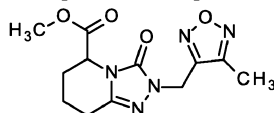
Предоставили трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (429 мг, 1.32 ммоль) и 2-хлор-5-(хлорметил)тиофен (220 мг, 1.32 ммоль, CAS 23784-96-5). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 414 мг (83% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=313$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 74.

Метил-(5RS)-2-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

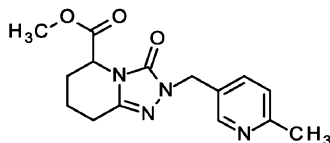


Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.52 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (545 мг, 1.67 ммоль) и 3-(бромметил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол (283 мг, 1.60 ммоль, CAS 90507-32-7). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 281 мг (63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=294$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 75.

Метил-(5RS)-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.52 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.24 г, 3.80 ммоль) и 5-(хлорметил)-2-метилпиридингидрохлорид (298 мг, 1.67 ммоль, CAS 106651-81-4). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 236 мг (51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

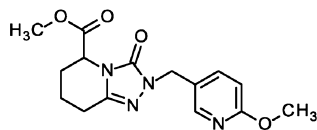
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=303$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).



Промежуточное соединение 76.

Метил-(5RS)-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



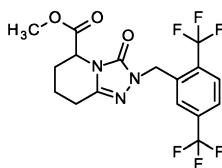
Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.52 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.24 г, 3.80 ммоль) и 5-(хлорметил)-2-метоксипиридингидрохлорид (325 мг, 1.67 ммоль, CAS 120276-36-0). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 206 мг (42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=319$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 77.

Метил-(5RS)-2-[2,5-бис-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



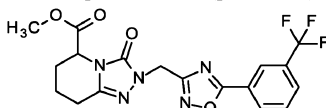
Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.52 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.24 г, 3.80 ммоль) и 2-(бромметил)-1,4-бис-(трифторметил)бензол (514 мг, 1.67 ммоль, CAS 302911-98-4). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 649 мг (95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=424$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 78.

Метил-(5RS)-3-оксо-2-(5-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



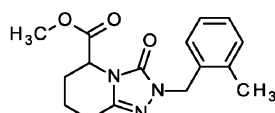
Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.52 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.24 г, 3.80 ммоль) и 3-(хлорметил)-5-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол (439 мг, 1.67 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 642 мг (90% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=424$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 79.

Метил-(5RS)-2-(2-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

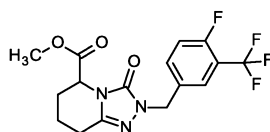


Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 1-(бромметил)-2-метилбензол (197 мг, 1.06 ммоль, CAS 89-92-9). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 196 мг (93% чистоты, 60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=302$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 80.

Метил-(5RS)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



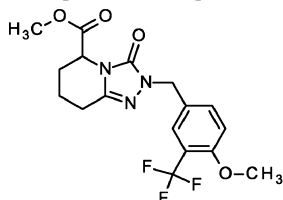
Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1.52 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.24 г, 3.80 ммоль) и 4-(бромметил)-1-фтор-2-(трифторметил)бензол (430 мг, 1.67 ммоль, CAS 184970-26-1). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом.

Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 569 мг (90% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=374$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 81.

Метил-(5RS)-2-[4-метокси-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (347 мг, 1.06 ммоль) и 4-(бромметил)-1-метокси-2-(трифторметил)бензол (300 мг, 1.11 ммоль, CAS 261951-89-7). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонит-

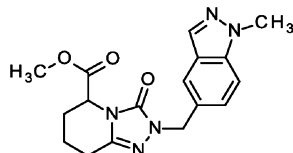
рил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 316 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=386$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 82.

Метил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-индазол-5-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



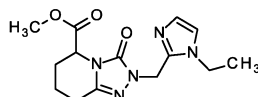
Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (347 мг, 1.06 ммоль) и 5-(бромметил)-1-метил-1H-индазол (251 мг, 1.11 ммоль, CAS 1092961-01-7). Реакционную смесь после 72 ч перемешивания при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 87.0 мг (25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=342$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 83.

Метил-(5RS)-2-[(1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

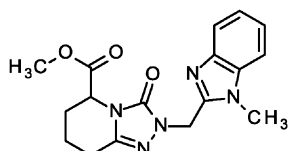


Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 2-(хлорметил)-1-этил-1H-имидазол (154 мг, 1.06 ммоль, CAS 780722-30-7). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 54.0 мг (17% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.29$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=306$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 84.

Метил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



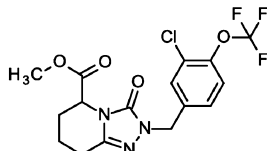
Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-

карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 2-(бромметил)-1-метил-1H-бензимидазол (240 мг, 1.06 ммоль, CAS 136099-52-0). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 137 мг (40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=342$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 85.

Метил-(5RS)-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



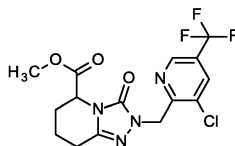
Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (347 мг, 1.06 ммоль) и 4-(бромметил)-2-хлорфенил-трифторметилэтер (323 мг, 1.11 ммоль, CAS 261763-18-2). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 302 мг (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=406$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 86.

Метил-(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

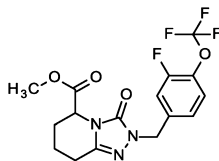


Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 3-хлор-2-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин (245 мг, 1.06 ммоль, CAS 175277-52-8). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 293 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 87.

Метил-(5RS)-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

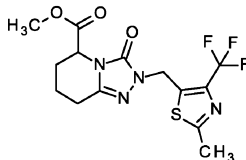


Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 4-(бромметил)-2-фторфенил-трифторметилловый эфир (291 мг, 1.06 ммоль, CAS 886499-04-3). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 263 мг (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.22$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=390$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 88.

Метил-(5RS)-2-{[2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



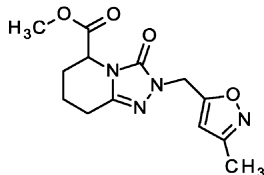
Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (347 мг, 1.06 ммоль) и 5-(бромметил)-2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол (290 мг, 1.11 ммоль, CAS 1000339-73-0). Реакционную смесь после 72 ч перемешивания при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 384 мг (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 89.

Метил-(5RS)-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (347 мг, 1.06 ммоль) и 5-(бромметил)-3-метил-1,2-оксазол (196 мг, 1.11 ммоль, CAS 36958-61-9). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 259 мг (86% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

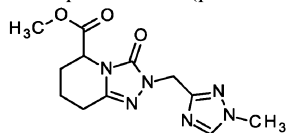
LC-MS (метод 3):  $R_t=0.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=293$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 90.

Метил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

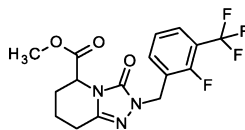


Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (11 мл). Затем добавили карбонат цезия (793 мг, 2.43 ммоль) и 3-(хлорметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолгидрохлорид (187 мг, 1.11 ммоль, CAS 135206-76-7). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 178 мг (74% чистоты, 44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=293$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 91.

Метил-(5RS)-2-[2-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

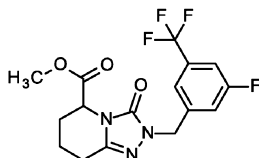


Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). После 5 мин перемешивания добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 1-(бромметил)-2-фтор-3-(трифторметил)бензол (274 мг, 1.06 ммоль, CAS 184970-25-0). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 184 мг (49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=374$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 92.

Метил-(5RS)-2-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

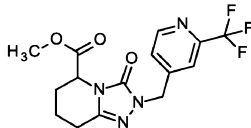


Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). После 5 мин перемешивания добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 1-(бромметил)-3-фтор-5-(трифторметил)бензол (274 мг, 1.06 ммоль, CAS 239087-09-3). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 154 мг (41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=374$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 93.

Метил-(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). После 5 мин перемешивания добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 4-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиридингидрохлорид (247 мг, 1.06 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 279 мг (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

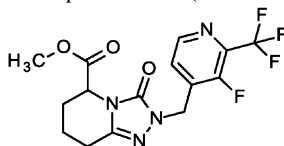
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат.

Промежуточное соединение 94.

Метил-(5RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин гидрохлорид (266 мг, 1.06 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре снова с карбонатом цезия (199 мг, 0.61 ммоль) подвергли взаимодействию и 2 ч при 60°C перемешивали. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 181 мг (48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

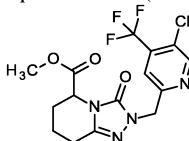
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=375$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

Метил-(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат.

Промежуточное соединение 95.

Метил-(5RS)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2) (164 мг, 829 мкмоль) в ацетонитриле (4.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (594 мг, 1.82 ммоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)-4-(трифторметил)пиридин гидрохлорид (274 мг, 85% чистоты, 871 мкмоль). Реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре, в течение 5 ч при 85°C и затем в течение ночи снова перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь под-

вергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 269 мг (93% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

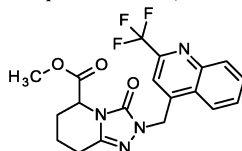
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.42), 0.008 (0.46), 1.157 (1.75), 1.175 (3.60), 1.193 (1.82), 1.352 (0.61), 1.534 (0.40), 1.540 (0.41), 1.807 (0.47), 1.816 (0.49), 1.830 (0.41), 1.989 (6.73), 2.074 (0.58), 2.086 (0.74), 2.098 (0.77), 2.119 (0.46), 2.126 (0.53), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

Метил-(5S)-2- $\{[5\text{-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}\}$ -3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат.

Промежуточное соединение 96.

Метил-(5RS)-3-оксо-2- $\{[2\text{-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}\}$ -2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2) (166 мг, 839 мкмоль) в ацетонитриле (4.1 мл). После 5 мин перемешивания добавили карбонат цезия (301 мг, 923 мкмоль) и 4-(хлорметил)-2-(трифторметил)хинолин гидрохлорид (336 мг, 74% чистоты, 881 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 111 мг (33% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

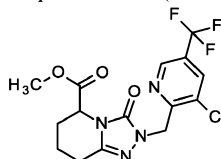
LC-MS (метод 1):  $R_t=1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=407$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2- $\{[2\text{-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}\}$ -2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат.

Промежуточное соединение 97.

Метил-(5RS)-2- $\{[3\text{-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}\}$ -3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). После 5 мин перемешивания добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 3-хлор-2-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин (245 мг, 1.06 ммоль, CAS 175277-52-8). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 216 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

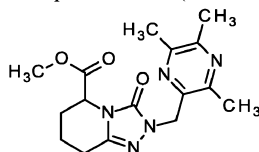
Метил-(5S)-2- $\{[3\text{-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}\}$ -3-оксо-2,3,5,6,7,8-



гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат.

Промежуточное соединение 98.

Метил-(5RS)-3-оксо-2-[(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)

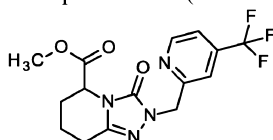


Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2) (250 мг, 1.27 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). После 5 мин перемешивания добавили карбонат цезия (454 мг, 1.39 ммоль) и 2-(бромметил)-3,5,6-триметилпиразин (286 мг, 1.33 ммоль, CAS 79074-45-6). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 261 мг (62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.02 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =332  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 99.

Метил-(5RS)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2) (300 мг, 1.52 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (744 мг, 2.28 ммоль) и 2-(хлорметил)-4-(трифторметил)пиридингидрохлорид (371 мг, 1.60 ммоль, CAS 215867-87-1). Реакционную смесь после 4 ч перемешивания при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 282 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.35 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =357  $[M+H]^+$ .

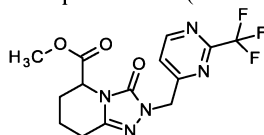
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.50), 1.811 (0.48), 1.821 (0.49), 1.835 (0.42), 2.073 (0.44), 2.079 (0.46), 2.090 (0.74), 2.103 (0.69), 2.110 (0.66), 2.118 (0.53), 2.126 (0.46), 2.133 (0.53), 2.138 (0.46), 2.146 (0.48), 2.154 (0.50), 2.162 (0.46), 2.519 (0.45), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат.

Промежуточное соединение 100.

Метил-(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2) (108 мг, 548 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (268 мг, 822 мкмоль) и 4-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиримидин гидрохлорид (134 мг, 575 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре и дополнительных 2 ч с обратным холодильником подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические

ские фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 49.3 мг (25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

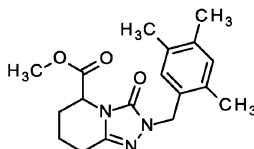
LC-MS (метод 4):  $R_f=0.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=358$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат.

Промежуточное соединение 101.

Метил-(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 2) (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 1-(бромметил)-2,4,5-триметилбензол (227 мг, 1.06 ммоль, CAS 35509-98-9). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 198 мг (59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

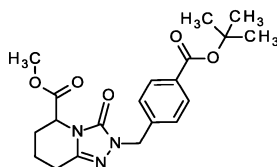
LC-MS (метод 4):  $R_f=0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=330$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат.

Промежуточное соединение 102.

Метил-(5RS)-2-[4-(трет-бутоксикарбонил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



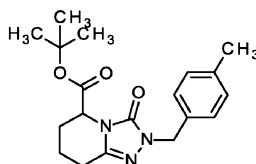
К метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (300 мг, 1.52 ммоль) и карбонату цезия (744 мг, 2.28 ммоль) в 15 мл ацетонитрила подмешали трет-бутил-4-(бромметил)бензоат (433 мг, 1.60 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки имеющийся осадок отфильтровали, фильтрат подвергли взаимодействию с этилацетатом/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме и высушили. Получили 676 мг (88% чистоты, 101% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=388$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 103.

трет-Бутил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



К трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (5.00 г, 20.9 ммоль) и карбонату цезия (10.2 г, 31.3 ммоль) в 180 мл ацетонитрила добавили 1-

(бромметил)-4-метилбензол (4.06 г, 21.9 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки имеющийся осадок отфильтровали, фильтрат в значительной степени сгустили на ротационном выпарном аппарате, к осадку добавили этилацетат/воду и экстрагировали. При этом для лучшего разделения фаз добавили насыщенный водный раствор хлорида натрия и немного метанола.

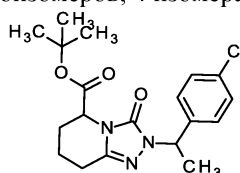
Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме и высушили. Получили 7.14 г (94% чистоты, 94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее.

LC-MS (метод 6):  $R_t=1.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=344$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.396 (16.00), 1.402 (2.28), 2.270 (4.79), 4.771 (2.95), 7.129 (7.75).

Промежуточное соединение 104.

трет-Бутил-(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



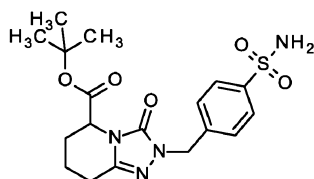
К трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (500 мг, 2.09 ммоль) и карбонату цезия (1.02 г, 3.13 ммоль) в 30 мл ацетонитрила подмешали 1-[(1RS)-1-бромэтил]-4-хлорбензол (рацемат) (550 мг, 2.51 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки имеющийся осадок отфильтровали, фильтрат в значительной степени сгустили на ротационном выпарном аппарате, к осадку добавили этилацетат/воду и экстрагировали. При этом для лучшего разделения фаз добавили насыщенный водный раствор хлорида натрия и немного метанола. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме и высушили. Получили 755 мг (87% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров, которое использовали далее.

LC-MS (метод 8):  $R_t=3.28$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=378$   $[M+H]^+$ ;  $R_t=3.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=378$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 105.

трет-Бутил-(5R,S)-3-оксо-2-(4-сульфамойлбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



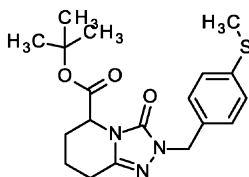
К трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (500 мг, 2.09 ммоль) в 10 мл ацетонитрила добавили карбонат цезия (1.02 г, 3.13 ммоль) и 4-(бромметил)бензолсульфонамид (627 мг, 2.51 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали дважды в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь подвергли взаимодействию с водой, и смесь дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили с сульфатом магния, отфильтровали и сгустили в вакууме. Оставшийся осадок разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: RP, Chromatorex C18, 250×40 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (A=вода+0,1% муравьиной кислоты, B=ацетонитрил): 0 мин 10% B, 5 мин 10% B, 27 мин 98% B, 35 мин 98% B, 35,01 мин 10% B, 38 мин 10% B. Продолжительность разделения 38 мин. Детектирование: 210 нм) Присутствовало 755 мг (87% чистоты, 83% теор. вых.). Посредством сгущения фракции продукта получили 37 мг (4.3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 6):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIneg):  $m/z=407$   $[M-H]^-$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 106.

трет-Бутил-(5RS)-2-[4-(метилсульфанил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



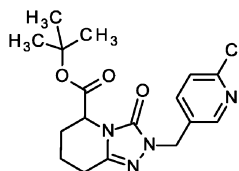
К трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (500 мг, 2.09 ммоль) и карбонату цезия (1.02 г, 3.13 ммоль) в 18 мл ацетонитрила добавили 1-(бромметил)-4-(метилсульфанил)бензол (476 мг, 2.19 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Для переработки имеющийся осадок отфильтровали, фильтрат подвергли взаимодействию с этилацетатом/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме и высушили. Получили 776 мг (92% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=376$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 107.

трет-Бутил-(5RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



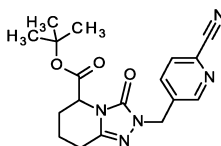
К трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (1.00 г, 4.18 ммоль) и карбонату цезия (2.04 г, 6.27 ммоль) в 25 мл ацетонитрила добавили 2-хлор-5-(хлорметил)пиридин (711 мг, 4.39 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь подмешали в воду, и смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили с сульфатом магния, отфильтровали и сгустили в вакууме и высушили. Получили 1.48 г (89% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=365$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 108.

трет-Бутил-(5RS)-2-[(6-цианпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



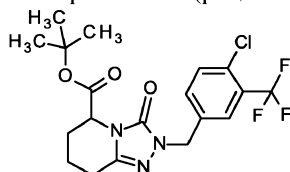
К трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (200 мг, 836 мкмоль) и карбонату цезия (409 мг, 1.25 ммоль) в 8.0 мл ацетонитрила добавили 5-(бромметил)пиридин-2-карбонитрил (173 мг, 878 мкмоль), затем реакционную смесь перемешивали сначала 2 ч, затем в течение ночи при комнатной температуре. Затем еще раз добавили 5-(бромметил)пиридин-2-карбонитрил (32.9 мг, 167 мкмоль) (контроль преобразования посредством ВЭЖХ). Для переработки после дополнительных 2 ч перемешивания при комнатной температуре имеющийся осадок отфильтровали, фильтрат подвергли взаимодействию с этилацетатом/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме и высушили. Получили 303 мг ( $> 100\%$  теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=356$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 109.

трет-Бутил-(5RS)-2-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



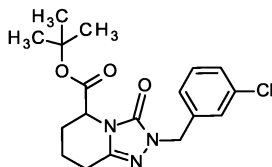
К трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (200 мг, 836 мкмоль) и карбонату цезия (409 мг, 1.25 ммоль) в 8.0 мл ацетонитрила добавили 4-(бромметил)-1-хлор-2-(трифторметил)бензол (274 мг, 1.00 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали сначала 4 ч, затем в течение ночи при комнатной температуре (контроль преобразования посредством ВЭЖХ). Для переработки имеющийся осадок отфильтровали, фильтрат подвергли взаимодействию с этилацетатом/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме и высушили. Получили 323 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее.

LC-MS (метод 3):  $R_t=2.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=376$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.377 (16.00), 4.946 (1.13), 4.962 (1.09).

Промежуточное соединение 110.

трет-Бутил-(5RS)-2-(3-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



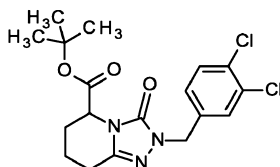
К трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (200 мг, 836 мкмоль) и карбонату цезия (409 мг, 1.25 ммоль) в 8.0 мл ацетонитрила добавили 1-(бромметил)-3-хлорбензол (130 мкл, 1.0 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали сначала 4 ч, затем в течение ночи при комнатной температуре (контроль преобразования посредством ВЭЖХ). Для переработки имеющийся осадок отфильтровали, фильтрат подвергли взаимодействию с этилацетатом/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме и высушили. Получили 284 мг (84% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=308$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 111.

трет-Бутил-(5RS)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



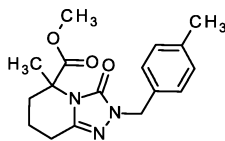
К трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (200 мг, 836 мкмоль) и карбонату цезия (409 мг, 1.25 ммоль) в 8.0 мл ацетонитрила добавили 4-(бромметил)-1,2-дихлорбензол (241 мг, 1.00 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Для переработки имеющийся осадок отфильтровали, фильтрат подвергли взаимодействию с этилацетатом/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме и высушили. Получили 330 мг (78% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее.

LC-MS (метод 4):  $R_t=1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.392 (16.00), 4.867 (1.86), 7.503 (0.82), 7.508 (0.81), 7.610 (1.04), 7.631 (0.95).

Промежуточное соединение 112.

Метил-(5RS)-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)

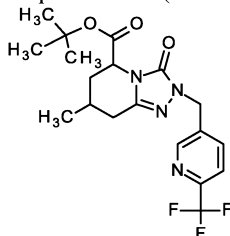


Предоставили метил-(5RS)-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (40.0 мг, 189 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (67.9 мг, 208 мкмоль) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (36.8 мг, 199 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 32.0 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.59 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =316  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 113.

трет-Бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



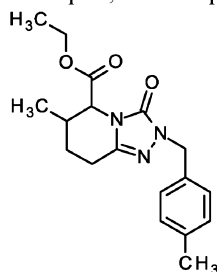
Предоставили трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (238 мг, 940 мкмоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (612 мг, 1.88 ммоль) и 5-(бромметил)-2-(трифторметил)пиридин (237 мг, 987 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 383 мг (92% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =1.30 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =357  $[M-tBu+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 114.

Этил-(5RS,6RS)-6-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



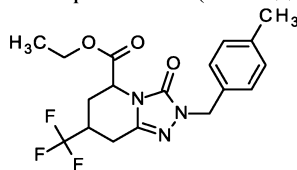
Предоставили этил-(5RS,6RS)-6-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (80.0 мг, 355 мкмоль) в ацетонитриле (3.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (174 мг, 533 мкмоль) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (69.0 мг, 373 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонит-

рил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 108 мг (71% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=330$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 115.

Этил-(5RS,7RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)

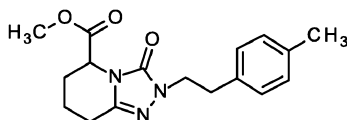


Предоставили этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (80.0 мг, 287 мкмоль) в ацетонитриле (3.5 мл). Затем добавили карбонат цезия (140 мг, 430 мкмоль) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (55.7 мг, 301 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 102 мг (81% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=384$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 116.

Метил-(5RS)-2-[2-(4-метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (180 мг, 913 мкмоль) в ацетонитриле (8.0 мл).

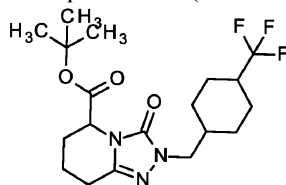
Затем добавили карбонат цезия (312 мг, 959 мкмоль) и 1-(2-бромэтил)-4-метилбензол (200 мг, 1.00 ммоль, CAS 6529-51-7). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 88.0 мг (30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=316$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 117.

трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2-{{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



К трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (250 мг, 1.04 ммоль) и карбонату цезия (511 мг, 1.57 ммоль) в 15 мл ацетонитрила добавили 1-(бромметил)-4-(трифторметил)циклогексан (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) (307 мг, 1.25 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем дополнительные 24 ч при комнатной температуре. Для дальнейшего преобразования дважды дополнительно добавили 1-(бромметил)-4-(трифторметил)циклогексан (соответственно 128 мг, 522 мкмоль) и карбонат цезия (соответственно 272 мг, 836 мкмоль) и соответственно дополнительно перемешивали 24 ч (контроль преобразования посредством ВЭЖХ). Для переработки исходную смесь сгустили, к осадку добавили этилацетат/воду и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили сульфатом натрия, отфильтрова-

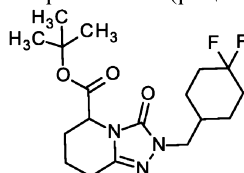
ли и сгустили в вакууме и высушили. Получили 466 мг (81% чистоты, 90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее.

LC-MS (метод 4):  $R_t=1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=404$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 118.

трет-Бутил-(5RS)-2-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат)



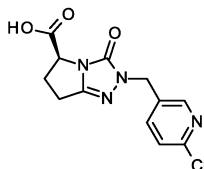
К трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилату (рацемат) (67.4 мг, 282 мкмоль) и карбонату цезия (138 мг, 422 мкмоль) в 4.0 мл ацетонитрила добавили 4-(бромметил)-1,1-дифторциклогексан (72.0 мг, 338 мкмоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Для переработки имеющийся осадок отфильтровали, фильтрат сгустили, к осадку добавили этилацетат/воду и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме и высушили. Осадок разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (В)/вода+0,1% TFA (А), градиент: 0 мин 90% А, 6 мин 90% А, 18 мин 5% А, 20 мин 5% А, 21 мин 90% А, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Посредством объединения содержащих целевой продукт фракций после удаления растворителя в вакууме получили 41.0 мг (39% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 6):  $R_t=1.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=372$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.396 (16.00), 2.072 (2.01), 3.528 (1.35), 3.545 (1.33), 4.399 (0.62).

Промежуточное соединение 119.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновая кислота (энантиомер)

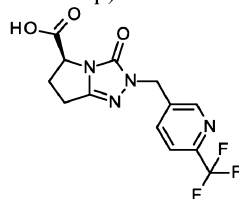


Предоставили метил-(5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (430 мг, 1.39 ммоль) в ТГФ (10 мл) и добавили гидроксид лития (167 мг, 6.96 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 185 мг (45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=295$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 120.

(5S)-3-Оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновая кислота (энантиомер)



Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (441 мг, 1.29 ммоль) в ТГФ (10 мл) и добавили гидроксид лития (154 мг, 6.44 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу разделили и водную фазу

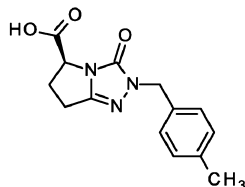


трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 376 мг (89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=329$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 121.

(5S)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]-триазол-5-карбоновая кислота (энантиомер)



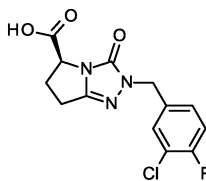
Предоставили метил-(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (280 мг, 975 мкмоль) в ТГФ (4.0 мл) и добавили гидроксид лития (117 мг, 4.87 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 251 мг (94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=274$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 122.

(5S)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновая кислота (энантиомер)

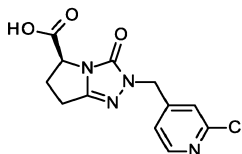


Предоставили метил-(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (460 мг, 1.41 ммоль) в ТГФ (10 мл) и добавили гидроксид лития (169 мг, 7.06 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 281 мг (64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=312$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 123.

(5S)-2-[(2-Хлорпиридин-4-ил)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновая кислота (энантиомер)



Предоставили метил-(5S)-2-[(2-хлорпиридин-4-ил)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (250 мг, 810 мкмоль) в ТГФ (7.5 мл) и добавили гидроксид лития (97.0 мг, 4.05 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 230 мг (96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

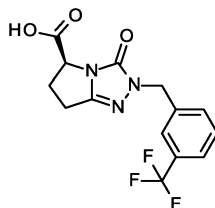
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=295$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 124.

(5S)-3-Оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновая кислота (энантиомер)

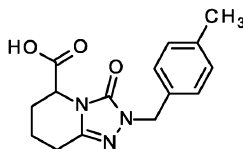


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (150 мг, 440 мкмоль) в ТГФ (4.5 мл) и добавили гидроксид лития (52.6 мг, 2.20 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 129 мг (90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=328$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 125.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат)



Вариант а).

Предоставили метил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (854 мг, 95% чистоты, 2.69 ммоль) в 20 мл ТГФ/воды (3:1), подвергли взаимодействию с гидроксидом лития (322 мг, 13.5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь разбавили водой, с помощью 1N соляной кислоты установили кислотной, подвергли взаимодействию с дихлорметаном и небольшим количеством насыщенного раствора хлорида натрия и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Таким образом получили 436 мг (56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=288$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Вариант b).

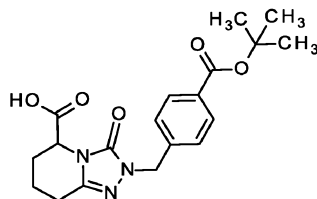
К раствору трет-бутил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилата (7.14 г, 20.8 ммоль) в 100 мл дихлорметана подмешали 10 мл (130 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После добавления дополнительных 5 мл (65 ммоль) трифторуксусной кислоты и еще одного дня перемешивания при комнатной температуре исходную смесь при охлаждении в ледяной ванне и энергичном перемешивании подвергли взаимодействию с 14 мл 3N NaOH, разбавили дихлорметаном/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Полученный таким образом продукт (6.63 г, > 100% теор. вых.) использовали без дополнительной очистки.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=288$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 126.

(5RS)-2-[4-(трет-Бутоксикарбонил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат)



Предоставили метил-(5RS)-2-[4-(трет-бutoксикарбонил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (676 мг, 87% чистоты, 1.52 ммоль) в 15 мл ТГФ/воды, подвергли взаимодействию с гидроксидом лития (182 мг, 7.59 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки с помощью 1N соляной кислоты установили значение pH исходной смеси 6, подвергли взаимодействию с дихлорметаном и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Таким образом получили фракцию продукта 99 мг (71% чистоты, 12% теор. вых.).

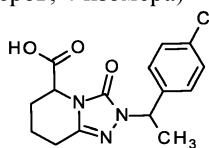
Также содержащие продукт водные фазы с помощью 1N соляной кислоты привели до pH 3, подвергли взаимодействию с этилацетатом и в целом трижды экстрагировали. Объединенные этилацетат-фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Таким образом получили 147 мг (26% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.53$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z=372$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.536 (16.00), 4.911 (2.17), 7.328 (1.14), 7.349 (1.23), 7.846 (1.40), 7.867 (1.28).

Промежуточное соединение 127.

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-Хлорфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



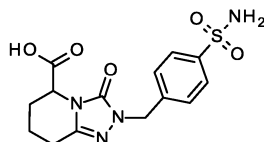
К раствору трет-бутил-(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилата (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (755 мг, 2.00 ммоль) в 10 мл дихлорметана подмешали 1.2 мл (16 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После добавления дополнительных 600 мкл (7.8 ммоль) трифторуксусной кислоты и дополнительного 5 ч перемешивания при комнатной температуре при охлаждении в ледяной ванне и энергичном перемешивании с помощью 3N NaOH значение pH исходной смеси установили 3, разбавили дихлорметаном/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Таким образом, получили 392 мг (79% чистоты, 48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.33$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z=322$  [M+H]<sup>+</sup>;  $R_t=1.36$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z=322$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 128.

(5RS)-3-Оксо-2-(4-сульфамоилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



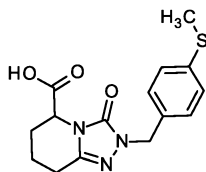
К раствору трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-(4-сульфамоилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]-

триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилата (рацемат) (35.0 мг, 85.7 мкмоль) в 5.0 мл дихлорметана подмешали 500 мкл (6.5 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь сгустили в вакууме и высушили. Таким образом, получили 30 мг (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки.

LC-MS (метод 6):  $R_t=0.66$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=353$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 129.

(5RS)-2-[4-(Метилсульфанил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



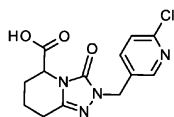
К раствору трет-бутил-(5RS)-2-[4-(метилсульфанил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилата (рацемат) (160 мг, 89% чистоты, 379 мкмоль) в 5.0 мл дихлорметана подмешали 500 мкл (6.5 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Для дальнейшего преобразования дополнительно подмешали 100 мкл (1.3 ммоль) трифторуксусной кислоты и около одного дополнительного дня перемешивали при комнатной температуре (контроль преобразования посредством ВЭЖХ). Для переработки при охлаждении в ледяной ванне и энергичном перемешивании с помощью 3N NaOH установили значение pH исходной смеси 3, разбавили дихлорметаном/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Получили 137 мг (109% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое таким образом преобразовывали далее.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=320$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 130.

(5RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



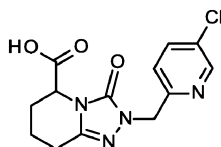
К раствору трет-бутил-(5RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилата (рацемат) (1.84 г, 5.04 ммоль) в 25 мл дихлорметана подмешали 5.0 мл (65 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки при охлаждении в ледяной ванне и энергичном перемешивании с помощью 3N NaOH установили значение pH исходной смеси 3, разбавили водой и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, сгустили и высушили в вакууме. Получили 1.59 г (92% чистоты, 94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое таким образом преобразовывали далее.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=309$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 131.

(5RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)

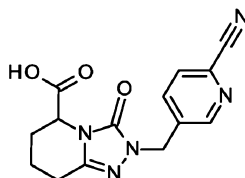


К раствору трет-бутил-(5RS)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилата (рацемат) (268 мг, 82% чистоты, 602 мкмоль) в 3.0 мл дихлорметана подмешали 600 мкл (7.8 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь сгустили в вакууме и высушили. Таким образом, получили 220 мг (80% чистоты, 95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=309$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 132.

(5RS)-2-[(6-Цианпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



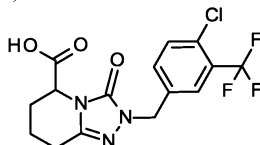
К раствору трет-бутил-(5RS)-2-[(6-цианпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилата (рацемат) (303 мг, 853 мкмоль) в 8.0 мл дихлорметана подмешали 1.0 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для дальнейшего преобразования еще один раз дополнительно подмешали 200 мкл (2.6 ммоль) и 100 мкл (1.3 ммоль) трифторуксусной кислоты и перемешивали дополнительные 3.5 ч или 2.5 ч. (контроль преобразования посредством ВЭЖХ и LC/MS). Для переработки исходную смесь разбавили дихлорметаном/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Получили 191 мг (67% чистоты, 50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое таким образом преобразовывали далее.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=300$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 133.

(5RS)-2-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



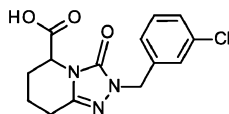
К раствору трет-бутил-(5RS)-2-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилата (рацемат) (332 мг, 97% чистоты, 746 мкмоль) в 7.0 мл дихлорметана подмешали 700 мкл (9.1 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Для дальнейшего преобразования еще раз дополнительно подмешали 200 мкл (2.6 ммоль) трифторуксусной кислоты и дополнительно перемешивали в течение ночи. Для переработки исходную смесь разбавили дихлорметаном/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Получили 273 мг (94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=376$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 134.

(5RS)-2-(3-Хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



К раствору трет-бутил-(5RS)-2-(3-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (284 мг, 84% чистоты, 656 мкмоль) в 6.0 мл дихлорметана подмешали 600 мкл (7.8 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Для дальнейшего преобразования еще раз 200 мкл (2.6 ммоль) трифторуксусной кислоты дополнительно подмешали и дополнительно перемешивали в течение ночи. Для переработки исходную смесь разбавили дихлорметаном/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Получили 224 мг (83% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=308$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

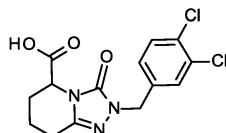
Альтернативный синтез.

Предоставили метил-(5RS)-2-(3-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (63.0 мг, 196 мкмоль) в ТГФ (2.5 мл) и добавили гидроксид лития (23.4 мг, 979 мкмоль), растворенный в воде (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 65 ч при комнатной температуре и затем подвергли взаимодействию с водой и 1N водной соляной кислоты. Органическую фазу разделили, и водную фазу многократно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 55.0 мг (91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=308$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 135.

(5RS)-2-(3,4-Дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



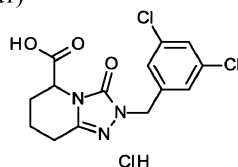
К раствору трет-бутил-(5RS)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилата (рацемат) (330 мг, 78% чистоты, 646 мкмоль) в 8.0 мл дихлорметана подмешали 900 мкл (12 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для дальнейшего преобразования еще раз дополнительно подмешали 100 мкл (1.3 ммоль) трифторуксусной кислоты и дополнительно перемешивали 5 ч. Для переработки исходную смесь разбавили дихлорметаном/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Получили 282 мг (80% чистоты, >100%) указанного в заголовке соединения, которое использовали далее.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.39$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=342$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 136.

(5RS)-2-(3,5-Дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (рацемат)



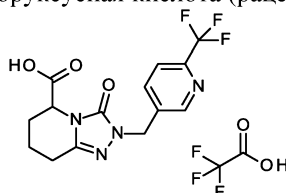
трет-Бутил-(5RS)-2-(3,5-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (445 мг, 1.12 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (2.0 мл) и добавили соляную кислоту, растворенную в 1,4-диоксане (2.8 мл, 4.0 M, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем снова добавили соляную кислоту, растворенную в 1,4-диоксане (2.8 мл, 4.0 M, 11 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре растворитель удалили в вакууме, и получили 493 мг (79% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=342$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 137.

(5RS)-3-Оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота-трифторуксусная кислота (рацемат)

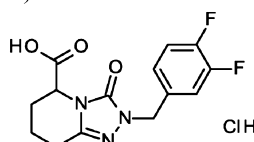


трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (364 мг, 913 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.1 мл, 14 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 465 мг (>100%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 138.

(5RS)-2-(3,4-Дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (рацемат)



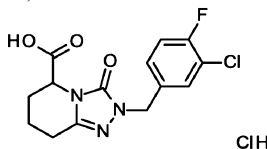
трет-Бутил-(5RS)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (451 мг, 1.23 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (10 мл, 120 ммоль) и добавили соляную кислоту, растворенную в 1,4-диоксане (3.1 мл, 4.0 M, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 65 ч при комнатной температуре и в течение ночи при 50°C. Снова добавили соляную кислоту, растворенную в 1,4-диоксане (3.1 мл, 4.0 M, 12 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и получили 420 мг (98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 139.

(5RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (рацемат)

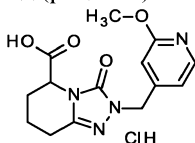


трет-Бутил-(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (391 мг, 1.02 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (10 мл, 120 ммоль) и добавили соляную кислоту, растворенную в 1,4-диоксане (2.6 мл, 4.0 М, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 65 ч при комнатной температуре и 3 ч при 50°C. Снова добавили соляную кислоту, растворенную в 1,4-диоксане (1.3 мл, 4.0 М, 5 ммоль), и перемешивали в течение ночи при 50°C. Растворитель удалили в вакууме и получили 350 мг (94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 140.

(5RS)-2-[(2-Метоксипиридин-4-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (рацемат)

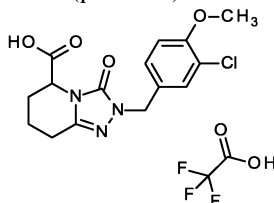


трет-Бутил-(5RS)-2-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (144 мг, 400 мкмоль) растворили в 1,4-диоксане (4.0 мл, 47 ммоль) и добавили соляную кислоту, растворенную в 1,4-диоксане (1000 мкл, 4.0 М, 4.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 65 ч при комнатной температуре и в течение ночи при 50°C. Растворитель удалили в вакууме и 165 мг (> 100%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): d [ppm]=1.46-1.60 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 3.83 (s, 3H) 4.49 (d, 1H), 4.85 (d, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.83 (s, 2H), 2.11 (br s, 5H), 2.63-2.71 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.66-4.70 (m, 1H), 4.85 (d, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.10 (d, 1H).

Промежуточное соединение 141.

(5RS)-2-(3-Хлор-4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота-трифторуксусная кислота (рацемат)



трет-Бутил-(5RS)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (365 мг, 925 мкмоль) растворили в дихлорметане (20 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (710 мкл, 9.3 ммоль). После того как реакцию смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 454 мг (> 100%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4): R<sub>t</sub>=0.66 мин; MS (ESIpos): m/z=338 [M+H]<sup>+</sup>.

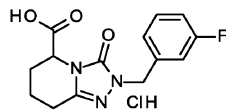
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (0.90), 0.008 (0.79), 1.111 (1.03), 1.157 (0.90), 1.175 (1.82), 1.193 (0.92), 1.228 (0.41), 1.391 (1.94), 1.474 (0.43), 1.488 (0.67), 1.508 (0.88), 1.522 (0.94), 1.535 (2.44), 1.550 (0.56), 1.790 (0.81), 1.802 (1.21), 1.813 (1.21), 1.824 (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).

Промежуточное соединение 142.

(5RS)-2-(3-Фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (рацемат)

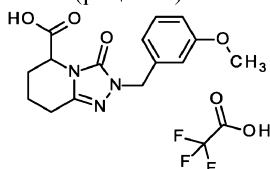


трет-Бутил-(5RS)-2-(3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (150 мг, 432 мкмоль) растворили в 1,4-диоксане (4.3 мл, 51 ммоль) и добавили соляную кислоту, растворенную в 1,4-диоксане (1.1 мл, 4.0 М, 4.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 65 ч при комнатной температуре. Снова добавили соляную кислоту, растворенную в 1,4-диоксане (1.1 мл, 4.0 М, 4.3 ммоль), и перемешивали в течение ночи при 50°C. Растворитель удалили в вакууме, и получили 165 мг (89% чистоты, > 100%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=292$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 143.

(5RS)-2-(3-Метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота -трифторуксусная кислота (рацемат)



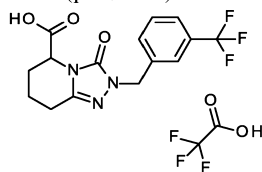
трет-Бутил-(5RS)-2-(3-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (340 мг, 947 мкмоль) растворили в дихлорметане (20 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (730 мкл, 9.5 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 435 мг (> 100%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=304$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 144.

(5RS)-3-Оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота-трифторуксусная кислота (рацемат)



трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (388 мг, 975 мкмоль) растворили в дихлорметане (20 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (750 мкл, 9.8 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, снова добавили трифторуксусную кислоту (750 мкл, 9.8 ммоль). После 2 ч перемешивания при 40°C растворитель удалили в вакууме. Получили 534 мг (> 100%) указанного в заголовке соединения.

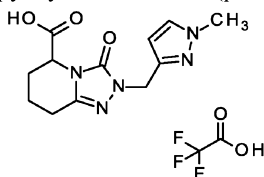
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.34$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=342$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 145.

(5RS)-2-[(1-Метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-

а)пиридин-5-карбоновая кислота-трифторуксусная кислота (рацемат)

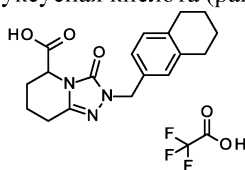


трет-Бутил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (150 мг, 450 мкмоль) растворили в дихлорметане (3.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (350 мкл, 4.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем снова добавили трифторуксусную кислоту (350 мкл, 4.5 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 170 мг (97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.36$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=278$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 146.

(5RS)-3-оксо-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота-трифторуксусная кислота (рацемат)

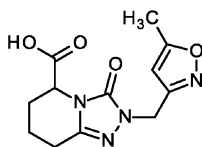


трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (280 мг, 730 мкмоль) растворили в дихлорметане (5.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.0 мл, 26 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 320 мг (94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=328$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 147.

(5RS)-2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



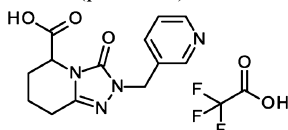
Предоставили метил-(5RS)-2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (412 мг, 1.41 ммоль) в ТГФ (14 мл) и добавили гидроксид лития (169 мг, 7.05 ммоль), растворенный в воде (4.0 мл). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 136 мг (83% чистоты, 29% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=0.67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=279$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 148.

(5RS)-3-Оксо-2-(пиридин-3-илметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота-трифторуксусная кислота (рацемат)



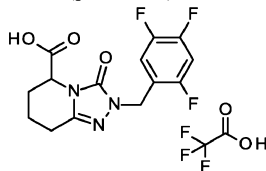
трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2-(пиридин-3-илметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-

а)пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (366 мг, 1.11 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.7 мл, 22 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 442 мг (83% чистоты, 29% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 9):  $R_t=3.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=275$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 149.

(5RS)-3-Оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота-трифторуксусная кислота (рацемат)

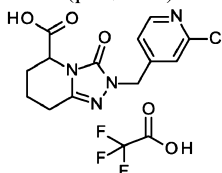


трет-Бутил-(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (390 мг, 1.02 ммоль) растворили в дихлорметане (8 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (3.3 мл, 43 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 445 мг (95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=328$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 150.

(5RS)-2-[(2-Хлорпиридин-4-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота-трифторуксусная кислота (рацемат)

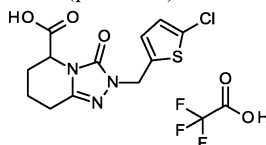


трет-Бутил-(5RS)-2-[(2-хлорпиридин-4-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (490 мг, 1.34 ммоль) растворили в дихлорметане (12 мл, 190 ммоль) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.9 мл, 25 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 581 мг (94% чистоты, 96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=309$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 151.

(5RS)-2-[(5-Хлор-2-тиенил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота-трифторуксусная кислота (рацемат)



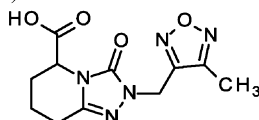
трет-Бутил-(5RS)-2-[(5-хлор-2-тиенил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (414 мг, 1.12 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл, 160 ммоль) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.7 мл, 22 ммоль). После того как реакционную смесь в течение 5 ч перемешивали при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 516 мг (> 100%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=314$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 152.

(5RS)-2-[(4-Метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Предоставили

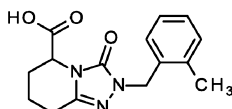
метил-(5RS)-2-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-

гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (281 мг, 958 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и добавили гидроксид лития (115 мг, 4.79 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 91.0 мг (88% чистоты, 30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=280$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 153.

(5RS)-2-(2-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)

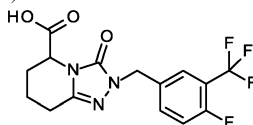


Предоставили метил-(5RS)-2-(2-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (196 мг, 650 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и добавили гидроксид лития (77.9 мг, 3.25 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 150 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=288$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 154.

(5RS)-2-[4-Фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



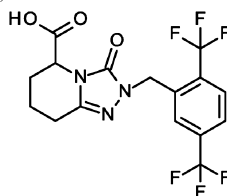
Предоставили метил-(5RS)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (569 мг, 1.52 ммоль) в ТГФ (8.0 мл) и добавили гидроксид лития (183 мг, 7.62 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 251 мг (94% чистоты, 43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=360$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 155.

(5RS)-2-[2,5-бис-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



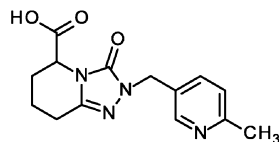
Предоставили метил-(5RS)-2-[2,5-бис-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (634 мг, 1.50 ммоль) в ТГФ (8.0 мл) и добавили гидроксид лития (179 мг, 7.48 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 242 мг (91% чистоты, 36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=410$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 156.

(5RS)-2-[(6-Метилпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



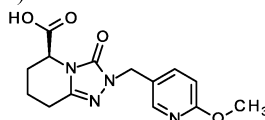
Предоставили метил-(5RS)-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (231 мг, 764 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и добавили гидроксид лития (91.5 мг, 3.82 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Водную фазу сгустили и суспендировали с тетрагидрофураном/этанолом (1/1). Твердое вещество разделили и фильтрат сгустили до получения продукта. Получили 262 мг (> 100%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=288$   $[M]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 157.

(5RS)-2-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)

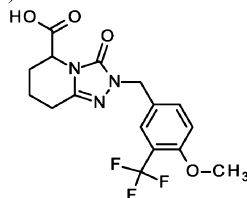


Предоставили метил-(5RS)-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (202 мг, 636 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и добавили гидроксид лития (76.1 мг, 3.18 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 45 мг (23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=305$   $[M]^+$ .

Промежуточное соединение 158.

(5RS)-2-[4-Метокси-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



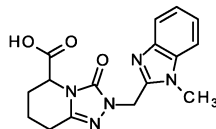
Предоставили метил-(5RS)-2-[4-метокси-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (305 мг, 791 мкмоль) в ТГФ (8.0 мл) и добавили гидроксид лития (94.8 мг, 3.96 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 151 мг (51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.34$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=372$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 159.

(5RS)-2-[(1-Метил-1Н-бензимидазол-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)

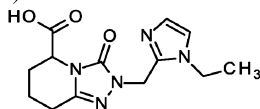


Предоставили метил-(5RS)-2-[(1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (137 мг, 401 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и добавили гидроксид лития (48.1 мг, 2.01 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 120 мг (91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=328$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 160.

(5RS)-2-[(1-Этил-1Н-имидазол-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)

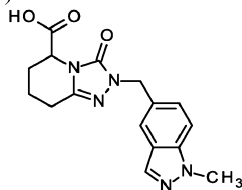


Предоставили метил-(5RS)-2-[(1-этил-1Н-имидазол-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (54.0 мг, 177 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и добавили гидроксид лития (21.2 мг, 884 мкмоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 80.0 мг (60% чистоты, 93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 9):  $R_t=3.44$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=292$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 161.

(5RS)-2-[(1-Метил-1Н-индазол-5-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Предоставили метил-(5RS)-2-[(1-метил-1Н-индазол-5-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (87.0 мг, 98% чистоты, 250 мкмоль) в ТГФ (2.5 мл) и добавили гидроксид лития (29.9 мг, 1.25 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом.

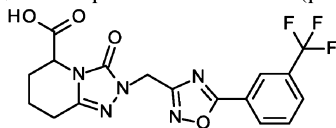
Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 67.0 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=328$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 162.

(5RS)-3-Оксо-2-({5-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



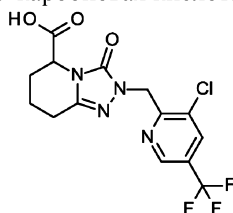
Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2-({5-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (640 мг, 1.51 ммоль) в ТГФ (15 мл) и добавили гидроксид лития (181 мг, 7.56 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 588 мг (88% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=410$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 163.

(5RS)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



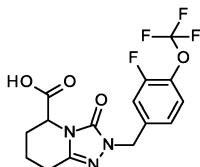
Предоставили метил-(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (293 мг, 750 мкмоль) в ТГФ (6.0 мл) и добавили гидроксид лития (89.8 мг, 3.75 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 243 мг (86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 164.

(5RS)-2-[3-Фтор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



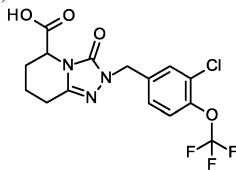
Предоставили метил-(5RS)-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (263 мг, 676 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и добавили гидроксид лития (80.9 мг, 3.38 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение 72 ч при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 180 мг (71% теор. вых.) указанного в заголовке

соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=376$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 165.

(5RS)-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



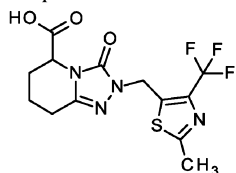
Предоставили метил-(5RS)-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (293 мг, 99% чистоты, 715 мкмоль) в ТГФ (7.2 мл) и добавили гидроксид лития (85.6 мг, 3.57 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 2 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 85.0 мг (29% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 166.

(5RS)-2-[2-Метил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



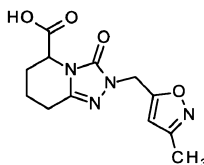
Предоставили метил-(5RS)-2-[2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (380 мг, 1.01 ммоль) в ТГФ (10 мл) и добавили гидроксид лития (121 мг, 5.05 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 3 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 156 мг (41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=363$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 167.

(5RS)-2-[(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Предоставили метил-(5RS)-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (259 мг, 86% чистоты, 762 мкмоль) в



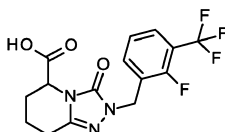
ТГФ (7.7 мл) и добавили гидроксид лития (91.2 мг, 3.81 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 101 мг (90% чистоты, 43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=279$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 168.

(5RS)-2-[2-Фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)

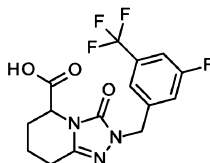


Предоставили метил-(5RS)-2-[2-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (184 мг, 493 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и добавили гидроксид лития (59.0 мг, 2.46 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 72 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 166 мг (94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=360$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 169.

(5RS)-2-[3-Фтор-5-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)

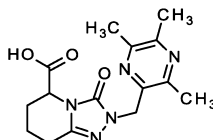


Предоставили метил-(5RS)-2-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (154 мг, 413 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и добавили гидроксид лития (49.4 мг, 2.06 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 124 мг (84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.39$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=360$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 170.

(5RS)-3-Оксо-2-[(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2-[(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (179 мг, 540 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и добавили гидроксид лития (64.7 мг, 2.70 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом.

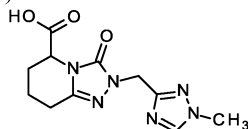
Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат

сгустили. Получили 80.0 мг (47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=0.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=318$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 171.

(5RS)-2-[(1-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



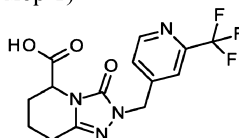
Предоставили метил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (176 мг, 74% чистоты, 446 мкмоль) в ТГФ (4.5 мл) и добавили гидроксид лития (53.4 мг, 2.23 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Водную фазу сгустили и со 268 мг (76% чистоты, >100%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 9):  $R_f=3.37$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=279$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 172.

(5RS)-3-Оксо-2-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (279 мг, 783 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и добавили гидроксид лития (93.8 мг, 3.92 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 180 мг (67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

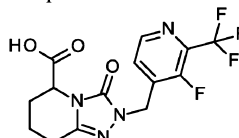
LC-MS (метод 3):  $R_f=0.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 173.

(5RS)-2-{[3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (181 мг, 484 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и добавили гидроксид лития (57.9 мг, 2.42 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 72 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 150 мг (86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

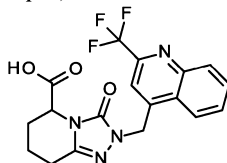
LC-MS (метод 1):  $R_f=0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=361$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-2-{{3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 174.

(5RS)-3-Оксо-2-{{2-(трифторметил)хинолин-4-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2-{{2-(трифторметил)хинолин-4-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (111 мг, 273 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и добавили гидроксид лития (32.7 мг, 1.37 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 72 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 94.0 мг (88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

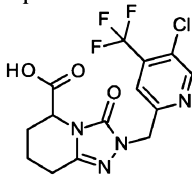
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=393$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-3-оксо-2-{{2-(трифторметил)хинолин-4-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 175.

(5RS)-2-{{5-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-2-{{5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (269 мг, 688 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и добавили гидроксид лития (82.4 мг, 3.44 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 72 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 100 мг (39% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

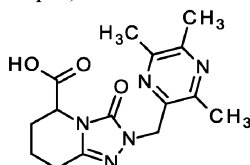
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.29$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-2-{{5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 176.

(5RS)-3-Оксо-2-[(3,5,6-триметилпиазин-2-ил)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)

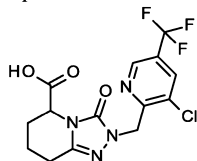


Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2-[(3,5,6-триметилпиазин-2-ил)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (261 мг, 788 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и добавили гидроксид лития (94.3 мг, 3.94 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 72 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 124 мг (50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=318$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 177.

(5RS)-2-{{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)}

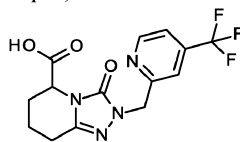


Предоставили метил-(5RS)-2-{{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (216 мг, 553 мкмоль) в ТГФ (4.0 мл) и добавили гидроксид лития (66.2 мг, 2.76 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 72 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 181 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 178.

(5RS)-3-Оксо-2-{{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)}



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2-{{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (275 мг, 770 мкмоль) в ТГФ (10 мл) и добавили гидроксид лития (92.2 мг, 3.85 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 5 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 247 мг (94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

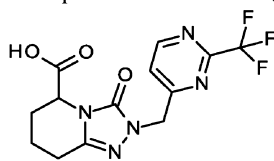
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-3-оксо-2-{{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 179.

(5RS)-3-Оксо-2-{{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)}



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2-{{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (49.5 мг, 139 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и добавили гидроксид лития (16.6 мг, 693 мкмоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 5 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 45.0 мг (95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

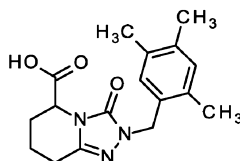
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=344$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-3-оксо-2-{{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 180.

(5RS)-3-Оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (198 мг, 601 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и добавили гидроксид лития (72.0 мг, 3.01 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 72 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 189 мг (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

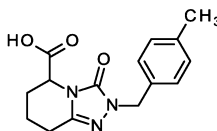
LC-MS (метод 1):  $R_t=1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=316$   $[M+H]^+$ .

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 181.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (1.05 г, 3.48 ммоль) в ТГФ (29 мл) и добавили гидроксид лития (417 мг, 17.4 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 733 мг (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Альтернативный синтез.

трет-Бутил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (2.65 г, 7.72 ммоль) растворили в дихлорметане (45 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (45 мл, 580 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Осадок подмешали в дихлорметане и подвергли взаимодействию с водой. Органическую фазу разделили, и водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 2.16 г (97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=288$   $[M+H]^+$ .

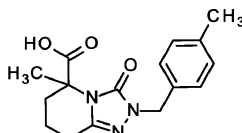
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.356 (0.56), 2.065 (0.43), 2.072 (0.54), 2.076 (0.79), 2.082 (0.79), 2.089 (0.76), 2.100 (0.41), 2.271 (8.20), 2.526 (0.56), 2.612 (0.50), 3.321 (0.68), 4.449 (0.65), 4.458 (1.21), 4.468 (0.62), 4.770 (2.95), 7.128 (16.00).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 182.

(5RS)-5-Метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



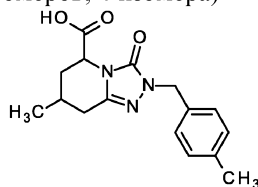
Предоставили метил-(5RS)-5-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло-

[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (32.0 мг, 101 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и добавили гидроксид лития (12.1 мг, 507 мкмоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 72 ч перемешивания при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 30.0 мг (98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=302$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 183.

(5RS,7RS)-7-Метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



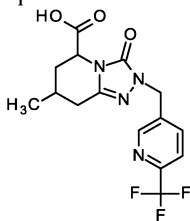
Предоставили трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (150 мг, 592 мкмоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (289 мг, 888 мкмоль) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (115 мг, 622 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок в дихлорметане (5 мл) растворили и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 10). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 120 мг (67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=302$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 184.

(5RS,7RS)-7-Метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



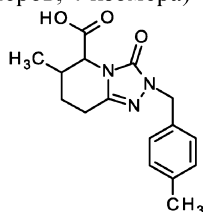
трет-Бутил-(5S,7S)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (383 мг, 929 мкмоль) растворили в дихлорметане (5.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (5.0 мл, 65 ммоль). После того как реакционную смесь в течение 2.5 ч перемешивали при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Осадок в дихлорметане растворили и промыли водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном, насытили хлоридом натрия и еще раз экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 325 мг (92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 185.

(5RS,6RS)-6-Метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)

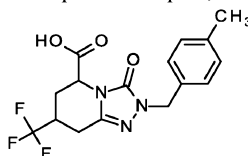


Предоставили этил-(5RS,6RS)-6-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (108 мг, 328 мкмоль) в ТГФ (1.5 мл) и добавили гидроксид лития (19.6 мг, 820 мкмоль), растворенный в воде (750 мкл). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором хлорида аммония и 1N водной соляной кислоты. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 95.3 мг (67% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 8):  $R_t$ =1.88 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =302  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 186.

(5RS,7RS)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)

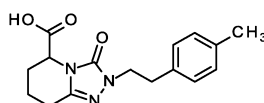


Предоставили этил-(5RS,7RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (102 мг, 265 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и добавили гидроксид лития (15.9 мг, 663 мкмоль), растворенный в воде (500 мкл). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором хлорида аммония и дихлорметана/изопропанола 1/5. Органическую фазу разделили, и водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном/изопропанолом 1/5. Водную фазу с 1N водной соляной кислоты подвергли взаимодействию и трижды экстрагировали дихлорметаном/изопропанолом 1/5. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 98 мг (82% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =1.06 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =356  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 187.

(5RS)-2-[2-(4-Метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



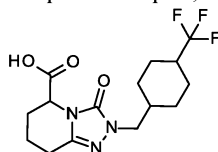
Предоставили метил-(5RS)-2-[2-(4-метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (90.0 мг, 285 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и добавили гидроксид лития (34.2 мг, 1.43 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 82.0 мг (95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.27 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =302  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 188.

(5RS)-3-Оксо-2-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



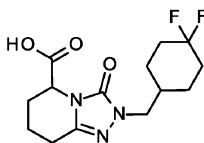
К раствору трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилата (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (465 мг, 1.15 ммоль) в 20 мл дихлорметана подмешали 2.0 мл (26 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки при охлаждении в ледяной ванне и энергичном перемешивании с помощью 3N раствора едкого натра установили значение pH 3, разбавили дихлорметаном/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Получили 327 мг (82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения (в виде рацемической цис/транс-смеси), которое таким образом преобразовывали далее.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=348$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 189.

(5RS)-2-[(4,4-Дифторциклогексил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (рацемат)



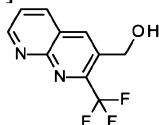
К раствору трет-бутил-(5S)-2-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (41.2 мг, 111 мкмоль) в 2.0 мл дихлорметана подмешали 90 мкл (1.2 ммоль) трифторуксусной кислоты, и исходную смесь 5 ч перемешивали при комнатной температуре. Затем еще раз добавили 120 мкл (1.6 ммоль) трифторуксусной кислоты и дополнительно перемешивали в течение ночи (контроль преобразования посредством ВЭЖХ). Для переработки при охлаждении в ледяной ванне и энергичном перемешивании с помощью 3N NaOH установили значение pH 3, разбавили дихлорметаном/водой и экстрагировали. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и высушили в вакууме. Таким образом получили 30.5 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=316$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 190.

[2-(Трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метанол



Этил-2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (1.00 г, 3.70 ммоль) в ТГФ (25 мл) растворили и при  $-20^\circ\text{C}$  добавили литий-алюминий гидрид (1.9 мл, 2.4 М, 4.4 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение 2 ч при  $-20^\circ\text{C}$  подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором хлорида аммония, и ТГФ удалили в вакууме. Осадок подвергли взаимодействию с этилацетатом и водой. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над



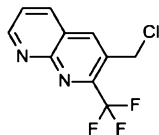
сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatogex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 230 мг (26% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=229$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 191.

3-(Хлорметил)-2-(трифтомметил)-1,8-нафтиридин

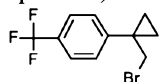


[2-(Трифтомметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метанол (46.0 мг, 202 мкмоль) растворили в дихлорметане (910 мкл) и при 0°C подвергли взаимодействию с тионилдихлоридом (29 мкл, 400 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем растворитель удалили в вакууме. Получили 46.0 мг (93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 192.

1-[1-(Бромметил)циклопропил]-4-(трифтомметил)бензол

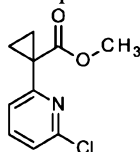


{1-[4-(Трифтомметил)фенил]циклопропил}метанол (350 мг, 1.62 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и добавили  $N,N$ -диизопропилэтиламин (560 мкл, 3.2 ммоль) и дибром(трифенил)фосфоран (854 мг, 96% чистоты, 1.94 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и снова подвергли взаимодействию с дибром(трифенил)фосфораном (854 мг, 96% чистоты, 1.94 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан/этилацетат). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 110 мг (23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 193.

Метил-1-(6-хлорпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксилат



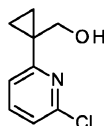
1-(6-Хлорпиридин-2-ил)циклопропанкарбоновую кислоту (1.00 г, 5.06 ммоль) растворили в метаноле (10 мл) и добавили серную кислоту (54 мкл, 1.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь сгустили в вакууме, осадок растворили в этилацетате и промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 947 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=212$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 194.

[1-(6-Хлорпиридин-2-ил)циклопропил]метанол



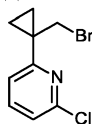
Метил-1-(6-хлорпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксилат (947 мг, 4.47 ммоль) растворили в ТГФ (15 мл) и при -78°C добавили литий-алюминий гидрид (2.2 мл, 2.4 М, 5.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором хлорида аммония. Растворитель удалили в вакууме, и осадок подвергли взаимодействию с этилацетатом и водой. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 603 мг (92% чистоты, 68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=184$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 195.

2-[1-(Бромметил)циклопропил]-6-хлорпиридин

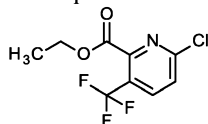


[1-(6-Хлорпиридин-2-ил)циклопропил]метанол (300 мг, 1.63 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и добавили N,N-диизопропилэтиламин (570 мкл, 3.3 ммоль) и дибром(трифенил)фосфоран (862 мг, 96% чистоты, 1.96 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан/этилацетат). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 141 мг (34% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

GC-MS (метод 2):  $R_t=5.32$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=213$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 196.

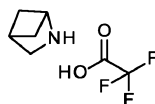
Этил-6-хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



6-Хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (2.50 г, 11.1 ммоль) растворили в этаноле (29 мл), добавили серную кислоту (710 мкл, 13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи с обратным холодильником. Реакционную смесь сгустили в вакууме, осадок растворили в этилацетате и промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 2.24 г (88% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения и преобразовывали непосредственно далее.

Промежуточное соединение 197.

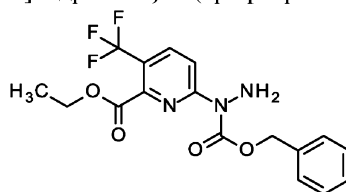
3-Азабицикло[2.1.1]гексан-трифторуксусная кислота



трет-Бутил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (70.0 мг, 382 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (590 мкл, 7.6 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили указанное в заголовке соединения. Соединение преобразовывали непосредственно далее.

Промежуточное соединение 198.

Этил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}-3-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

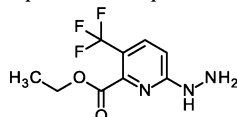


В атмосфере аргона этил-6-хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (2.24 г, 88% чистоты, 7.77 ммоль) и бензил-гидразинкарбоксилат (1.42 г, 8.55 ммоль) растворили в толуоле (20 мл) и добавили трис-(дипенилиденацетон)дипалладий-хлороформ-комплекс (402 мг, 389 мкмоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (441 мг, 777 мкмоль) и карбонат цезия (3.04 г, 9.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 80°C и затем подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили, и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: изократический, этилацетат/дихлорметан). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.80 г (60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=384$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 199.

Этил-6-гидразино-3-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

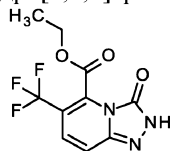


Этил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}-3-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1.80 г, 4.69 ммоль) растворили в этаноле (10 мл) и преобразовывали при применении гидрирующей установки (H-Cube®, Pd/C 10% палладия, 1 бар, 50°C, поток: 1 мл/мин). Получили 1.03 г (88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=250$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 200.

Этил-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

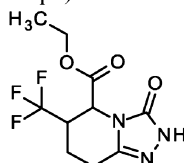


Добавили этил-6-гидразино-3-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1.11 г, 4.45 ммоль) в ТГФ (15 мл) и подвергли взаимодействию с ди-1Н-имидазол-1-илметаном (866 мг, 5.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и дихлорметаном и с насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 1.22 г (100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=276$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 201.

Этил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

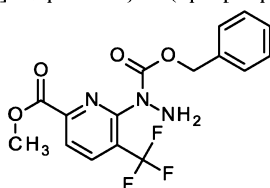


Этил-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (1.22 г, 4.45 ммоль) растворили в этаноле (10 мл) и преобразовывали при применении гидрирующей установки (H-Cube®, Pd/C 10% палладия, 1 бар, 80°C, поток: 1 мл/мин). Получили 1.24 г (100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=280$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 202.

Метил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



Метил-6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (3.00 г, 12.5 ммоль), бензил-гидразинкарбоксилат (2.29 г, 13.8 ммоль), и трис-(дипалладий)ацетондипалладий (573 мг, 626 мкмоль) суспендировали в атмосфере аргона в толуоле (60 мл). Добавили 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (694 мг, 1.25 ммоль) и карбонат цезия (4.90 г, 15.0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 3 ч при 80°C. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили, промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили.

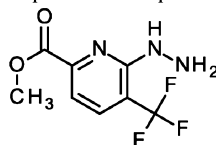
Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: циклогексан/этилацетат 9/1, 0/1). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.87 г (86% чистоты, 35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.23$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z=368$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 203.

Метил-6-гидразино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



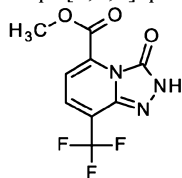
Метил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1.87 г, 86% чистоты, 4.35 ммоль) и палладий на угле (100 мг, 10% палладия) суспендировали в атмосфере аргона в метаноле (100 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар). Реакционную смесь отфильтровали через целит и повторно промыли метанолом. Фильтрат сгустили в вакууме и получили 1.09 г (75% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z=236$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 204.

Метил-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

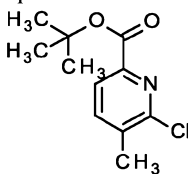


Метил-6-гидразино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (1.09 г, 75% чистоты, 3.48 ммоль) растворили в ТГФ (30 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавили 1,1-карбонилдимидазол (1.01 г, 6.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили, промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 1.38 г (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.07$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z=262$  [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 205.

трет-Бутил-6-хлор-5-метилпиридин-2-карбоксилат

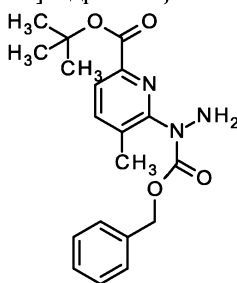


6-Хлор-5-метилпиридин-2-карбоновую кислоту (2.10 г, 12.2 ммоль) растворили в пиридине (8.4 мл) и трет-бутаноле (42 мл, 440 ммоль) и подвергли взаимодействию с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (4.67 г, 24.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и разбавили с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и дихлорметана. Органическую фазу разделили, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 2.50 г (>100%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.552 (16.00), 7.901 (0.52), 7.920 (1.04), 7.959 (0.77), 7.978 (0.43).

Промежуточное соединение 206.

трет-Бутил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}-5-метилпиридин-2-карбоксилат



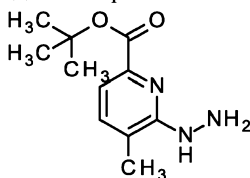
В атмосфере аргона трет-бутил-6-хлор-5-метилпиридин-2-карбоксилат (2.50 г, 11.0 ммоль) и бензил-гидразинкарбоксилат (3.28 г, 19.8 ммоль) растворили в толуоле (50 мл), и добавили трис-(дибензилиденацетон)дипалладий-хлороформ-комплекс (568 мг, 549 мкмоль), карбонат цезия (4.29 г, 13.2 ммоль) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (609 мг, 1.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 80°C и подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; растворитель: изократический, этилацетат/циклогексан 30/70). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.81 г (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.91 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =358  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 207.

трет-Бутил-6-гидразино-5-метилпиридин-2-карбоксилат



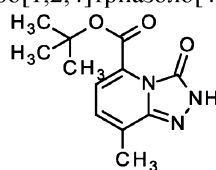
В атмосфере аргона предоставили палладий на угле (195 мг, 10% палладия) и добавили трет-бутил-6-{1-[(бензилокси)карбонил]гидразино}-5-метилпиридин-2-карбоксилат (1.30 г, 3.64 ммоль) в метаноле (60 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар). Суспензию разбавили метанолом и отфильтровали через кизельгур и повторно промыли метанолом. Растворитель удалили в вакууме, и получили 837 мг (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.50 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =224  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 208.

трет-Бутил-8-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



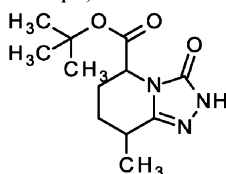
трет-Бутил-6-гидразино-5-метилпиридин-2-карбоксилат (1.18 г, 5.27 ммоль) растворили в ТГФ (100 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавили 1,1-карбонилдиимидазол (1.03 г, 6.32 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1.5 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом и с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия сделали щелочной. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и отфильтровали. Фильтрат сгустили, и осадок очистили посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; растворитель: циклогексан/этилацетат 70/30 к 50/50). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 800 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.71$  мин; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z=248$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 209.

трет-Бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



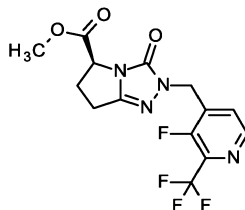
трет-Бутил-8-метил-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 802 мкмоль) и палладий на угле (40 мг, 10% палладия) суспендировали в метаноле (12 мл) и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (3 бар). Реакционную смесь отфильтровали через кизельгур и с дихлорметаном/метанол 9/1 промыли. Фильтрат сгустили и осадок перемешивали с этилацетатом в течение 30 мин, затем отфильтровали и высушили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 150 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.67$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z=254$   $[\text{M}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 210.

Метил-(5S)-2-{3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат

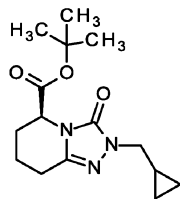


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (150 мг, 819 мкмоль) в ацетонитриле (8.2 мл). Затем добавили карбонат цезия (400 мг, 1.23 ммоль) и 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)пиридингидрохлорид (231 мг, 860 мкмоль). К реакционной смеси после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили воду и этилацетат. Органическую фазу разделили, промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 318 мг (75% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.39$  мин; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z=361$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 211.

трет-Бутил-(5S)-2-(циклопропилметил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



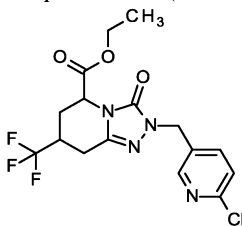
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (150 мг, 627 мкмоль) в ацетонитриле (9.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (633 мг, 1.94 ммоль) и (бромметил)циклопропан (130 мкл, 1.4 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение выходных дней при комнатной температуре сгустили в вакууме. К осадку добавили воду и этилацетат. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 175 мг (95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.81 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =294  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 212.

Этил-(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



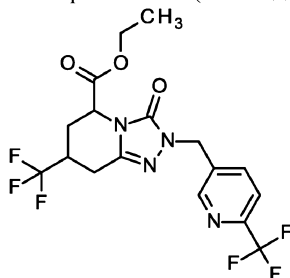
Предоставили этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (1.07 г, 3.83 ммоль) в ацетонитриле (40 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.87 г, 5.75 ммоль) и 2-хлор-5-(хлорметил)пиридин (652 мг, 4.02 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре отфильтровали и добавили этилацетат. Фильтрат промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: циклогексан/этилацетат-градиент 7/1, 0/1). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 604 мг (89% чистоты, 34% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.67 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =405  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 213.

Этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



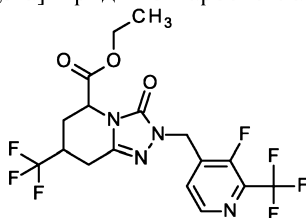
Предоставили этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (570 мг, 2.04 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Затем добавили карбонат цезия (998 мг, 3.06 ммоль) и 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиридин (419 мг, 2.14 ммоль). К реакционной смеси после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: циклогексан/этилацетат-градиент 4/5, 1/16). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 809 мг (86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=439$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 214.

Этил-(5RS,7RS)-2-{{3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



Предоставили этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (500 мг, 83% чистоты, 1.49 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.21 г, 3.72 ммоль) и 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)пиридингидрохлорид (420 мг, 1.56 ммоль). К реакционной смеси после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: циклогексан/этилацетат-градиент 7/1, 1/16). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 440 мг (65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

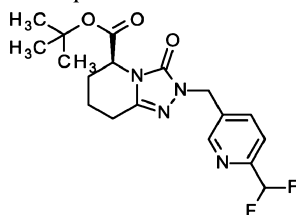
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=457$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).



Промежуточное соединение 215.

трет-Бутил-(5S)-2--[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

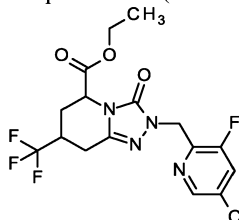


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (239 мг, 999 мкмоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (488 мг, 1.50 ммоль) и 5-(хлорметил)-2-(дифторметил)пиридин (186 мг, 1.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили карбонат цезия (326 мг, 999 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 395 мг (83% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=381$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 216.

Этил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат(смесь диастереоизомеров; 4 изомера)

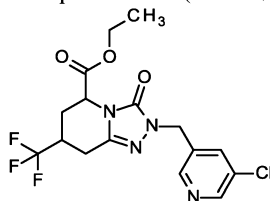


Предоставили этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 358 мкмоль) в ацетонитриле (4.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (175 мг, 537 мкмоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)-3-фторпиридин (67.7 мг, 376 мкмоль). К реакционной смеси после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 135 мг (89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=423$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 217.

Этил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)

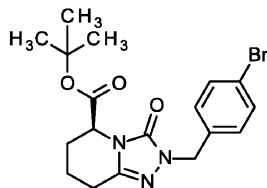


Предоставили этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 358 мкмоль) в ацетонитриле (4.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (175 мг, 537 мкмоль) и 3-хлор-5-(хлорметил)пиридин (60.9 мг, 376 мкмоль). К реакционной смеси после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 128 мг (72% чистоты, 64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=405$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 218.

трет-Бутил-(5S)-2-(4-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

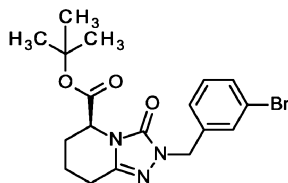


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (150 мг, 627 мкмоль) в ацетонитриле (8.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (306 мг, 940 мкмоль) и 1-бром-4-(хлорметил)бензол (135 мг, 658 мкмоль). К реакционной смеси после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 201 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=408$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 219.

трет-Бутил-(5S)-2-(3-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

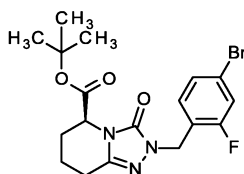


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (150 мг, 627 мкмоль) в ацетонитриле (8.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (306 мг, 940 мкмоль) и 1-бром-3-(хлорметил)бензол (84 мкл, 660 мкмоль). К реакционной смеси после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 256 мг (94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=408$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 220.

трет-Бутил-(5S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



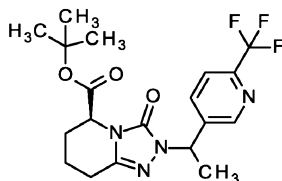
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (150 мг, 627 мкмоль) в ацетонитриле (8.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (306 мг, 940 мкмоль) и 4-бром-1-(хлорметил)-2-фторбензол (147 мг, 658 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили 4-бром-1-(хлорметил)-2-фторбензол (30 мг, 132 мкмоль) и карбонат цезия (41 мг, 125 мкмоль) и перемешивали в течение дополнительных 6 ч. К реакционной смеси добавили этилацетат, и органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: циклогексан/этилацетат-градиент 19/1, 0/1). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 135 мг (51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=2.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=426$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 221.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (изомер 1)



Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (201 мг, 840 мкмоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (410 мг, 1.26 ммоль) и 5-[(1RS)-1-бромэтил]-2-(трифторметил)пиридин (320 мг, 70% чистоты, 882 мкмоль). К реакционной смеси после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: циклогексан/этилацетат-градиент 9/1, 0/1). После разделения выделили 86.9 мг (24% теор. вых.) изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 97.7 мг (26% теор. вых.) изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

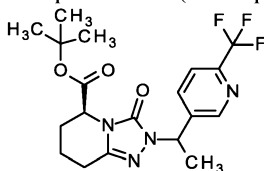
Изомер 1:

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=413$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 222.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (изомер 2)



Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (201 мг, 840 мкмоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (410 мг, 1.26 ммоль) и 5-[(1RS)-1-бромэтил]-2-(трифторметил)пиридин (320 мг, 70% чистоты, 882 мкмоль). К реакционной смеси после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: циклогексан/этилацетат-градиент 9/1, 0/1). После разделения выделили 86.9 мг (24% теор. вых.) изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 97.7 мг (26% теор. вых.) изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

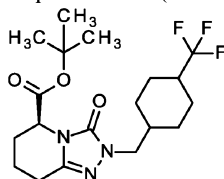
Изомер 2:

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=413$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 223.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[цис/транс-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)

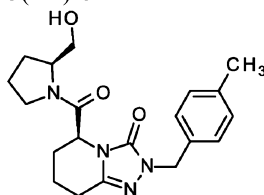


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (450 мг, 1.88 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.90 г, 5.83 ммоль) и цис/транс-1-(бромметил)-4-(трифторметил)циклогексан (660 мкл, 4.1 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили цис/транс-1-(бромметил)-4-(трифторметил)циклогексан (660 мкл, 4.1 ммоль) и карбонат цезия (613 мг, 1.88 ммоль) и перемешивали в течение выходных дней. Реакционную смесь отфильтровали и добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: дихлорметан/метанол 99/1, 9/1). Еще один раз очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: циклогексан/этилацетат 11/1, 1/2). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 112 мг (14% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =2.08 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =404  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 224.

(5S)-5-{[(2S)-2-(Гидроксиметил)пирролидил-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



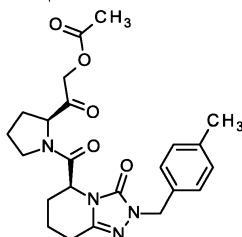
Предоставили (5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 348 мкмоль) в дихлорметане (2.0 мл) и ДМФ (4.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (172 мг, 452 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (85 мкл, 490 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (2S)-пирролидин-2-илметанол (41 мкл, 420 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 1.5 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 83.1 мг (64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =0.93 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =371  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 225.

2-[(2S)-1-{[(5S)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил]карбонил}пирролидин-2-ил]-2-оксоэтил-ацетат



трет-Бутил-(2S)-2-((ацетоксияцетил)пирролидин-1-карбоксилат (189 мг, 696 мкмоль) растворили в дихлорметане (1 мл) и подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1 мл) и повторно перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем летучие органические соединения удалили в вакууме. Неочищенный продукт (2S)-2-((ацетоксияцетил)пирролидина преобразовывали непосредственно далее на последующих этапах.

(5S)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую

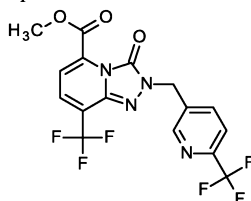
кислоту (100 мг, 348 мкмоль) растворили в дихлорметане (2 мл) и охладили до 0°C. Добавили 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (64 мкл, 490 мкмоль) и повторно перемешивали при 0°C 20 мин. (2S)-2-((Ацетоксиацетил)пирролидин (неочищенный продукт) растворили в дихлорметане (1 мл) и при 0°C медленно накапали в реакционную смесь, затем N,N-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль). После 5 мин растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 112 мг (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=441$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 226.

Метил-3-оксо-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

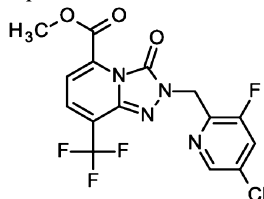


Предоставили метил-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (50.0 мг, 191 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (93.6 мг, 287 мкмоль) и 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиридин (39.3 мг, 201 мкмоль). К реакционной смеси после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 86.9 мг (77% чистоты, 83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=421$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 227.

Метил-2-{[5-(хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



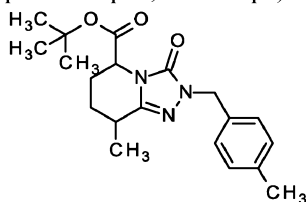
Предоставили метил-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (150 мг, 574 мкмоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (281 мг, 862 мкмоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)-3-фторпиридин (109 мг, 603 мкмоль). К реакционной смеси после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: циклогексан/этилацетат-градиент 7/1, 0/1). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 87.5 мг (38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=405$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 228.

трет-Бутил-(5RS,8RS)-8-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



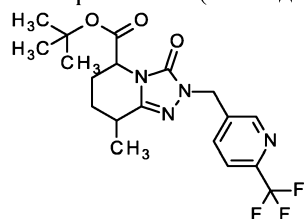
Предоставили трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (33.4 мг, 132 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл). Затем добавили карбонат цезия (51.6 мг, 158 мкмоль) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (25.6 мг, 138 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем добавили 1-(бромметил)-4-метилбензол (5 мг, 2.6 мкмоль) и повторно перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 39.5 мг (79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров.

LC-MS (метод 3):  $R_t=2.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=358$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 229.

трет-Бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



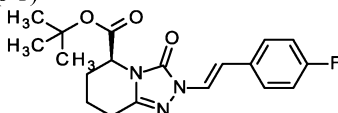
Предоставили трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (503 мг, 1.98 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Затем добавили карбонат цезия (970 мг, 2.98 ммоль) и 5-(бромметил)-2-(трифторметил)пиридин (500 мг, 2.08 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре и 1 ч с обратным холодильником перемешивали. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 854 мг (90% чистоты, 94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров.

LC-MS (метод 4):  $R_t=1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=413$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 230.

трет-Бутил-(5S)-2-[(E)-2-(4-фторфенил)винил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1)



Предоставили молекулярное сито (4 Å, 20.0 мг) и [(E)-2-(4-фторфенил)винил]борную кислоту (139 мг, 836 мкмоль) в дихлорметане (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили триэтиламин (120 мкл, 840 мкмоль), ацетат меди(II) (85.4 мг, 460 мкмоль), трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (100 мг, 418 мкмоль) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-илоксил (71.8 мг, 460 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавили 2N аммиака в метаноле (50 мкл) и затем сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель:

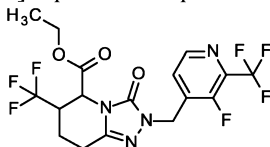
циклогексан/этилацетат-градиент 7/1, 0/1). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 53.1 мг (35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=2.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=360$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 231.

Этил-(5RS,6RS)-2- $\{[3\text{-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}\}$ -3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

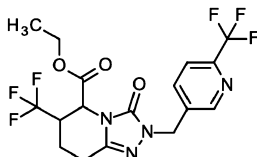


Предоставили этил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (400 мг, 62% чистоты, 888 мкмоль) в ацетонитриле (6.2 мл). Затем добавили карбонат цезия (579 мг, 1.78 ммоль) и 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин (199 мг, 933 мкмоль). Реакционную смесь после 48 ч перемешивания при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 231 мг (73% чистоты, 42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=457$   $[M+H]^+$  и  $R_t=1.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=457$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 232.

Этил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2- $\{[6\text{-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}\}$ -2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



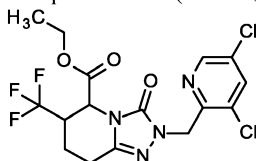
Предоставили этил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (250 мг, 62% чистоты, 555 мкмоль) в ацетонитриле (3.9 мл). Затем добавили карбонат цезия (362 мг, 1.11 ммоль) и 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиридин (114 мг, 583 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 131 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=439$   $[M+H]^+$  и  $R_t=1.24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=439$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 233.

Этил-(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



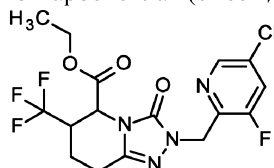
Предоставили этил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (566 мг, 2.03 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.32 г, 4.05 ммоль) и 3,5-дихлор-2-(хлорметил)пиридин (418 мг, 2.13 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 235 мг (86% чистоты, 23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 8):  $R_t=2.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=439$   $[M+H]^+$  и  $R_t=2.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=439$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 234.

Этил-(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



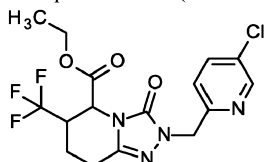
Предоставили этил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (432 мг, 1.55 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.01 г, 3.09 ммоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)-3-фторпиридин (292 мг, 1.62 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 235 мг (36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=423$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 235.

Этил-(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



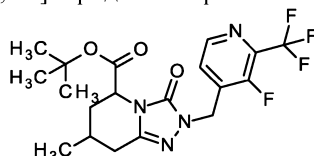


Предоставили этил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (400 мг, 1.43 ммоль) в ацетонитриле (7.1 мл). Затем добавили карбонат цезия (934 мг, 2.87 ммоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)пиридин (244 мг, 1.50 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 135 мг (23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=405$   $[M+H]^+$  и  $R_t=1.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=405$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 236.

трет-Бутил-(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



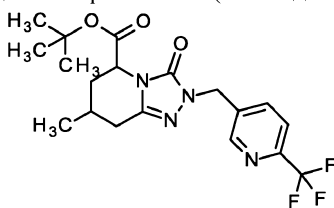
Предоставили трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (300 мг, 1.18 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (965 мг, 2.96 ммоль) и 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин (266 мг, 1.24 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при 60°C подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 374 мг (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=1.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=431$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 237.

трет-Бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



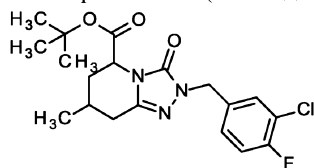
Предоставили трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (247 мг, 975 мкмоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (794 мг, 2.44 ммоль) и 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиридин (200 мг, 1.02 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при 60°C подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 274 мг (68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=413$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 238.

трет-Бутил-(5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



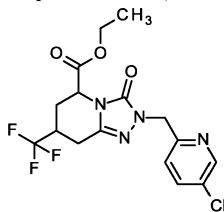
Предоставили трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (300 мг, 1.18 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (965 мг, 2.96 ммоль) и 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензол (278 мг, 1.24 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 327 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=2.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=396$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 239.

Этил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



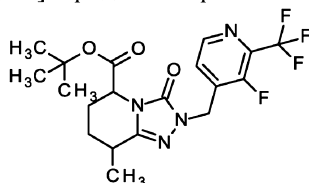
Предоставили этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (500 мг, 1.70 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.39 г, 4.25 ммоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)пиридингидрохлорид (355 мг, 1.79 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи наполовину сгустили и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 248 мг (36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=405$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 240.

трет-Бутил-(5RS,8RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



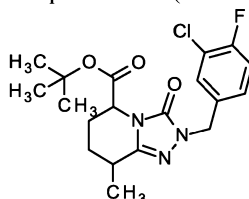
Предоставили трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-

а)пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (300 мг, 1.18 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (424 мг, 1.30 ммоль) и 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин (266 мг, 1.24 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 456 мг (89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=2.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=429$   $[M-H]^+$ .

Промежуточное соединение 241.

трет-Бутил-(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

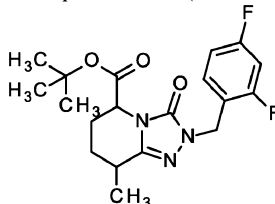


Предоставили трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (300 мг, 1.18 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (772 мг, 2.37 ммоль) и 2-хлор-4-(хлорметил)-1-фторбензол (223 мг, 1.24 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 450 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=340$   $[M-tBu+H]^+$ .

Промежуточное соединение 242.

трет-Бутил-(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



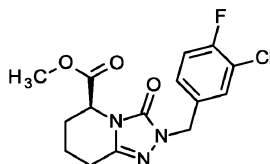
Предоставили трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (300 мг, 1.18 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (772 мг, 2.37 ммоль) и 1-(хлорметил)-2,4-дифторбензол (202 мг, 1.24 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 400 мг (84% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.44$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=380$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 243.

Метил-(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



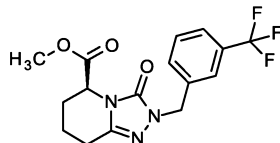
Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (110 мг, 559 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл, 38 ммоль). Затем добавили карбонат цезия (273 мг, 838 мкмоль) и 2-хлор-4-(хлорметил)-1-фторбензол (105 мг, 587 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи с обратным холодильником подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные ор-

гидролиз. Органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 58.5 мг (30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=340$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 244.

Метил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



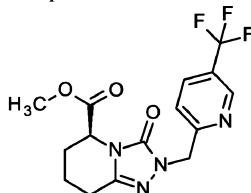
Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1.52 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (744 мг, 2.28 ммоль) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (382 мг, 1.60 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи с обратным холодильником подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 345 мг (64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=356$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 245.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



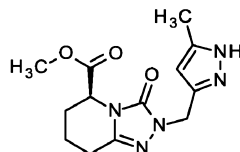
Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (187 мг, 947 мкмоль) в ацетонитриле (4.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (463 мг, 1.42 ммоль) и 2-(бромметил)-5-(трифторметил)пиридин (250 мг, 1.04 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 185 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.34$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 246.

Метил-(5S)-2-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат

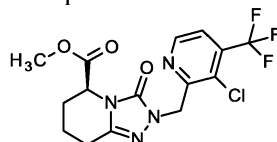


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (364 мг, 1.12 ммоль) и 3-(хлорметил)-5-метил-1H-пиразолгидрохлорид (178 мг, 1.06 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 60.7 мг (21% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=0.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=292$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 247.

Метил-(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат

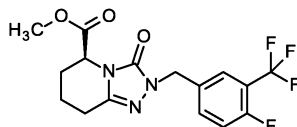


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (150 мг, 761 мкмоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (273 мг, 837 мкмоль) и 3-хлор-2-(хлорметил)-4-(трифторметил)пиридингидрохлорид (532 мг, 40% чистоты, 799 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 137 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 248.

Метил-(5S)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат

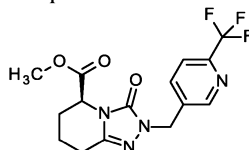


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (826 мг, 2.54 ммоль) и 4-(бромметил)-1-фтор-2-(трифторметил)бензол (287 мг, 1.12 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 370 мг (98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=374$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 249.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

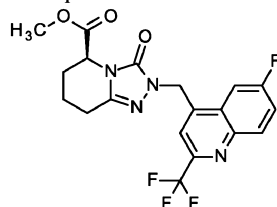


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (400 мг, 2.03 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (991 мг, 3.04 ммоль) и 5-(бромметил)-2-(трифторметил)пиридин (511 мг, 2.13 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 622 мг (79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 250.

Метил-(5S)-2-{{6-фтор-2-(трифторметил)хинолин-4-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

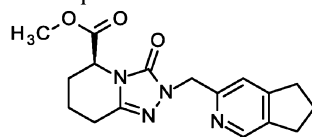


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 1.01 ммоль) в ацетонитриле. Затем добавили карбонат цезия (826 мг, 2.54 ммоль) и 4-(хлорметил)-6-фтор-2-(трифторметил)хинолин (453 мг, 62% чистоты, 1.06 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 59.0 мг (14% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=425$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 251.

Метил-(5S)-2-(6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-3-илметил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

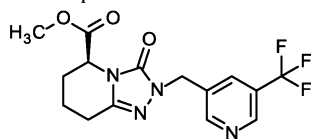


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (85.5 мг, 433 мкмоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (353 мг, 1.08 ммоль) и 3-(хлорметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридингидрохлорид (115 мг, 563 мкмоль). Реакционную смесь, после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре и затем в течение 3 ч с обратным холодильником, охладил и подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил ил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 106 мг (90% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=329$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 252.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

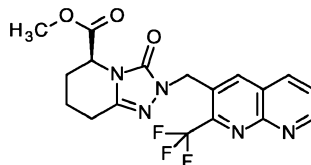


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (90.0 мг, 456 мкмоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (372 мг, 1.14 ммоль) и 3-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин (116 мг, 593 мкмоль). Реакционную смесь 3 ч с обратным холодильником, в течение ночи при комнатной температуре и затем снова в течение 4 ч с обратным холодильником перемешивали. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 40.9 мг (25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.29$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 253.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



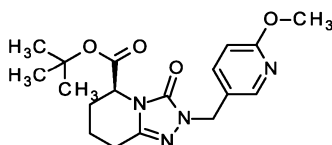
Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (28.3 мг, 143 мкмоль) в ацетонитриле (3.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (187 мг, 574 мкмоль) и 3-(хлорметил)-2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин (46.0 мг, 187 мкмоль). Реакционную смесь после 3 ч перемешивания с обратным холодильником охладили до комнатной температуры и подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 9.70 мг (17% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=408$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 254.

трет-Бутил-(5S)-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (1.33 г, 5.55 ммоль) в ацетонитриле (30 мл). Затем добавили карбонат цезия (4.52 г, 13.9 ммоль), 5-(хлорметил)-2-метоксипиридин (963 мг, 6.11 ммоль) и иодид натрия (5.00 мг, 0.03 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение 4 дней при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посред-

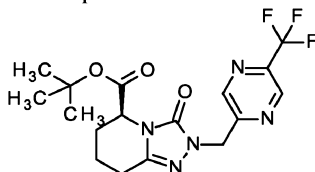
вом колоночной хроматографии (силикагель, растворитель: циклогексан/этилацетат-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 751 мг (37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=361$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 255.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

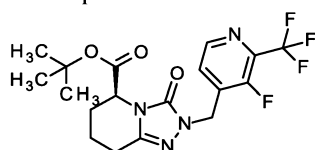


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (4.1 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.02 г, 3.13 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиразин (259 мг, 1.32 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 111 мг (22% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=0.83$  мин; MS (ESIneg):  $m/z=457$   $[M-tBu+H]^+$ .

Промежуточное соединение 256.

трет-Бутил-(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

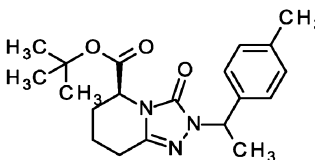


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (970 мг, 4.05 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Затем добавили карбонат цезия (3.30 г, 10.1 ммоль) и 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин (978 мг, 93% чистоты, 4.26 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение 2 ч с обратным холодильником и перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 1.37 г (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=417$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 257.

трет-Бутил-(5S)-2-[(1RS)-1-(4-метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 2 изомера)



Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 836 мкмоль) в ацетонитриле (5.5 мл). Затем добавили карбонат цезия (681 мг, 2.09 ммоль) и 1-[(1RS)-1-хлорэтил]-4-метилбензол (142 мг, 919 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 69.8 мг (23% теор.



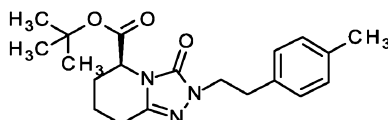
вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=302$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 258.

трет-Бутил-(5S)-2-[2-(4-метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



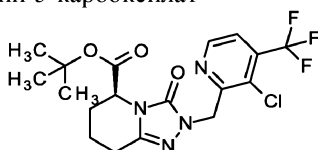
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (250 мг, 1.04 ммоль) в ацетонитриле (8.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (851 мг, 2.61 ммоль) и 1-(2-бромэтил)-4-метилбензол (180 мкл, 1.1 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 238 мг (64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=302$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 259.

трет-Бутил-(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат

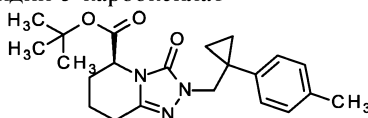


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (991 мг, 4.14 ммоль) в ацетонитриле (19 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.48 г, 4.55 ммоль) и 3-хлор-2-(хлорметил)-4-(трифторметил)пиридин (1.00 г, 4.35 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи с обратным холодильником подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 794 мг (42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.28$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M-t\text{Bu}+H]^+$ .

Промежуточное соединение 260.

трет-Бутил-(5S)-2-{[1-(4-метилфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



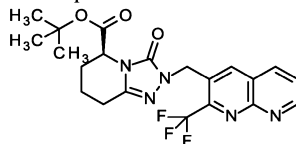
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (120 мг, 500 мкмоль) в ацетонитриле (3.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (408 мг, 1.25 ммоль) и 1-[1-(бромметил)циклопропил]-4-метилбензол (124 мг, 550 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 167 мг (90% чистоты, 78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=2.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=384$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 261.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



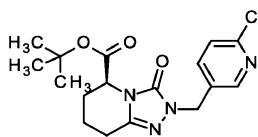
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (208 мг, 868 мкмоль) в ацетонитриле (20 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.13 г, 3.47 ммоль) и 3-(хлорметил)-2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин (278 мг, 1.13 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение 48 ч при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 146 мг (38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=450$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 262.

трет-Бутил-(5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

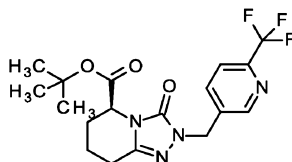


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (552 мг, 2.31 ммоль) в ацетонитриле (11 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.13 г, 3.46 ммоль) и 5-(бромметил)-2-хлорпиридин (500 мг, 2.42 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 509 мг (93% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=1.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=365$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 263.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



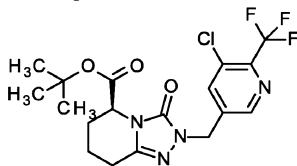
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (1.00 г, 4.18 ммоль) в ацетонитриле (21 мл). Затем добавили карбонат цезия (2.04 г, 6.27 ммоль) и 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиридин (858 мг, 4.39 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 1.71 г (100% теор. вых.) указанного в заголовке

соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=399$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 264.

трет-Бутил-(5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

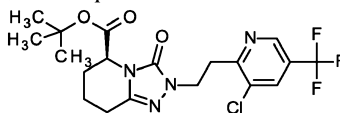


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (163 мг, 682 мкмоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (555 мг, 1.70 ммоль) и 3-хлор-5-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиридин (549 мг, 30% чистоты, 716 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 156 мг (72% чистоты, 38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M-tBu+H]^+$ .

Промежуточное соединение 265.

трет-Бутил-(5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



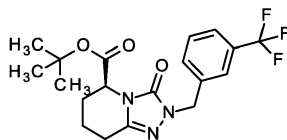
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (95.0 мг, 397 мкмоль) в ацетонитриле (3.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (323 мг, 992 мкмоль) и 3-хлор-2-(2-хлорэтил)-5-(трифторметил)пиридин (113 мг, 94% чистоты, 437 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 74.5 мг (42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.36$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 266.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



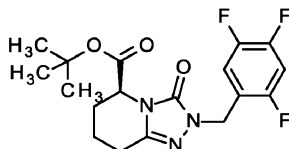
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (400 мг, 1.67 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (817 мг, 2.51 ммоль) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (420 мг, 1.76 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 581 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 267.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



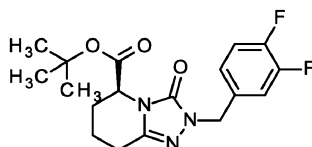
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (400 мг, 1.67 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (572 мг, 1.76 ммоль) и 1-(хлорметил)-2,4,5-трифторбензол (317 мг, 1.76 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 523 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f$ =1.87 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =328  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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 (0.62), 4.442 (0.62), 4.864 (2.33).

Промежуточное соединение 268.

трет-бутил-(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат

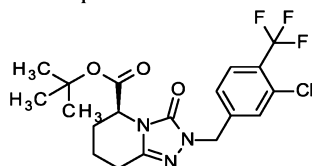


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (500 мг, 2.09 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.70 г, 5.22 ммоль) и 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (454 мг, 2.19 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 900 мг (78% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f$ =0.83 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =310  $[M-tBu+H]^+$ .

Промежуточное соединение 269.

трет-Бутил-(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



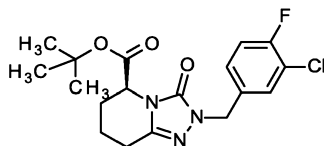
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (400 мг, 1.67 ммоль) в ацетонитриле (8.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.36 г, 4.18 ммоль) и 2-хлор-4-(хлорметил)-1-(трифторметил)бензол (402 мг, 1.76 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 190 мг (26% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f$ =2.12 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =454  $[M+Na]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 270.

трет-Бутил-(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

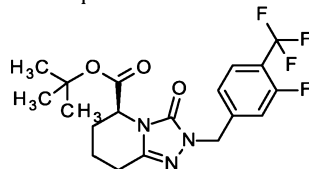


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (500 мг, 2.09 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.70 г, 5.22 ммоль) и 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензол (490 мг, 2.19 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 600 мг (75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=382$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 271.

трет-Бутил-(5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

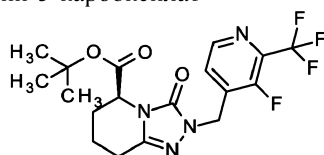


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (500 мг, 2.09 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.70 г, 5.22 ммоль) и 4-(хлорметил)-2-фтор-1-(трифторметил)бензол (466 мг, 2.19 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение 72 ч при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 707 мг (91% чистоты, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=360$   $[M-tBu+H]^+$ .

Промежуточное соединение 272.

трет-Бутил-(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



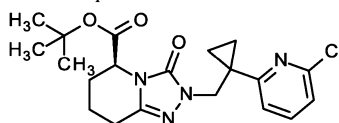
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (371 мг, 1.55 ммоль) в ацетонитриле (7.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.11 г, 3.41 ммоль) и 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин (348 мг, 1.63 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 420 мг (65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=417$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 273.

трет-Бутил-(5S)-2--{[1-(6-хлорпиридин-2-ил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



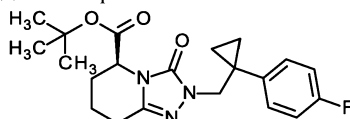
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат 129 мг, 541 мкмоль) в ацетонитриле (3.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (441 мг, 1.35 ммоль) и 2-[1-(бромметил)циклопропил]-6-хлорпиридин (140 мг, 568 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 224 мг (96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.94 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =405  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 274.

трет-Бутил-(5S)-2--{[1-(4-фторфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

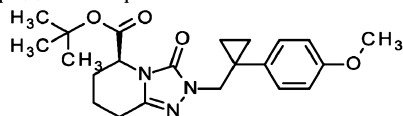


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (344 мг, 1.44 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.17 г, 3.59 ммоль) и 1-[1-(бромметил)циклопропил]-4-фторбензол (346 мг, 1.51 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 557 мг (100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =2.04 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =388  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 275.

трет-Бутил-(5S)-2--{[1-(4-метоксифенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



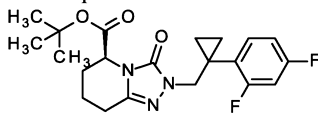
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (172 мг, 717 мкмоль) в ацетонитриле (4.8 мл). Затем добавили карбонат цезия (584 мг, 1.79 ммоль) и 1-[1-(бромметил)циклопропил]-4-метоксифенол (190 мг, 789 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 222 мг (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.95 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =344  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 276.

трет-Бутил-(5S)-2-([1-(2,4-дифторфенил)циклопропил]метил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



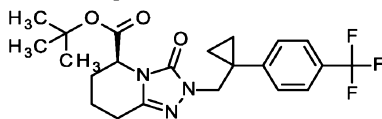
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (313 мг, 1.31 ммоль) в ацетонитриле (8.7 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.06 г, 3.27 ммоль) и 1-[1-(бромметил)циклопропил]-2,4-дифторбензол (355 мг, 1.44 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение 72 ч при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 256 мг (48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =1.38 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =350 [M-tBu]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 277.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-([1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил]метил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

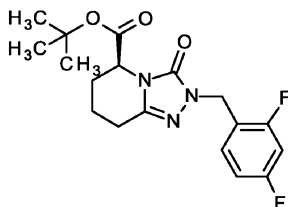


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (80.4 мг, 336 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (274 мг, 840 мкмоль) и 1-[1-(бромметил)циклопропил]-4-(трифторметил)бензол (110 мг, 94% чистоты, 370 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 113 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =1.47 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =382 [M-tBu]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 278.

трет-Бутил-(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

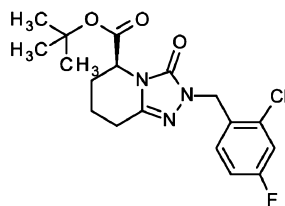


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (8.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.02 г, 3.13 ммоль) и 1-(хлорметил)-2,4-дифторбензол (214 мг, 1.32 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 423 мг (92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.81 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =366 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 279.

трет-Бутил-(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

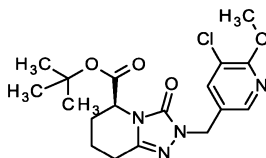


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (250 мг, 1.04 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (851 мг, 2.61 ммоль) и 1-(бромметил)-2-хлор-4-фторбензол (245 мг, 1.10 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 370 мг (88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=326$   $[M-tBu+H]^+$ .

Промежуточное соединение 280.

трет-Бутил-(5S)-2-[(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

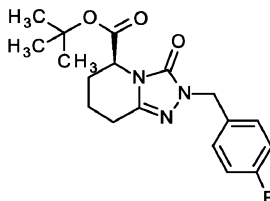


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (664 мг, 2.78 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.36 г, 4.17 ммоль) и 3-хлор-5-(хлорметил)-2-метоксипиридин (560 мг, 2.92 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 718 мг (90% чистоты, 59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=395$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 281.

трет-Бутил-(5S)-2-(4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (250 мг, 1.04 ммоль) в ацетонитриле (6.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (851 мг, 2.61 ммоль) и 1-(бромметил)-4-фторбензол (207 мг, 1.10 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 299 мг (82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

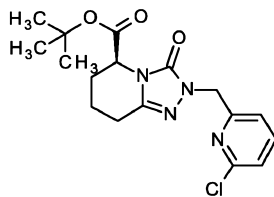
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=348$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).



Промежуточное соединение 282.

трет-Бутил-(5S)-2-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



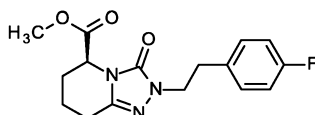
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (266 мг, 1.11 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (904 мг, 2.77 ммоль) и 2-хлор-6-(хлорметил)пиридин (189 мг, 1.17 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 372 мг (92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=365$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 283.

Метил-(5S)-2-[2-(4-фторфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



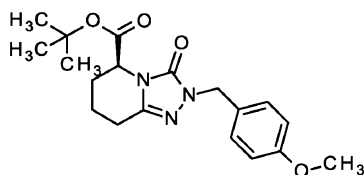
Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (224 мг, 1.13 ммоль) в ацетонитриле (8.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (923 мг, 2.83 ммоль) и 1-(2-хлорэтил)-4-фторбензол (189 мг, 1.19 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 221 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=320$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 284.

трет-Бутил-(5S)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



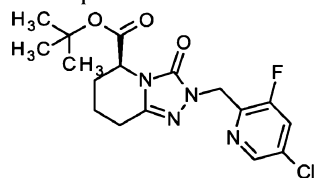
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (100 мг, 418 мкмоль) в ацетонитриле (4.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (272 мг, 836 мкмоль) и 1-(бромметил)-4-метоксибензол (88.2 мг, 439 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания

вания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 129 мг (90% чистоты, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=304$   $[M-tBu+H]^+$ .

Промежуточное соединение 285.

трет-бутил-(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

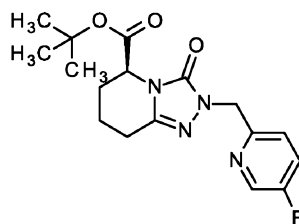


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (12 мл, 230 ммоль). Затем добавили карбонат цезия (817 мг, 2.51 ммоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)-3-фторпиридин (237 мг, 1.32 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 465 мг (95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=383$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 286.

трет-Бутил-(5S)-2-[(5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



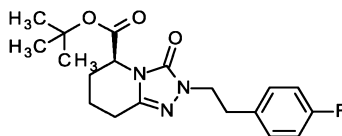
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (275 мг, 1.15 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (936 мг, 2.87 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-фторпиридингидрохлорид (220 мг, 1.21 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение 72 ч при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 345 мг (83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.45$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=349$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 287.

трет-Бутил-(5S)-2-[2-(4-фторфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (250 мг, 1.04 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (851 мг, 2.61 ммоль) и 1-(2-бромэтил)-4-фторбензол (223 мг, 1.10 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органиче-

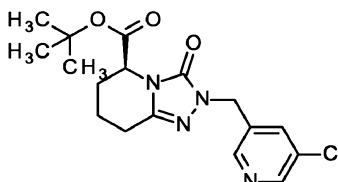
скую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 340 мг (83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=362$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 288.

трет-Бутил-(5S)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

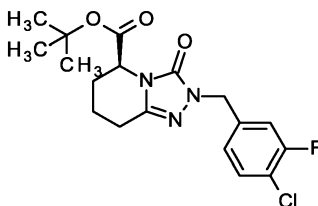


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.02 г, 3.13 ммоль) и 3-хлор-5-(хлорметил)пиридин (213 мг, 1.32 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре снова подвергли взаимодействию с 3-хлор-5-(хлорметил)пиридином (213 мг, 1.32 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при 60°C. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 450 мг (98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=365$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 289.

трет-Бутил-(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

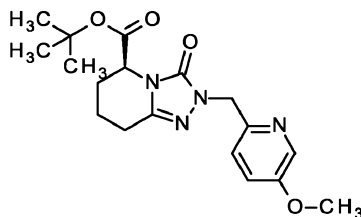


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (449 мг, 1.38 ммоль) и 4-(бромметил)-1-хлор-2-фторбензол (294 мг, 1.32 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 363 мг (76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 8):  $R_t=3.17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=382$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 290.

трет-Бутил-(5S)-2-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



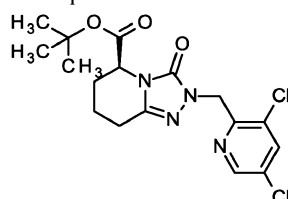
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 836 мкмоль) в ацетонитриле (1.3 мл). Затем добавили карбонат цезия (545 мг, 1.67 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метоксипиридин (138 мг, 878 мкмоль). Реакционную смесь после перемешива-

ния в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 196 мг (64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=361$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 291.

трет-Бутил-(5S)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

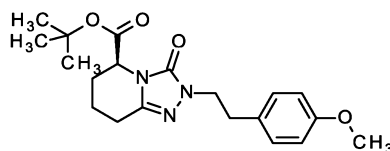


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (449 мг, 1.38 ммоль) и 3,5-дихлор-2-(хлорметил)пиридин (271 мг, 1.38 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 260 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=399$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 292.

трет-Бутил-(5S)-2-[2-(4-метоксифенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



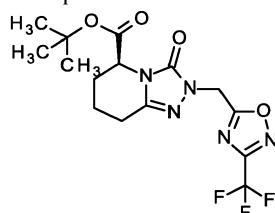
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (250 мг, 1.04 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (851 мг, 2.61 ммоль) и 1-(2-бромэтил)-4-метоксибензол (170 мкл, 1.1 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 369 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=374$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 293.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[3-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат



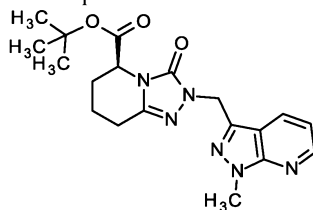
трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1.25 ммоль) растворили в ацетонитриле (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию

с карбонатом цезия (1.02 г, 3.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и 1 час при 50°C. Снова добавили 5-(хлорметил)-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол (258 мг, 95% чистоты, 1.32 ммоль) и перемешивали 5 ч при 50°C и в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили 5-(хлорметил)-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол (94 мг, 95% чистоты, 0.48 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 50°C. Снова добавили 5-(хлорметил)-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол (94 мг, 95% чистоты, 0.48 ммоль) и перемешивали 5 ч при 50°C. Растворитель удалили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 322 мг (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=334$   $[M-tBu]^+$ .

Промежуточное соединение 294.

трет-Бутил-(5S)-2-[(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



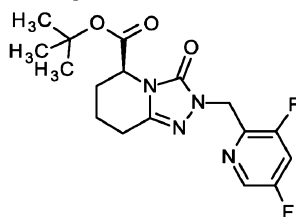
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (199 мг, 833 мкмоль) в ацетонитриле (7.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (815 мг, 2.50 ммоль) и 3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (167 мг, 917 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 203 мг (88% чистоты, 56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=385$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 295.

трет-Бутил-(5S)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



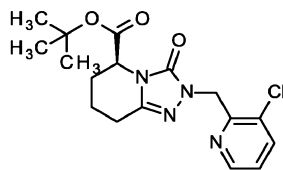
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (258 мг, 1.08 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (879 мг, 2.70 ммоль) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридин (218 мг, 89% чистоты, 1.19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, 8 ч при 50°C и в течение ночи при комнатной температуре и затем подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 90.1 мг (22% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=312$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 296.

трет-бутил-(5S)-2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

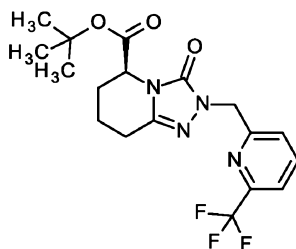


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (352 мг, 1.47 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.20 г, 3.68 ммоль) и 3-хлор-2-(хлорметил)пиридин (262 мг, 1.62 ммоль). Реакционную смесь в течение 4 ч при комнатной температуре, 4 ч при 50°C и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 269 мг (88% чистоты, 44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=311$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 297.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

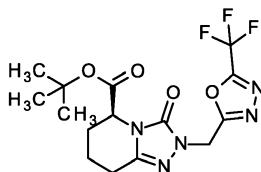


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (176 мг, 737 мкмоль) в ацетонитриле (5.0 мл, 95 ммоль). Затем добавили карбонат цезия (601 мг, 1.84 ммоль) и 2-(хлорметил)-6-(трифторметил)пиридин (159 мг, 811 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 256 мг (88% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=399$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 298.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

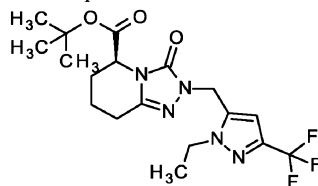


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (817 мг, 2.51 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол (257 мг, 1.38 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 735 мг (66% чистоты, 99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=334$   $[M-tBu+H]^+$ .

Промежуточное соединение 299.

трет-Бутил-(5S)-2-{{1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат

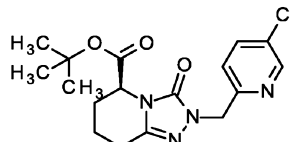


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (174 мг, 725 мкмоль) в ацетонитриле (3.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (473 мг, 1.45 ммоль) и 5-(хлорметил)-1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (170 мг, 798 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 283 мг (89% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =1.30 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =360  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 300.

трет-Бутил-(5S)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат

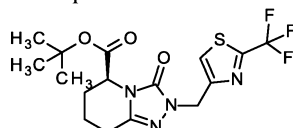


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (817 мг, 2.51 ммоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)пиридин (223 мг, 1.38 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 450 мг (98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.61 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =365  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 301.

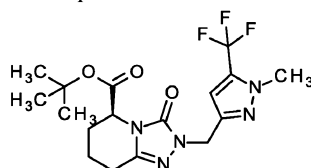
трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{{2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 1.25 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (817 мг, 2.51 ммоль) и 4-(хлорметил)-2-(трифторметил)-1,3-тиазол (276 мг, 96% чистоты, 1.32 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 500 мг (98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 302.

трет-Бутил-(5S)-2-{{1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



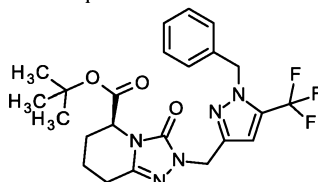
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (234 мг, 978 мкмоль) в ацетонитриле (5.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (638 мг, 1.96 ммоль) и 3-(хлорметил)-1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол (204 мг, 1.03 ммоль). Реакционную смесь

после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 91.0 мг (23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=402$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 303.

трет-Бутил-(5S)-2-{[1-бензил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат

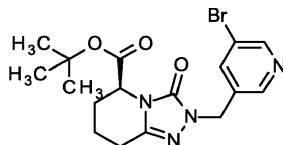


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (548 мг, 2.29 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.49 г, 4.58 ммоль) и 1-бензил-3-(хлорметил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол (728 мг, 95% чистоты, 2.52 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 781 мг (76% чистоты, 54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=2.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=478$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 304.

трет-Бутил-(5S)-2-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



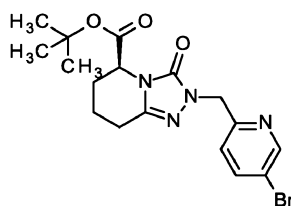
Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (396 мг, 1.66 ммоль) в ацетонитриле (6.6 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.08 г, 3.31 ммоль) и 3-бром-5-(хлорметил)пиридин (376 мг, 1.82 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 146 мг (22% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=409$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 305.

трет-Бутил-(5S)-2-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат



Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (309 мг, 1.29 ммоль) в дихлорметане (7.3 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.05 г, 3.23 ммоль) и 5-бром-2-(хлорметил)пиридин (347 мг, 1.68 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания

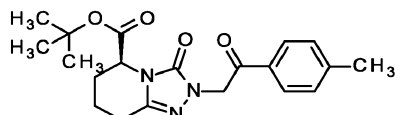


в течение 5 ч при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 580 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=409$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 306.

трет-Бутил-(5S)-2-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат

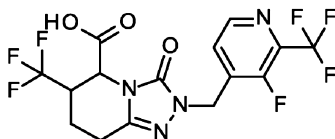


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (645 мг, 2.70 ммоль) в ацетонитриле (17 мл). Затем добавили карбонат цезия (2.20 г, 6.74 ммоль) и 2-хлор-1-(4-метилфенил)этанон (500 мг, 2.97 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 605 мг (60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=316$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 307.

(5RS,6RS)-2-{[3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

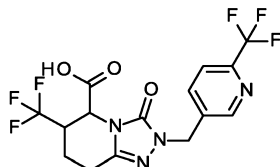


Предоставили этил-(5RS,6RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (231 мг, 506 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и добавили гидроксид лития (48.5 мг, 2.02 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 193 мг (89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.38$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=429$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 308.

(5RS,6RS)-3-Оксо-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



Предоставили этил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (131 мг, 299 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и добавили гидроксид лития (28.6 мг, 1.20 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 109 мг (89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

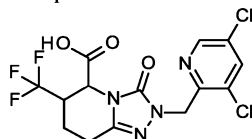
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=411$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 309.

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



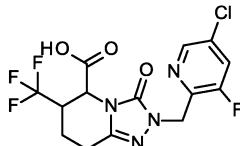
Предоставили этил-(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (235 мг, 535 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и подмешали гидроксид лития (51.3 мг, 2.14 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 218 мг (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=411$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 310.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

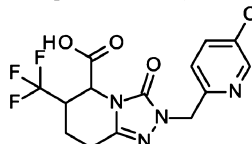


Предоставили этил-(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (235 мг, 556 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и добавили гидроксид лития (53.2 мг, 2.22 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 202 мг (92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=395$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 311.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

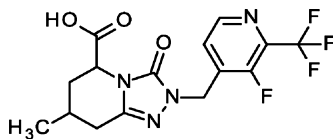


Предоставили этил-(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (150 мг, 371 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и добавили гидроксид лития (35.5 мг, 1.48 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 139 мг (100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 312.

(5RS,7RS)-2- $\{[3$ -Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



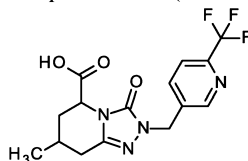
трет-Бутил-(5RS,7RS)-2- $\{[3$ -фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (375 мг, 870 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.3 мл, 17 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 422 мг (90% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=375$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 313.

(5RS,7RS)-7-Метил-3-оксо-2- $\{[6$ -(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



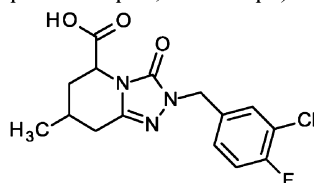
трет-Бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2- $\{[6$ -(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (274 мг, 664 мкмоль) растворили в дихлорметане (8.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.0 мл, 13 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 438 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.66$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 314.

(5RS,7RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



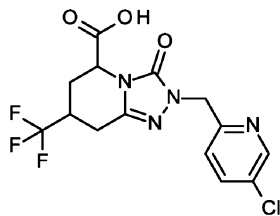
трет-Бутил-(5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (327 мг, 827 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.3 мл, 17 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение

ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 465 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =1.06 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =340  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 315.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



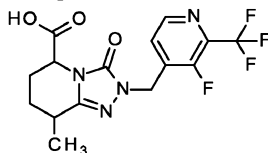
Этил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (248 мг, 612 мкмоль) в ТГФ (8.0 мл) растворили и добавили метанолат натрия (367 мг, 21 мас.%, 1.13 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь, после перемешивания в течение 20 минут при 0°C и в течение ночи при комнатной температуре, подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 206 мг (89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.15 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =377  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 316.

(5RS,8RS)-2-{[3-фтор-2-(Трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

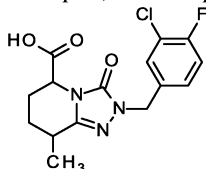


трет-Бутил-(5RS,8RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (546 мг, 1.27 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.0 мл, 25 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 474 мг (94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.29 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =375  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 317.

(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

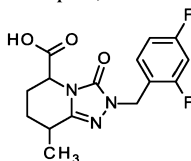


трет-Бутил-(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (450 мг, 1.14 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.8 мл, 23 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 470 мг (79% чистоты, 96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.41 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =340  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 318.

(5RS,8RS)-2-(2,4-Дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

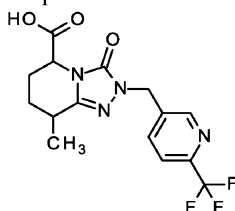


трет-Бутил-(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (400 мг, 1.05 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.6 мл, 21 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 578 мг (87% чистоты, 148% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=324$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 319.

(5RS,8RS)-8-Метил-3-оксо-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



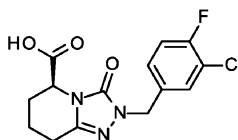
трет-Бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (854 мг, 2.07 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (10 мл, 130 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Осадок подвергли взаимодействию с водой и дихлорметаном. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 727 мг (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 320.

(5S)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

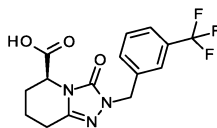


Предоставили метил-(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (58.5 мг, 172 мкмоль) в ТГФ (570 мкл) и добавили гидроксид лития (20.6 мг, 861 мкмоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 55.0 мг (98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=326$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 321.

(5S)-3-Оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

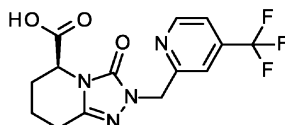


Метил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (336 мг, 947 мкмоль) в ТГФ (10 мл) растворили и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (113 мг, 4.73 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 218 мг (67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=342$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 322.

(5S)-3-Оксо-2-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

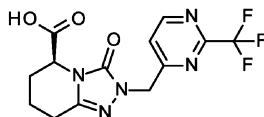


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (275 мг, 770 мкмоль) в ТГФ (10 мл) и добавили гидроксид лития (92.2 мг, 3.85 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 247 мг (94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 323.

(5S)-3-Оксо-2-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

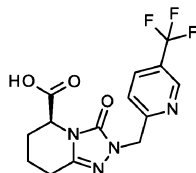


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (49.5 мг, 139 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и добавили гидроксид лития (16.6 мг, 693 мкмоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 45.0 мг (95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=344$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 324.

(5S)-3-Оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

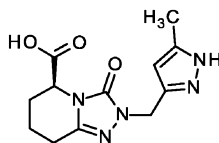


Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (175 мг, 491 мкмоль) в ТГФ (7.0 мл) и добавили гидроксид лития (58.8 мг, 2.46 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 156 мг (93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 325.

(5S)-2-[(5-Метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

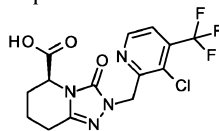


Предоставили метил-(5RS)-2-[(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (60.0 мг, 206 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и добавили гидроксид лития (24.7 мг, 1.03 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 38.0 мг (67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=278$  [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 326.

(5S)-2-{[3-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

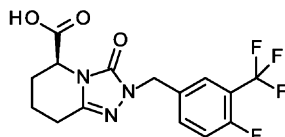


Предоставили метил-(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (137 мг, 351 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и добавили гидроксид лития (42.0 мг, 1.75 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение 72 ч при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 107 мг (81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$  [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 327.

(5S)-2-[4-Фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

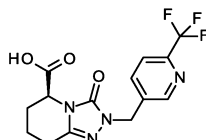


Предоставили метил-(5S)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (370 мг, 991 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и добавили гидроксид лития (119 мг, 4.96 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 133 мг (37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=360$  [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 328.

(5S)-3-Оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (442 мг, 75% чистоты, 930 мкмоль) в ТГФ (2.7 мл) и добавили гидроксид лития (111 мг, 4.65 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение 72 ч при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 316 мг (90% теор. вых.) указанного в заголовке

соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

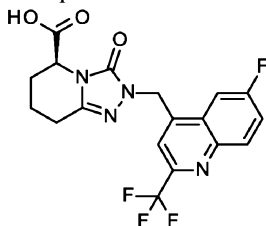
Альтернативный синтез.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (411 мг, 1.03 ммоль) растворили в дихлорметане (5.0 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.6 мл, 21 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 798 мг (90% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 329.

(5S)-2-{[6-Фтор-2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

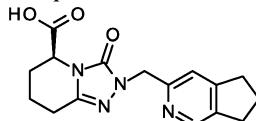


Предоставили метил-(5S)-2-{[6-фтор-2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (59.0 мг, 139 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и добавили гидроксид лития (16.6 мг, 695 мкмоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение 72 ч при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 44.0 мг (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=411$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 330.

(5S)-2-(6,7-Дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-3-илметил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



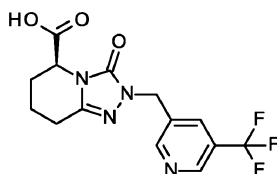
Предоставили метил-(5S)-2-(6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-3-илметил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (109 мг, 90% чистоты, 299 мкмоль) в ТГФ (4.0 мл) и добавили гидроксид лития (35.8 мг, 1.50 ммоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 72.0 мг (43% чистоты, 33% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=315$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 331.

(5S)-3-Оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (40.9 мг, 115 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл, 37 ммоль) и добавили гидроксид лития (13.7 мг, 574 мкмоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре сгустили в вакууме и затем подвергли взаимодействию с водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 35.4 мг (90% теор. вых.) указанного в заголовке

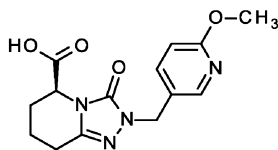


соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 332.

(5S)-2-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

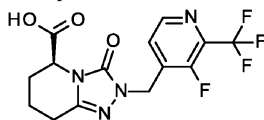


трет-Бутил-(5S)-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (761 мг, 2.11 ммоль) растворили в дихлорметане (30 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (3.3 мл, 42 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 1.97 г (97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=305$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 333.

(5S)-2-{[3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

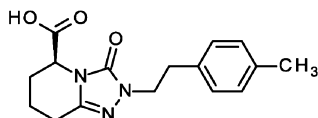


трет-Бутил-(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (1.37 г, 3.29 ммоль) растворили в дихлорметане (25 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (5.1 мл, 66 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 2.07 г (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=361$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 334.

(5S)-2-[2-(4-Метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



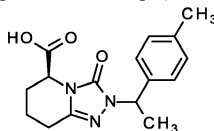
трет-Бутил-(5S)-2-[2-(4-метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (238 мг, 665 мкмоль) растворили в дихлорметане (6.7 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (800 мкл, 10 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 325 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=302$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 335.

(5S)-2-[(1R)-1-(4-Метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров, 2 изомера)



трет-Бутил-(5S)-2-[(1R)-1-(4-метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (69.8 мг, 195 мкмоль) растворили в дихлорметане (2.5 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (300 мкл, 3.9 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 73.1 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

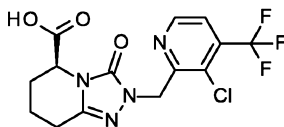
LC-MS (метод 1):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESIneg):  $m/z=300$   $[M-H]^-$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 336.

(5S)-2-{[3-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

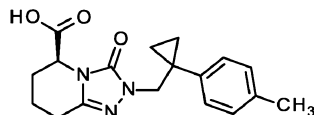


трет-Бутил-(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (794 мг, 94% чистоты, 1.72 ммоль) растворили в дихлорметане (28 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.7 мл, 34 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 800 мг (78% чистоты, 96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 337.

(5S)-2-{[1-(4-Метилфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



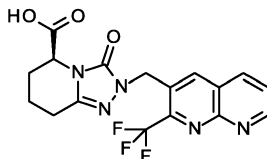
трет-Бутил-(5S)-2-{[1-(4-метилфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (167 мг, 436 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (670 мкл, 8.7 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 228 мг (83% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=328$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 338.

(5S)-3-Оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



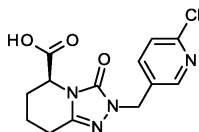
трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (146 мг, 326 мкмоль) растворили в дихлорметане (7.0 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (500 мкл, 6.5 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, снова добавили трифторуксусную кислоту (500 мкл, 6.5 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель затем удалили в вакууме. Получили 252 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=394$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 339.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



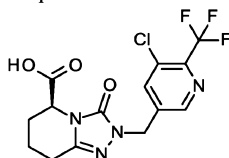
трет-Бутил-(5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (509 мг, 93% чистоты, 1.30 ммоль) растворили в дихлорметане (20 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.0 мл, 26 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 850 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=309$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 340.

(5S)-2-{[5-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

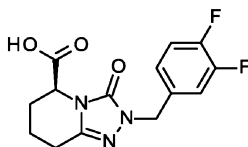


трет-Бутил-(5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (156 мг, 360 мкмоль) растворили в дихлорметане (3.0 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (560 мкл, 7.2 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 156 мг (66% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 341.

(5S)-2-(3,4-Дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

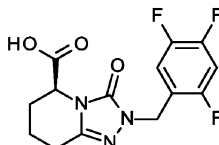


трет-Бутил-(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (900 мг, 78% чистоты, 1.92 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (3.0 мл, 38 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 590 мг (92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=310$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 342.

(5S)-3-Оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



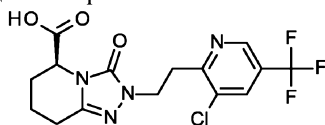
трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (523 мг, 1.36 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.1 мл, 27 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 774 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=328$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 343.

(5S)-2-{2-[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



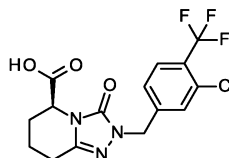
трет-Бутил-(5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (120 мг, 269 мкмоль) растворили в дихлорметане (4.0 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (410 мкл, 5.4 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, снова добавили трифторуксусную кислоту (300 мкл, 3.9 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Растворитель затем удалили в вакууме. Получили 153 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 344.

(5S)-2-[3-Хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



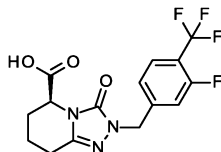
трет-Бутил-(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (523 мг, 1.21 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.9 мл, 24 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 175 мг (37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=376$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 345.

(5S)-2-[3-Фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

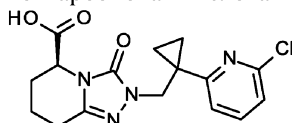


трет-Бутил-(5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (707 мг, 1.70 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.6 мл, 34 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 611 мг (96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=360$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 346.

(5S)-2-[1-(6-Хлорпиридин-2-ил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



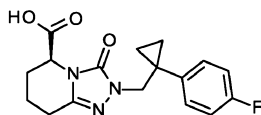
трет-Бутил-(5S)-2-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (224 мг, 554 мкмоль) растворили в дихлорметане (3.0 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (850 мкл, 11 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 330 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=349$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 347.

(5S)-2-[1-(4-Фторфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

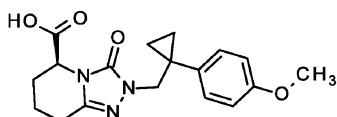


трет-Бутил-(5S)-2-[1-(4-фторфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (557 мг, 1.44 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.2 мл, 29 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 743 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=332$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 348.

(5S)-2-[1-(4-Метоксифенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



трет-Бутил-(5S)-2-[1-(4-метоксифенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (222 мг, 555 мкмоль) растворили в дихлорметане (3.0 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (850 мкл, 11 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 373 мг (70% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

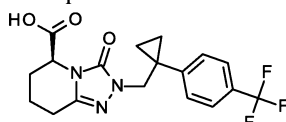
LC-MS (метод 1):  $R_f=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=344$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 349.

(5S)-3-Оксо-2-({1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



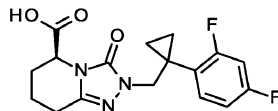
трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-({1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (113 мг, 258 мкмоль) растворили в дихлорметане (1.5 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (400 мкл, 5.2 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 115 мг (88% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =1.14 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =382 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 350.

(5S)-2-({1-(2,4-Дифторфенил)циклопропил}метил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

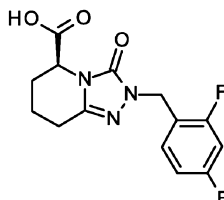


трет-Бутил-(5S)-2-({1-(2,4-дифторфенил)циклопропил}метил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (256 мг, 630 мкмоль) растворили в дихлорметане (3.7 мл) и при 0°C подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (970 мкл, 13 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 391 мг (81% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =1.01 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =350 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 351.

(5S)-2-(2,4-Дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



трет-Бутил-(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (443 мг, 1.21 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.9 мл, 24 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 530 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

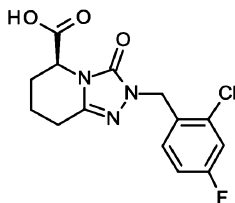
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.10 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =310 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 352.

(5S)-2-(2-Хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



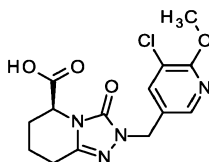
трет-Бутил-(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (371 мг, 970 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.5 мл, 19 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 580 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.19 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =326  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 353.

(5S)-2-[(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

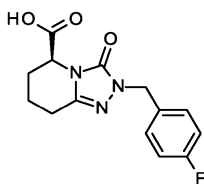


трет-Бутил-(5S)-2-[(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (718 мг, 1.82 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.8 мл, 36 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 781 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.12 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =339  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 354.

(5S)-2-(4-Фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

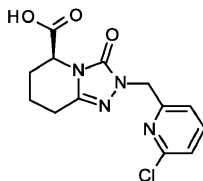


трет-Бутил-(5S)-2-(4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (299 мг, 862 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.3 мл, 17 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 397 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=292$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 355.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

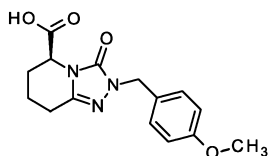


трет-Бутил-(5S)-2-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (372 мг, 1.02 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.6 мл, 20 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 554 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=309$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 356.

(5S)-2-(4-Метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

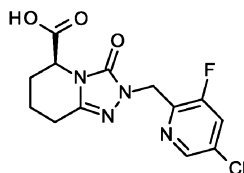


трет-Бутил-(5S)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (129 мг, 359 мкмоль) растворили в дихлорметане (3.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (550 мкл, 7.2 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 258 мг (50% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=304$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 357.

(5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

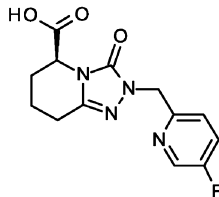


трет-Бутил-(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (465 мг, 1.21 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.9 мл, 24 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, снова добавили трифторуксусную кислоту (0.19 мл, 2.4 ммоль) и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Растворитель затем удалили в вакууме. Получили 813 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=327$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 358.

(5S)-2-[(5-Фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



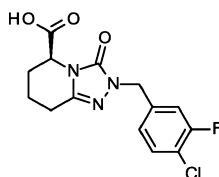
трет-Бутил-(5S)-2-[(5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (345 мг, 989 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.5 мл, 20 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 549 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.



LC-MS (метод 4):  $R_t=0.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=293$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 359.

(5S)-2-(4-Хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

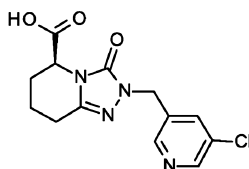


трет-Бутил-(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (363 мг, 951 мкмоль) растворили в дихлорметане (8.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.5 мл, 19 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 454 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=326$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 360.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

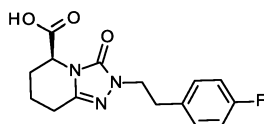


трет-Бутил-(5S)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (450 мг, 1.23 ммоль) растворили в дихлорметане (12 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.9 мл, 25 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 380 мг (100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.5$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=309$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 361.

(5S)-2-[2-(4-Фторфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

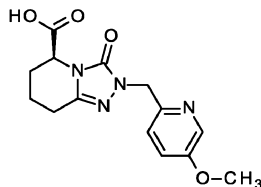


трет-Бутил-(5S)-2-[2-(4-фторфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (340 мг, 941 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.4 мл, 19 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 484 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=306$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 362.

(5S)-2-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

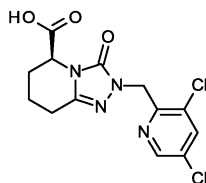


трет-Бутил-(5S)-2-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (196 мг, 544 мкмоль) растворили в дихлорметане и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (420 мкл, 5.5 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, снова добавили трифторуксусную кислоту (840 мкл, 11 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч. Растворитель затем удалили в вакууме. Получили 302 мг (> 100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=305$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 363.

(5S)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



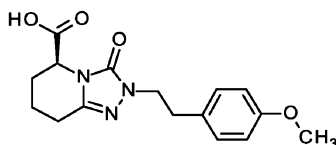
трет-Бутил-(5S)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (563 мг, 1.41 ммоль) растворили в дихлорметане (29 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.2 мл, 28 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 823 мг (72% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 364.

(5S)-2-[2-(4-Метоксифенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

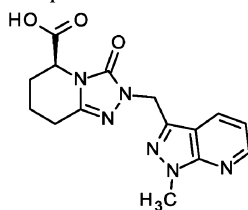


трет-Бутил-(5S)-2-[2-(4-метоксифенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (369 мг, 987 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.5 мл, 20 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 489 мг (85% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=318$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 365.

(5S)-2-[(1-Метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

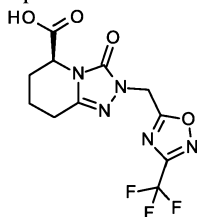


трет-Бутил-(5S)-2-[(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (203 мг, 88% чистоты, 465 мкмоль) растворили в дихлорметане (5.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (720 мкл, 9.3 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 284 мг (89% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=329$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 366.

(5S)-3-Оксо-2-{{3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

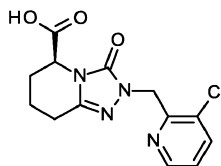


трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{{3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (322 мг, 826 мкмоль) в дихлорметане (7.0 мл) растворили и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.3 мл, 17 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 344 мг (82% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=334$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 367.

(5S)-2-[(3-Хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



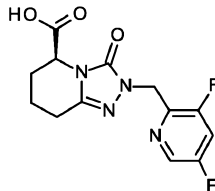
трет-Бутил-(5S)-2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (268 мг, 735 мкмоль) растворили в дихлорметане (6.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.1 мл, 15 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 409 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=309$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 368.

(5S)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

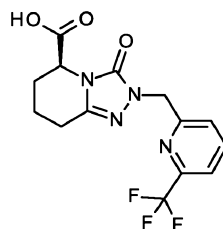


трет-Бутил-(5S)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (90.1 мг, 246 мкмоль) растворили в дихлорметане (2.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (380 мкл, 4.9 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 103 мг (90% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=311$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 369.

(5S)-3-Оксо-2-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



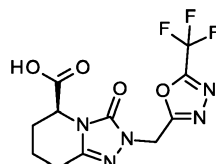
трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (256 мг, 89% чистоты, 571 мкмоль) растворили в дихлорметане (5.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (880 мкл, 11 ммоль).

Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 256 мг (85% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 370.

(5S)-3-Оксо-2-{{5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

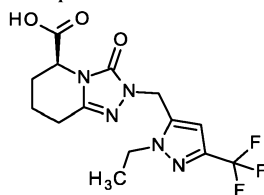


трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{{5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (735 мг, 66% чистоты, 1.25 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.9 мл, 25 ммоль). После того как реакционную смесь в течение 4 дней перемешивали при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 415 мг (80% чистоты, 80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=334$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 371.

(5S)-2-{{1-Этил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

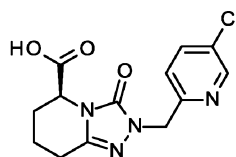


трет-Бутил-(5S)-2-{{1-этил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (283 мг, 89% чистоты, 606 мкмоль) растворили в дихлорметане (5.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (930 мкл, 12 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 400 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=360$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 372.

(5S)-2-{{(5-Хлорпиридин-2-ил)метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



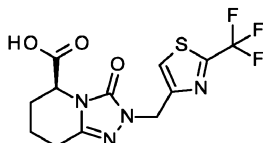
трет-Бутил-(5S)-2-{{(5-хлорпиридин-2-ил)метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (450 мг, 1.23 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.9 мл, 25 ммоль). Затем реакцион-

ную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 380 мг (66% чистоты, 66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=309$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 373.

(5S)-3-Оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

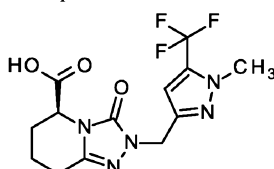


трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (500 мг, 1.24 ммоль) растворили в дихлорметане (8.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.9 мл, 25 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 430 мг (73% чистоты, 73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=349$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 374.

(5S)-2-{[1-Метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

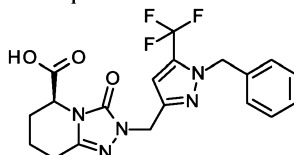


трет-Бутил-(5S)-2-{[1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (92.0 мг, 229 мкмоль) растворили в дихлорметане (2.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (350 мкл, 4.6 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 79.0 мг (чистота 70%, 100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=346$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 375.

(5S)-2-{[1-Бензил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

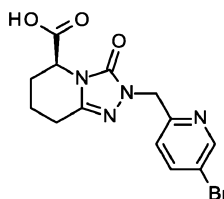


трет-Бутил-(5S)-2-{[1-бензил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (781 мг, 75% чистоты, 1.23 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (1.9 мл, 25 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре, снова добавили трифторуксусную кислоту (1.0 мл, 12.4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 2 ч при 40°C. Растворитель затем удалили в вакууме. Получили 976 мг (70% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=1.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=422$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 376.

(5S)-2-[(5-Бромпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



трет-Бутил-(5S)-2-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (580 мг, 1.42 ммоль) растворили в дихлорметане (91 мкл) и при комнатной

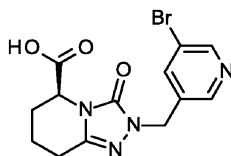
температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.2 мл, 28 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 1.01 г (> 100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=353$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 377.

(5S)-2-[(5-Бромпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



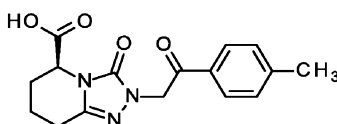
трет-Бутил-(5S)-2-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (146 мг, 357 мкмоль) растворили в дихлорметане (2.9 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (550 мкл, 7.1 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 199 мг (89% чистоты, >100% % теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=353$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 378.

(5S)-2-[2-(4-Метилфенил)-2-оксоэтил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



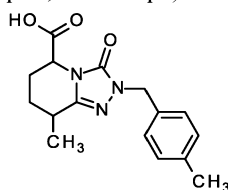
трет-Бутил-(5S)-2-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (226 мг, 99% чистоты, 603 мкмоль) в дихлорметане (9.0 мл) растворили и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (930 мкл, 12 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 190 мг (100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=316$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 379.

(5RS,8RS)-8-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



трет-Бутил-(5RS,8RS)-8-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (39.5 мг, 111 мкмоль) растворили в ди-

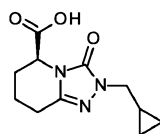
хлорметане (2.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.0 мл, 26 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Осадок подвергли взаимодействию с водой и дихлорметаном. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 27.2 мг (82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=302$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 380.

(5S)-2-(Циклопропилметил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



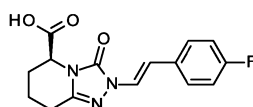
трет-Бутил-(5S)-2-(циклопропилметил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (174 мг, 593 мкмоль) растворили в дихлорметане (6.0 мл) и при охлаждении в ледяной ванне подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (3.0 мл, 39 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 231 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=238$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 381.

(5S)-2-[(E)-2-(4-Фторфенил)винил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



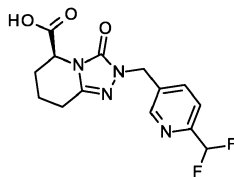
трет-Бутил-(5S)-2-[(E)-2-(4-фторфенил)винил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (150 мг, 417 мкмоль) растворили в дихлорметане (5.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (500 мкл, 6.5 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 198 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.37$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=304$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 382.

(5S)-2-{{6-(Дифторметил)пиридин-3-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

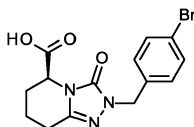


трет-Бутил-(5S)-2-{{6-(дифторметил)пиридин-3-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 86% чистоты, 452 мкмоль) растворили в дихлорметане (4.5 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (2.0 мл, 26 ммоль). После того как реакционную смесь в течение 3.5 ч перемешивали при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 615 мг (25% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=325$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 383.

(5S)-2-(4-Бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

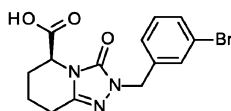


трет-Бутил-(5S)-2-(4-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (201 мг, 74% чистоты, 365 мкмоль) растворили в дихлорметане (3.7 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (500 мкл, 6.5 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 268 мг (47% чистоты, 98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=352$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 384.

(5S)-2-(3-Бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

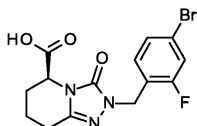


трет-Бутил-(5S)-2-(3-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (256 мг, 590 мкмоль) растворили в дихлорметане (4.5 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (500 мкл, 6.5 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 346 мг (59% чистоты, 98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=352$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 385.

(5S)-2-(4-Бром-2-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



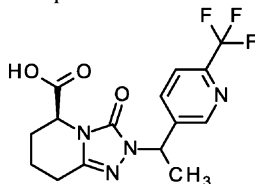
трет-Бутил-(5S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (135 мг, 317 мкмоль) растворили в дихлорметане (3.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (300 мкл, 3.9 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 174 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=370$   $[M+H]^+$ .



Промежуточное соединение 386.

(5S)-3-Оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (изомер 1)

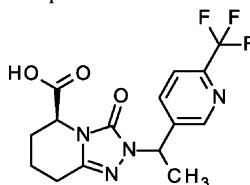


трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (изомер 1) (97.0 мг, 235 мкмоль) растворили в дихлорметане (2.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (200 мкл, 2.6 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 154 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.21 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =357  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 387.

(5S)-3-Оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (изомер 2)

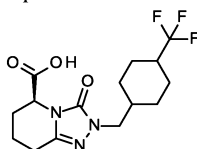


трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (изомер 2) (86.0 мг, 209 мкмоль) растворили в дихлорметане (2.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (200 мкл, 2.6 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 133 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.19 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =357  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 388.

(5S)-3-Оксо-2-{[цис/транс-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



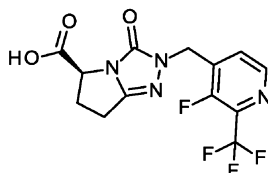
трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[цис/транс-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 2 изомера) (112 мг, 264 мкмоль) растворили в дихлорметане (5.0 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (500 мкл, 6.5 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 153 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.41 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =348  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 389.

(5S)-2-{[3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновая кислота

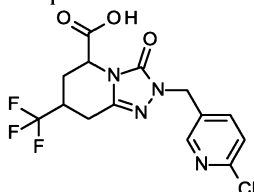


Предоставили метил-(5S)-2-{{3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (243 мг, 75% чистоты, 506 мкмоль) в ТГФ (2.5 мл) и воде (2.5 мл) и добавили гидроксид лития (60.6 мг, 2.53 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение 90 мин при комнатной температуре подвергли взаимодействию с 1N соляной кислоты. Растворитель сгустили, и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 264 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=347$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 390.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



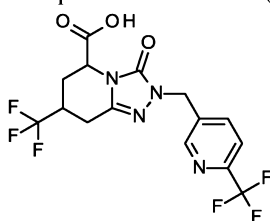
Предоставили этил-(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (500 мг, 1.24 ммоль) в ТГФ (10 мл) и при 0°C добавили метанолат натрия (850 мкл, 21% в этаноле, 2.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение ночи при комнатной температуре. Добавили воду и установили кислотную с помощью 1N водной соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 479 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 391.

(5RS,7RS)-3-Оксо-7-(трифторметил)-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



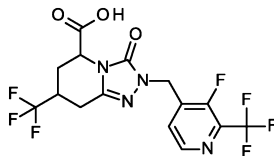
Предоставили этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (480 мг, 1.10 ммоль) в ТГФ (20 мл), и при 0°C добавили метанолат натрия (760 мкл, 21% в этаноле, 2.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C и в течение ночи при комнатной температуре. Добавили ледяную воду и с помощью 1N водной соляной кислоты установили кислотной. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 577 мг (88% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=411$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 392.

(5RS,7RS)-2-{{3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



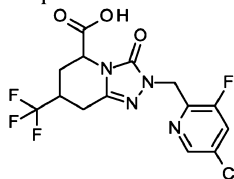
Предоставили этил-(5RS,7RS)-2-{{3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (440 мг, 964 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и воде (5.0 мл) и добавили гидроксид лития (69.3 мг, 2.89 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с 1N соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 372 мг (90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=429$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 393.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)

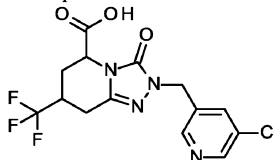


Предоставили этил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (133 мг, 315 мкмоль) в ТГФ (1.5 мл) и воде (1.5 мл) и добавили гидроксид лития (22.6 мг, 944 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с 1N соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 113 мг (91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=395$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 394.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)

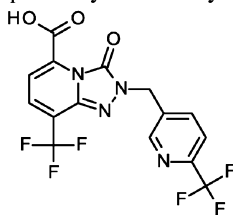


Предоставили этил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (55.0 мг, 136 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и воде (1.0 мл) и добавили гидроксид лития (9.76 мг, 408 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с 1N соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 71.7 мг (75% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 395.

3-Оксо-8-(трифторметил)-2-{{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту

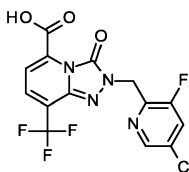


Предоставили метил-3-оксо-8-(трифторметил)-2-{{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (85.0 мг, 77% чистоты, 156 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и воде (1.0 мл) и добавили гидроксид лития (7.46 мг, 311 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с 1N соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 113 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=407$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 396.

2-{{[5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил]метил}-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту

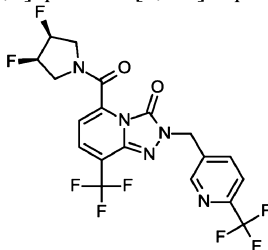


Предоставили метил-2-{{[5-хлор-3-фторпиридин-2-ил]метил}-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (86.0 мг, 212 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и воде (1.0 мл) и добавили гидроксид лития (10.2 мг, 425 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с 1N соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 85.4 мг (96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 397.

5-{{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-(трифторметил)-2-{{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили 3-оксо-8-(трифторметил)-2-{{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (110 мг, 249 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (123 мг, 324 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (220 мкл, 1.2 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-гидрохлорид (42.9 мг, 299 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель; растворитель: дихлорметан/метанол-градиент 1/0, 98/2). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 23.0 мг (87% чистоты, 16% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

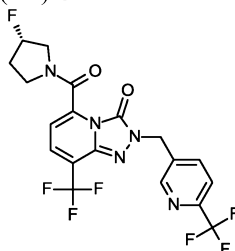
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=496$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 398.

5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он

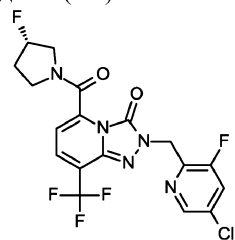


Предоставили 3-оксо-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (127 мг, 300 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (148 мг, 390 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (260 мкл, 1.5 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (45.2 мг, 360 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 167 мг (60% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=478$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 399.

2-{[5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил]метил}-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он

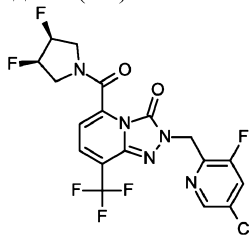


Предоставили 2-{[5-хлор-3-фторпиридин-2-ил]метил}-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (42.0 мг, 100 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (49.3 мг, 130 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (87 мкл, 500 мкмоль). После 5 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (15.1 мг, 120 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 51.2 мг (62% чистоты, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=462$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 400.

2-{[5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил]метил}-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он



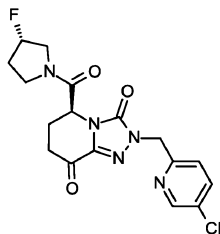
Предоставили 2-{[5-хлор-3-фторпиридин-2-ил]метил}-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (42.0 мг, 100 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (49.3 мг, 130 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (87 мкл, 500 мкмоль). После 5 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (17.2 мг, 120 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили.

Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 95.2 мг (47% чистоты, 92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=480$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 401.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион

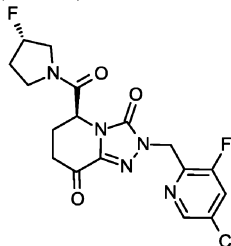


Предоставили (5S,8RS)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) (39.0 мг, 92.6 мкмоль) в дихлорметане (940 мкл) при комнатной температуре, и реакционную смесь охладил до 0°C. Затем добавили периодиан Десса-Мартина (98.2 мг, 232 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с диэтиловым эфиром и раствором тиосульфата натрия (350 мг) в насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия и перемешали. Органическую фазу разделили, и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 12.7 мг (90% чистоты, 31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=394$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 402.

(5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион

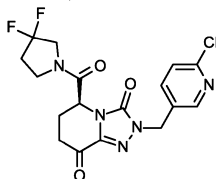


Предоставили (5S,8RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) (51.7 мг, 86% чистоты, 107 мкмоль) в дихлорметане (1.1 мл) при комнатной температуре, и реакционную смесь охладил до 0°C. Затем добавили периодиан Десса-Мартина (114 мг, 269 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с диэтиловым эфиром и раствором тиосульфата натрия (350 мг) в насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия и перемешали. Органическую фазу разделили, и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром и трижды этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 25.8 мг (75% чистоты, 46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=412$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 403.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион



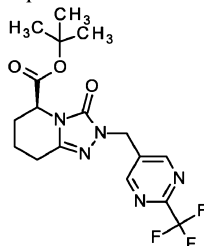
(5S,8RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) (66.9 мг, 90% чистоты, 146 мкмоль) растворили в дихлорметане (6.0 мл, 94 ммоль) и при комнатной температуре добавили оксид марганца(IV) (254 мг, 2.92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи

при комнатной температуре. Суспензию отфильтровали через целит и фильтрат сгустили в вакууме. Получили 47.3 мг (79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=412$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 404.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2- $\{[2-(\text{трифторметил})\text{пиримидин-5-ил}]\text{метил}\}$ -2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

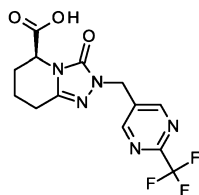


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (16.2 мг, 67.8 мкмоль) в ацетонитриле (1.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (33.2 мг, 102 мкмоль) и 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиримидин (14.0 мг, 71.2 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили этилацетат. Органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 22 мг (11% чистоты, 8% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=400$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 405.

(5S)-3-Оксо-2- $\{[2-(\text{трифторметил})\text{пиримидин-5-ил}]\text{метил}\}$ -2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту

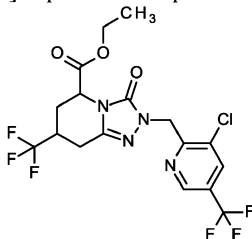


трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2- $\{[2-(\text{трифторметил})\text{пиримидин-5-ил}]\text{метил}\}$ -2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (22.0 мг, 11% чистоты, 6 мкмоль) растворили в 1,4-диоксане (200 мкл) и добавили соляную кислоту, растворенную в 1,4-диоксане (140 мкл, 4.0 М, 550 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 22 мг (11% чистоты, >100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=344$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 406.

Этил-(5RS,7RS)-2- $\{[3\text{-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}]\text{метил}\}$ -3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

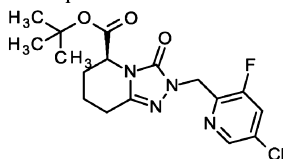


Предоставили этил-(5S,7R)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (500 мг, 1.79 ммоль) в ацетонитриле (16 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.46 г, 4.48 ммоль) и 3-хлор-2-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин (432 мг, 1.88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре и затем подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 859 мг (96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=473$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 407.

трет-Бутил-(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

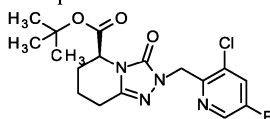


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (500 мг, 2.09 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.36 г, 4.18 ммоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)-3-фторпиридин (395 мг, 2.19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре и затем подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 793 мг (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=383$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 408.

трет-Бутил-(5S)-2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

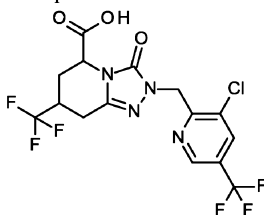


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (452 мг, 1.89 ммоль) в ацетонитриле (41 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.54 г, 4.72 ммоль) и 3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторпиридин (476 мг, 2.65 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 842 мг (78% чистоты, 91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.66$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=383$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 409.

(5RS,7RS)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

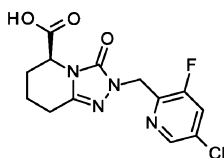


Предоставили этил-(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (859 мг, 1.82 ммоль) в ТГФ (21 мл) и добавили раствор метанолат натрия (1.09 г, 3.36 ммоль, 21 мас.%). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 846 мг (>100% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=445$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 410.

(5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота



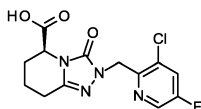


трет-Бутил-(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (793 мг, 2.07 ммоль) растворили в дихлорметане (15 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (3.2 мл, 41 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, снова добавили трифторуксусную кислоту (0.64 мл, 8.2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 1.5 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме. Получили 676 мг (89% чистоты, 89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=327$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 411.

(5S)-2-[(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

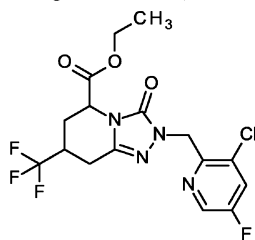


трет-Бутил-(5S)-2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (842 мг, 2.20 ммоль) растворили в дихлорметане (14.1 мл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (3.4 мл, 44 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 1.45 г (58% чистоты, 117% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=327$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 412.

Этил-(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



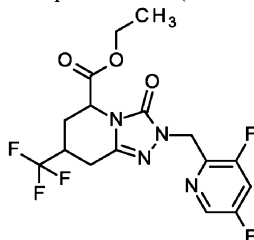
Предоставили этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (300 мг, 1.07 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (700 мг, 2.15 ммоль) и 3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторпиридингидрохлорид (254 мг, 96% чистоты, 1.13 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре снова подвергли взаимодействию с 3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторпиридингидрохлоридом (254 мг, 96% чистоты, 1.13 ммоль) и в течение ночи при 60°C перемешивали. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 348 мг (75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=423$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 413.

Этил-(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

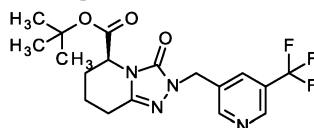


Предоставили этил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (600 мг, 2.15 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавили карбонат цезия (1.75 г, 5.37 ммоль) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридин (387 мг, 2.36 ммоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре и затем в течение ночи при 60°C перемешивали. Снова добавили 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридин (100 мг, 0.61 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C и в течение 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 734 мг (79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=407$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 414.

трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат

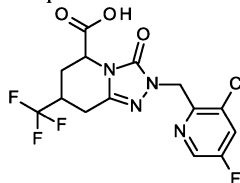


Предоставили трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (154 мг, 645 мкмоль) в ацетонитриле (14 мл). Затем добавили карбонат цезия (525 мг, 1.61 ммоль) и 3-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин (164 мг, 838 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 50°C и в течение ночи при комнатной температуре. Большую часть ацетонитрила удалили в вакууме, и осадок подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 26.4 мг (83% чистоты, 9% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=399$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 415.

(5RS,7RS)-2-[(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)

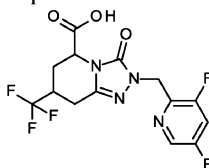


Предоставили этил-(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (348 мг, 824 мкмоль) в ТГФ (10 мл) и добавили метанолат натрия (494 мг, 21 мас.%, 1.52 ммоль, в этаноле). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 289 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=395$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 416.

(5RS,7RS)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (смесь диастереоизомеров, 4 изомера)



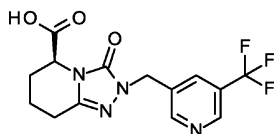
Предоставили этил-(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (734 мг, 93% чистоты, 1.69 ммоль) в ТГФ (20 мл) и добавили раствор метанолат натрия (1.01 г, 21% чистоты, 3.12 ммоль) растворенного в этаноле. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 213 мг (32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=379$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Промежуточное соединение 417.

(5S)-3-Оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота

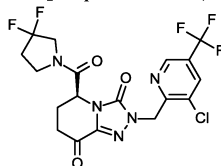


трет-Бутил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (1.13 г, 2.83 ммоль) растворили в дихлорметане (180 мкл) и при комнатной температуре подвергли взаимодействию с трифторуксусной кислотой (4.4 мл, 57 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме. Получили 980 мг (101% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 418.

(5S)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирро-лидил-1-ил)карбонил]-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион

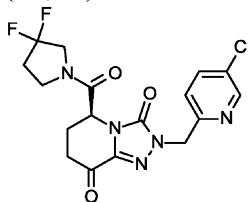


(5S,8RS)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирро-лидил-1-ил)карбонил]-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) (58.0 мг, 120 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре добавили оксид марганца(IV) (209 мг, 2.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию отфильтровали через целит и фильтрат сгустили в вакууме. Получили 49.4 мг (86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=480$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 419.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион

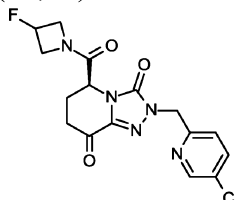


(5S,8RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) (103 мг, 85% чистоты, 211 мкмоль) растворили в дихлорметане (8.7 мл) и при комнатной температуре добавили оксид марганца(IV) (366 мг, 4.21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию отфильтровали через целит и фильтрат сгустили в вакууме. Получили 79.4 мг (88% чистоты, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=412$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 420.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион

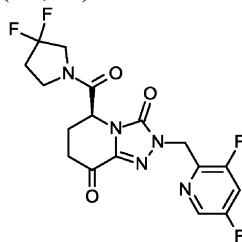


(5S,8RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) (48.1 мг, 86% чистоты, 108 мкмоль) растворили в дихлорметане (800 мкл) и при комнатной температуре добавили оксид марганца(IV) (188 мг, 2.17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию отфильтровали через целит и фильтрат сгустили в вакууме. Получили 37.1 мг (63% чистоты, 57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=380$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 421.

(5S)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион

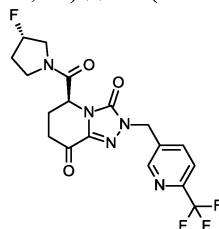


(5S,8RS)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) (112 мг, 270 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре добавили оксид марганца(IV) (469 мг, 5.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию отфильтровали через целит и фильтрат сгустили в вакууме. Получили 61.3 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=414$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 422.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион (изомер 1)



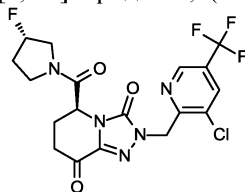
Предоставили (5S,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-гидрокси-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) (30.0 мг, 69.9 мкмоль) в дихлорметане (180 мкл) при комнатной температуре, и реакционную смесь охладили до 0°C. Затем добавили периодинан Десса-Мартина (35.6 мг, 83.8 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение 2 ч при комнатной температуре. Снова добавили периодинан Десса-Мартина (35.6 мг, 83.8 мкмоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с диэтиловым эфиром и раствором тиосульфата натрия в насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия и перемешивали до тех пор, пока две фазы стали однородными. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.60 мг (5% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.28 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =428 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Промежуточное соединение 423.

(5S)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион



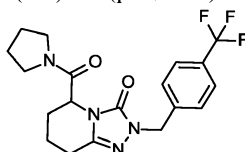
(5S,8SR)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) (93.0 мг, 201 мкмоль) растворили в дихлорметане (2.0 мл) и при комнатной температуре добавили оксид марганца(IV) (349 мг, 4.01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию отфильтровали через целит и фильтрат сгустили в вакууме. Получили 75.5 мг (82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.39 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =462 [M+H]<sup>+</sup>.

Примеры осуществления.

Пример 1.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-[4-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (70.0 мг, 296 мкмоль) растворили в 5.0 мл ацетонитрила, затем подвергли взаимодействию с карбонатом цезия (145 мг, 444 мкмоль) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (85.0 мг, 356 мкмоль) и перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь перемешивали с 1 мл воды и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (GromSil 120 ODS-4HE, 250×30 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (A=вода+0,1% муравьиной кислоты, B=ацетонитрил): 0 мин 0% B, 6 мин 10% B, 27 мин 95% B, 38 мин 95% B, 40 мин 0% B. Продолжительность разделения 40 мин. Детектирование: 210 нм). Фракции продукта объединили, сгустили и лиофилизировали. Таким образом получили 92 мг (79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

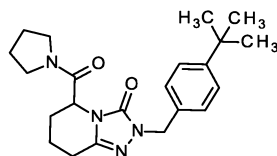
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.52 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =395 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=1.61-1.84 (m, 4H), 1.86-2.11 (m, 4H), 2.45-2.68 (m, 2H, час-

тично скрытый сигналом растворителя), 3.21-3.41 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.92 (s, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H).

Пример 2.

(5RS)-2-(4-трет-Бутилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



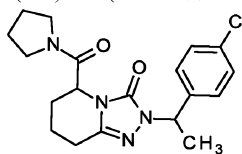
(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (50.0 мг, 212 мкмоль) растворили в 3.0 мл ацетонитрила, затем подвергли взаимодействию с карбонатом цезия (103 мг, 317 мкмоль) и 1-(бромметил)-4-трет-бутилбензол (47 мкл, 250 мкмоль) и перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь перемешивали с 1 мл воды и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (GromSil 120 ODS-4HE, 250×30 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (A=вода+0,1% муравьиной кислоты, B=ацетонитрил): 0 мин 0% B, 6 мин 10% B, 27 мин 95% B, 38 мин 95% B, 40 мин 0% B. Продолжительность разделения 40 мин. Детектирование: 210 нм). Фракции продукта объединили, сгустили и лиофилизировали. Таким образом получили 63 мг (81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.75 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =383  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.26 (s, 9H), 1.61-1.84 (m, 4H), 1.87-2.10 (m, 4H), 2.46-2.65 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.21-3.41 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.70-4.73 (m, 3H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H).

Пример 3.

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-Хлорфенил)этил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (50.0 мг, 212 мкмоль) растворили в 3.0 мл ацетонитрила, затем подвергли взаимодействию с карбонатом цезия (103 мг, 317 мкмоль) и 1-[(1RS)-1-бромэтил]-4-хлорбензол (рацемат) (55.7 мг, 254 мкмоль) и перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь перемешивали с 1 мл воды и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (GromSil 120 ODS-4HE, 250×30 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (A=вода+0,1% муравьиной кислоты, B=ацетонитрил): 0 мин 0% B, 6 мин 10% B, 27 мин 95% B, 38 мин 95% B, 40 мин 0% B. Продолжительность разделения 40 мин. Детектирование: 210 нм). Фракции продукта объединили, сгустили и лиофилизировали. Таким образом получили 56 мг (71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров.

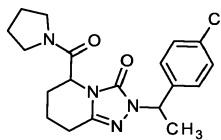
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.52 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =375  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.57-1.64 (m, 3H), 1.64-1.82 (m, 4H), 1.86-2.10 (m, 4H), 2.50-2.69 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.18-3.39 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 4.67-4.75 (td, 1H), 5.25-5.33 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H).

В еще одном подходе для получения того же указанного в заголовке соединения (5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (392 мг, 90% чистоты, 1.10 ммоль) растворили в 12 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (310 мкл, 2.2 ммоль), HATU (542 мг, 1.43 ммоль) и пирролидин (110 мкл, 1.3 ммоль) и перемешивали 2 ч в атмосфере аргона при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь разбавили водой и затем в значительной степени сгустили в вакууме. Осадок примешали в этилацетат/воду. После извлечения и разделения органических фаз водные фазы дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушили над сульфатом натрия. Оставшийся после сгущения и высушивания в вакууме осадок растворили в ацетонитриле/воде и разделили на 2 партии посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (B)/вода+0,1% TFA (A), градиент: 0 мин 90% A, 6 мин 90% A, 18 мин 5% A, 20 мин 5% A, 21 мин 90% A, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Объединенные содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и высушили. Таким образом, получили 293 мг 56 мг (98% чистоты, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде рацемической смеси диастереоизомеров.

## Пример 4.

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-Хлорфенил)этил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 3)



(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-Хлорфенил)этил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) разделили на хиральные фазы посредством двух препаративных жидкостных хроматографий. Сначала стереоизомер 4 разделили на хиральные фазы посредством препаративной жидкостной хроматографии [подготовка образца: 392 мг растворили в 10 мл этанола; объем вводимой пробы: 2.0 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250×50 мм; растворитель: этанол, поток: 15.0 мл/мин; температура 50°C; УФ-детектирование: 220 нм]. Получили 61 мг элюированного в последнюю очередь стереоизомера 4.

На втором этапе объединенные фазы оставшихся трех стереоизомеров снова растворили и разделили [проба в 10 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.4 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250×50 мм; растворитель: вода/этанол: изократический 50% этанол; поток: 15.0 мл/мин; температура 50°C; УФ-детектирование: 220 нм]. Получили, в порядке элюирования, 51 мг изомера 1, 62 мг изомера 2 и 53 мг изомера 3.

## Изомер 3.

Значение удельного вращения: -145,16 (589 нм, 0,2450 г/100 см<sup>3</sup> MeOH).

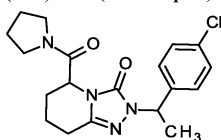
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=4.74$  мин, d.e./e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 250×4.6 мм; растворитель: этанол; поток: 1 мл/мин; 50°C УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.82$  мин; MS (ESIpos): m/z=375 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=1.61 (d, 3H), 1.68-1.74 (m, 2H); 1.74-1.83 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 3H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H, частично скрытый сигналом растворителя), 2.65 (dt, 1H), 3.21-3.39 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.45 (dt, 1H), 3.60 (dt, 1H), 4.70 (dd, 1H), 5.28 (q, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H).

## Пример 5.

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-Хлорфенил)этил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 4)



(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфенил)этил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) разделили на хиральные фазы посредством двух препаративных жидкостных хроматографий. Сначала стереоизомер 4 разделили на хиральные фазы посредством препаративной жидкостной хроматографии [подготовка образца: 392 мг растворили в 10 мл этанола; объем вводимой пробы: 2.0 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250×50 мм; растворитель: этанол, поток: 15.0 мл/мин; температура 50°C; УФ-детектирование: 220 нм]. Получили 61 мг элюированного в последнюю очередь стереоизомера 4. На втором этапе объединенные фазы оставшихся трех стереоизомеров снова растворили и разделили [проба в 10 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.4 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250×50 мм; растворитель: вода/этанол: изократический 50% этанол; поток: 15.0 мл/мин; температура 50°C; УФ-детектирование: 220 нм]. Получили, в порядке элюирования, 51 мг изомера 1, 62 мг изомера 2 и 53 мг изомера 3.

## Изомер 4.

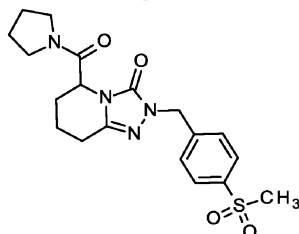
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=12.6$  мин, d.e./e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 250×4.6 мм; растворитель: этанол; поток: 1 мл/мин; 50°C УФ-детектирование: 220 нм].

значение удельного вращения: +134,80 (589 нм, 0,2500 г/100 см<sup>3</sup> MeOH) LC-MS (метод 4):  $R_t=0.81$  мин; MS (ESIpos): m/z=375 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]=1.60 (d, 3H), 1.63-1.82 (m, 4H), 1.85-2.09 (m, 4H), 2.50-2.61 (m, 1H, частично скрытый сигналом растворителя), 2.65 (dt, 1H), 3.23 (dt, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H, частично скрытый сигналом воды), 3.45 (dt, 1H), 3.60 (dt, 1H), 4.72 (dd, 1H), 5.29 (q, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H).

## Пример 6.

(5RS)-2-[4-(Метилсульфонил)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



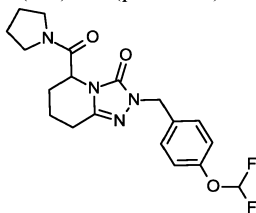
(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (50.0 мг, 212 мкмоль) растворили в 3.0 мл ацетонитрила, затем подвергли взаимодействию с карбонатом цезия (103 мг, 317 мкмоль) и 1-(бромметил)-4-(метилсульфонил)бензолом (68.5 мг, 275 мкмоль) и перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь перемешали с 1 мл воды и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (GromSil 120 ODS-4HE, 250×30 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (A=вода+0,1% муравьиной кислоты, B=ацетонитрил): 0 мин 0% B, 6 мин 10% B, 27 мин 95% B, 38 мин 95% B, 40 мин 0% B. Продолжительность разделения 40 мин. Детектирование: 210 нм). Фракции продукта объединили, сгустили и лиофилизировали. Таким образом получили 71 мг (82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=405$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.61-1.84 (m, 4H), 1.87-2.12 (m, 4H), 2.47-2.69 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.20 (s, 3H), 3.22-3.40 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 2H).

## Пример 7.

(5RS)-2-[4-(Дифторметокси)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



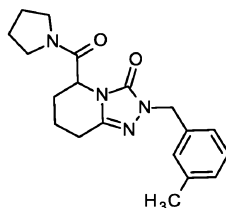
(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (50.0 мг, 212 мкмоль) растворили в 3.0 мл ацетонитрила, затем подвергли взаимодействию с карбонатом цезия (103 мг, 317 мкмоль) и 1-(бромметил)-4-(дифторметокси)бензолом (60.2 мг, 254 мкмоль) и в течение ночи в атмосфере аргона перемешивали при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь с 1 мл воды перемешивали и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (GromSil 120 ODS-4HE, 250×30 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (A=вода+0,1% муравьиной кислоты, B=ацетонитрил): 0 мин 0% B, 6 мин 10% B, 27 мин 95% B, 38 мин 95% B, 40 мин 0% B. Продолжительность разделения 40 мин. Детектирование: 210 нм). Фракции продукта объединили, сгустили и лиофилизировали. Полученный продукт второй раз посредством препаративной ВЭЖХ, как описано выше очистили. Таким образом получили после повторного сгущения и лиофилизации 29 мг (35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 6):  $R_f=1.39$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=393$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.61-1.84 (m, 4H), 1.87-2.11 (m, 4H), 2.46-2.66 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.21-3.40 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.80 (s, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.20 (s, 1H) 7.25-7.31 (m, 2H).

## Пример 8.

(5RS)-2-(3-метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (45.0 мг, 190 мкмоль) и карбонат цезия (93.1 мг, 286 мкмоль) суспендировали в 3.0 мл ацетонитрила, затем подвергли взаимодействию с 1-(бромметил)-3-метилбензолом (31 мкл, 230 мкмоль) и пере-



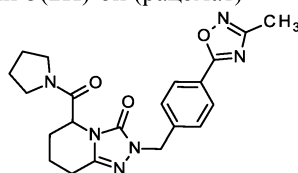
мешивали сначала в течение 2 ч, а затем далее в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь разбавили этилацетатом и водой, и органическую фазу разделили. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем высушили над сульфатом натрия. Полученный после фильтрации и сгущения в вакууме осадок растворили в ацетонитриле/воде и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (B)/вода+0,1% TFA (A), градиент: 0 мин 90% A, 6 мин 90% A, 18 мин 5% A, 20 мин 5% A, 21 мин 90% A, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Фракции продукта объединили, сгустили и лиофилизировали и дополнительно высушивали в вакууме. Таким образом получили 35.1 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=341$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.63-1.84 (m, 4H), 1.88-2.09 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.45-2.65 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.26 (dt, 1H) 3.36 (dt, 1H) 3.40-3.66 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 4.70-4.79 (m, 3H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.21 (t, 1H).

Пример 9.

(5RS)-2-[4-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



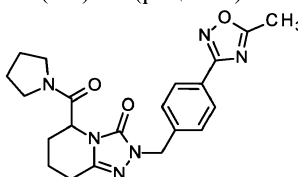
(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (55.0 мг, 233 мкмоль) и карбонат цезия (114 мг, 349 мкмоль) суспендировали в 3.0 мл ацетонитрила, затем подвергли взаимодействию с 5-[4-(бромметил)фенил]-3-метил-1,2,4-оксадиазолом (70.7 мг, 279 мкмоль) и сначала в течение 2 ч, а затем далее перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки имеющийся осадок вакуумировали и промыли ацетонитрилом. Фильтрат сгустили, добавили в ацетонитрил/воду и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (B)/вода+0,1% TFA (A), градиент: 0 мин 90% A, 6 мин 90% A, 18 мин 5% A, 20 мин 5% A, 21 мин 90% A, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Фракции продукта объединили, сгустили и высушили в вакууме. Таким образом получили 42.0 мг (44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=409$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.64-1.85 (m, 4H), 1.88-2.12 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.45-2.70 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.20-3.57 (m, 3H, частично скрытый сигналом воды), 3.63 (dt, 1H), 4.73-4.78 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 8.04-8.08 (m, 2H).

Пример 10.

(5RS)-2-[4-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



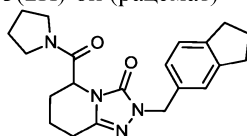
(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (60.0 мг, 254 мкмоль) и карбонат цезия (124 мг, 381 мкмоль) суспендировали в 3.0 мл ацетонитрила, затем подвергли взаимодействию с 5-[4-(бромметил)фенил]-3-метил-1,2,4-оксадиазолом (70.7 мг, 279 мкмоль) и перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Для переработки имеющийся осадок вакуумировали, и фильтрат сгустили. После высушивания в вакууме осуществляли хроматографическую очистку (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100×30 мм элюент A: вода, элюент B: ацетонитрил, поток: 65 мл/мин плюс 5 мл 2%-ной муравьиной кислоты в воде, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Ат-колонка впрыскивание (комплексное впрыскивание) профиль градиента: 0-2 мин 10% элюента B, 2-2,2 мин до 20% элюента B, 2,2-7 мин до 60% элюента B, 7-7,5 мин до 92% элюента B, 7,5-9 мин при 92% B). Фракцию продукта лиофилизировали. Таким образом, получили 57.6 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=409$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.62-1.85 (m, 4H), 1.88-2.12 (m, 4H), 2.48-2.72 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 2.86 (s, 3H), 3.22-3.41 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.47 (dt, 1H), 3.63 (dt, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.84-4.95 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.93-7.98 (m, 2H).

## Пример 11.

(5RS)-2-(2,3-Дигидро-1H-инден-5-илметил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



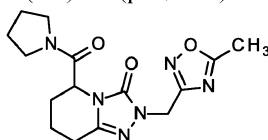
(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (75.4 мг, 316 мкмоль) и карбонат цезия (154 мг, 474 мкмоль) суспендировали в 3.0 мл ацетонитрила, затем подвергли взаимодействию с 5-(бромметил)инданом (100 мг, около 80% чистоты, около 379 мкмоль), перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре и затем в течение выходных дней при комнатной температуре выдерживали. Для дальнейшего преобразования еще раз добавили карбонат цезия (206 мг, 632 мкмоль) и 5-(бромметил)индан (100 мг, около 80% чистоты, около 379 мкмоль) и перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Для переработки имеющийся осадок вакуумировали и отбросили. Фильтрат сгустили, в ацетонитриле/DMO/воде и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Kromasil C18, 250×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (B)/вода+0,1% TFA (A), градиент: 0 мин 90% A, 6 мин 90% A, 27 мин 5% A, 38 мин 5% A, 38 мин 5% A, 39 мин 90% A; поток: 50 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили в вакууме. Таким образом получили 77.2 мг (67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=367$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.64-1.74 (m, 2H), 1.79 (quint; 2H) 1.88-2.09 (m, 6H), 2.46-2.64 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 2.81 (t, 4H), 3.25 (dt, 1H), 3.36 (dt, 1H), 3.42-3.68 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 4.67-4.79 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.16 (d, 1H).

## Пример 12.

(5RS)-2-[(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



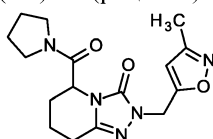
Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (30.0 мг, 127 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (62.1 мг, 190 мкмоль) и 3-(бромметил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол (23.6 мг, 133 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 19.0 мг (45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=333$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 13.

(5RS)-2-[(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (40.0 мг, 169 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (82.7 мг, 254 мкмоль) и 5-(бромметил)-3-метил-1,2-оксазол (32.8 мг, 186 мкмоль). Реакционную смесь после 2 дней перемешивания при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и

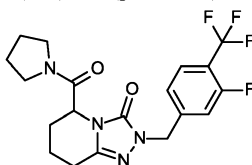
этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 18.6 мг (33% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=332$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 14.

(5RS)-2-[3-Фтор-4-(трифторметил)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



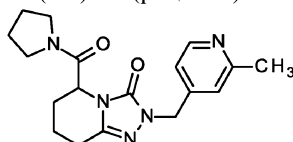
Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (40.0 мг, 169 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (82.7 мг, 254 мкмоль) и 4-(бромметил)-2-фтор-1-(трифторметил)бензол (47.9 мг, 186 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение 48 ч при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 48.9 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=413$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 15.

(5RS)-2-[(2-Метилпиридин-4-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (40.0 мг, 169 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (82.7 мг, 254 мкмоль) и 4-(хлорметил)-2-метилпиридингидрохлорид (33.2 мг, 186 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и дополнительные 24 ч при 85°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Водные фазы с помощью гидрокарбоната натрия установили значение pH 7. Растворитель удалили в вакууме и осадок суспендировали в этаноле. Смесь отфильтровали, и фильтрат сгустили. Получили 51.6 мг (94% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

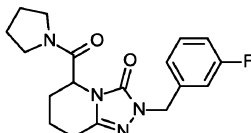
LC-MS (метод 3):  $R_t=0.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=342$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 16.

(5RS)-2-(3-Фторбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



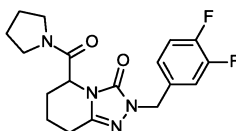
Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (50.0 мг, 212 мкмоль) в ацетонитриле (3.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (103 мг, 317 мкмоль) и 1-(бромметил)-3-фторбензол (42.0 мг, 222 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 48.0 мг (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=345$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 17.

(5RS)-2-(3,4-Дифторбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (50.0 мг, 212 мкмоль) в ацетонитриле (3.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (103 мг, 317 мкмоль) и 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (46.0 мг, 222 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, водным раствором 1N соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 51.4 мг (67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

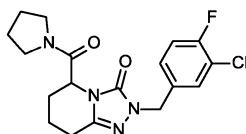
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.29$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=363$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 18.

(5RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



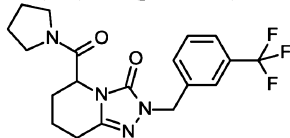
Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (50.0 мг, 212 мкмоль) в ацетонитриле (3.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (103 мг, 317 мкмоль) и 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензол (49.7 мг, 222 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 57.0 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=379$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 19.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (50.0 мг, 212 мкмоль) в ацетонитриле (3.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (103 мг, 317 мкмоль) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (53.1 мг, 222 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, водным раствором 1N соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 60.6 мг (72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

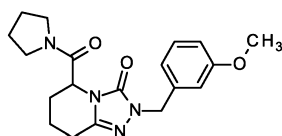
LC-MS (метод 3):  $R_f=1.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=395$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 20.

(5RS)-2-(3-Метоксибензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



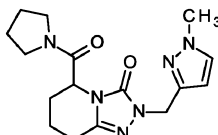
Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (50.0 мг, 212 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (72.4 мг, 222 мкмоль) и 1-(бромметил)-3-метоксибензол (44.7 мг, 222 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 24.0 мг (32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.21$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 21.

(5RS)-2-[(1-Метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (50.0 мг, 212 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (72.4 мг, 222 мкмоль) и 3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол (38.9 мг, 222 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и 1 ч при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и снова разделили посредством ВЭЖХ (метод 11). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 8.00 мг (11% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

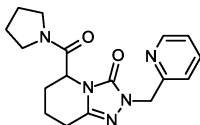
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=331$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 22.

(5RS)-2-(Пиридин-2-илметил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



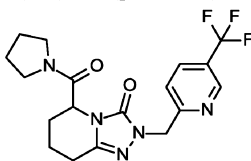
Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (50.0 мг, 212 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (72.4 мг, 222 мкмоль) и 2-(бромметил)пиридин (38.2 мг, 222 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и снова очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент), и получили 3.00 мг (4% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=328$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 23.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



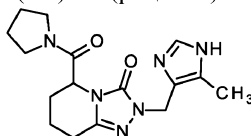
Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (40.0 мг, 169 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (82.7 мг, 254 мкмоль) и 2-(бромметил)-5-(трифторметил)пиридин (44.7 мг, 186 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре подвергли взаимодействию с водой, 1N водной соляной кислоты и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 44.6 мг (67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.22$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=396$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 24.

(5RS)-2-[(5-Метил-1H-имидазол-4-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



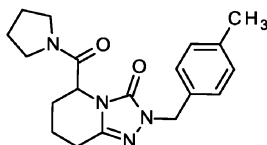
Предоставили (5RS)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) (30.0 мг, 127 мкмоль) в ацетонитриле (2.0 мл). Затем добавили карбонат цезия (165 мг, 508 мкмоль) и 4-(хлорметил)-5-метил-1H-имидазолгидрохлорид (25.5 мг, 152 мкмоль). Реакционную смесь после перемешивания в течение ночи сгустили в вакууме с обратным холодильником. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 12). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.80 мг (4% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=331$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, метанол- $d_4$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 25.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



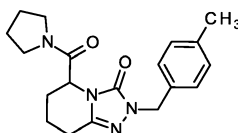
(5RS)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (436 мг, 1.52 ммоль) растворили в 10 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (420 мкл, 3.0 ммоль), НАТУ (865 мг, 2.28 ммоль) и пирролидин (150 мкл, 1.8 ммоль) и перемешивали 2 ч в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме, осадок растворили в ДМСО/ацетонитриле/воде и разделили на 2 партии посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Kromasil C18, 250×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (В)/вода+0,1% TFA (А), градиент: 0 мин 90% А, 6 мин 90% А, 27 мин 5% А, 38 мин 5% А, 38 мин 5% А, 39 мин 90% А; поток: 50 мл/мин, детектор: 210 нм). Объединенные содержащие целевой продукт фракции повторно сгустили и высушили в вакууме. Таким образом получили 430 мг (83% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=341$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.61-1.83 (m, 4H), 1.86-2.10 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.42-2.65 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.30-3.41 (m, 1H), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.68-4.79 (m, 3H), 7.07-7.16 (m, 4H).

## Пример 26.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS)-2-(4-Метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной СФХ [подготовка образца: 1220 мг растворили в 50 мл метанола/ацетонитрила; объем вводимой пробы: 2.0 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OD-H 5 мкм, 250×50 мм; растворитель: CO<sub>2</sub>/этанол: изократический 20% этанол, поток: 80 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 494 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 487 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.



Энантиомер 2:

значение удельного вращения:  $-25,70$  (589 нм, 0,4150 г/100 см<sup>3</sup> MeOH).

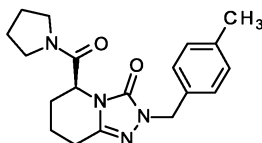
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=4.27$  мин, е.е.=100% [колодка: Daicel Chiralcel® ID-3 3 мкм 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/изопропанол 1:1; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=341$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=1.61-1.83 (m, 4H), 1.87-2.10 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.47-2.70 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.30-3.67 (m, 3H, частично скрытый сигналом воды), 4.69-4.81 (m, 3H), 7.08-7.16 (m, 4H).

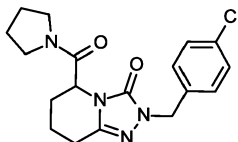
(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26.

(5S)-2-(4-Метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он



Пример 27.

(5RS)-2-(4-Хлорбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



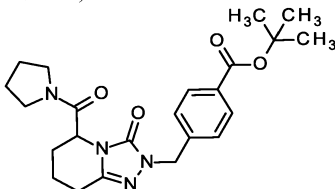
Предоставили метил-(5RS)-2-(4-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоксилат (рацемат) (77.0 мг, 239 мкмоль) в 1 мл ТГФ/воды, подвергли взаимодействию с гидроксидом лития (28.7 мг, 1.20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Для переработки ТГФ удалили в вакууме, и водный остаток лиофилизировали. Таким образом получили 74 мг литиевой соли карбоновой кислоты, которую преобразовывали непосредственно далее. Для этой цели с помощью водной соляной кислоты карбоновую кислоту высвободили и растворили в 3 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (66 мкл, 470 мкмоль), НАТУ (135 мг, 356 мкмоль) и пирролидин (24 мкл, 280 мкмоль) и перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме, осадок разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колодка: Chromatorex, 125×40 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (А=вода+0,1% муравьиной кислоты, В=ацетонитрил): 0 мин 10% В, 5 мин 10% В, 27 мин 98% В, 35 мин 98% В, 35,01 мин 10% В, 38 мин 10% В. Продолжительность разделения 38 мин. Детектирование: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции сгустили, лиофилизировали и в вакууме освободили от остатков растворителя. Таким образом получили 64.3 мг (75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=361$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]=1.61-1.84 (m, 4H), 1.87-2.10 (m, 4H), 2.46-2.66 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.21-3.40 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.46 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.74 (dd, 1H), 4.75-4.85 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 2H).

Пример 28.

трет-Бутил-4-[(5RS)-3-оксо-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2(3H)-ил]метил}бензоат (рацемат)



(5RS)-2-[4-(трет-Бутоксикарбонил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (246 мг, 88% чистоты, 580 мкмоль) растворили в 6.0 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (240 мкл, 1.7 ммоль), НАТУ (287 мг, 754 мкмоль) и пирролидин (58 мкл, 700 мкмоль) и перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. Для дальнейшего преобразования еще раз добавили триэтиламин (81 мкл, 580 мкмоль), НАТУ (66.1 мг, 174 мкмоль) и пирролидин (15 мкл, 170 мкмоль) и перемешивали дополнительные 2.5 ч при вышеуказанных условиях. Для переработки исходную смесь разбавили этилацетатом/водой. После извлечения и разделения органических фаз водные фазы дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушили над сульфатом натрия. Оставшийся после сгущения в вакууме осадок растворили в ДМСО/ацетонитриле/воде и разделили на 2 партии

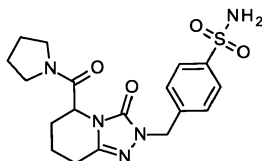
посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (В)/вода+0,1% TFA (А), градиент: 0 мин 90% А, 6 мин 90% А, 18 мин 5% А, 20 мин 5% А, 21 мин 90% А, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Объединенные содержащие целевой продукт фракции сгустили, и неочищенный продукт еще раз распределили между водой и этилацетатом. Из органической фазы после сушки, сгущения и сушки в вакууме получили 255 мг (103% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=427$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.54 (s, 9H), 1.62-1.85 (m, 4H), 1.87-2.10 (m, 4H), 2.47-2.67 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.22-3.40 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.88 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 2H).

Пример 29.

4-[(5RS)-3-Оксо-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3H)-ил]метил}бензолсульфонамид (рацемат)



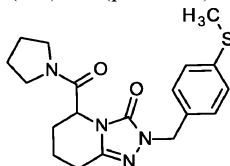
(5RS)-3-Оксо-2-(4-сульфамоилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (30.0 мг, 85.1 мкмоль) растворили в 2.0 мл ДМФ. Добавили триэтиламин (24 мкл, 170 мкмоль), НАТУ (48.6 мг, 128 мкмоль) и пирролидин (8.5 мкл, 100 мкмоль) и перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при комнатной температуре. Для переработки и очистки исходную смесь непосредственно разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Chromatorex, 125×30 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (А=вода+0,1% муравьиной кислоты, В=ацетонитрил). Продолжительность разделения 38 мин. 0 мин 0% В, 6 мин 10% В, 27 мин 95% В, 38 мин 95% В, 40 мин 0% В. Детектирование: 210 нм). Объединенные содержащие целевой продукт фракции лиофилизировали. Таким образом, получили 7.60 мг (22% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 6):  $R_t=0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=406$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.60-1.85 (m, 4H), 1.85-2.12 (m, 4H), 2.40-2.69 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.31-3.58 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.62 (dt, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.89 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.78 (d, 2H).

Пример 30.

(5RS)-2-[4-(Метилсульфанил)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



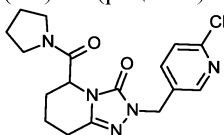
(5RS)-2-[4-(Метилсульфанил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (136 мг, 95% чистоты, 405 мкмоль) растворили в 4.0 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (170 мкл, 1.2 ммоль), НАТУ (200 мг, 526 мкмоль) и пирролидин (41 мкл, 490 мкмоль) и перемешивали в течение выходных дней в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме, осадок добавили в ацетонитрил/воду и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (В)/вода+0,1% TFA (А), градиент: 0 мин 90% А, 6 мин 90% А, 18 мин 5% А, 20 мин 5% А, 21 мин 90% А, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили в вакууме. Таким образом получили 85.0 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=373$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.61-1.84 (m, 4H), 1.88-2.10 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.47-2.67 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.26 (dt, 1H), 3.36 (dt, 1H), 3.47 (dt, 1H), 3.65 (dt, 1H, частично скрытый сигналом воды), 4.70-4.80 (m, 3H), 7.15-7.25 (m, 4H).

Пример 31.

(5RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (1.59 г, 92% чистоты, 4.74 ммоль) растворили в 25 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (2.0 мл, 14 ммоль), НАТУ (2.34 г, 6.16 ммоль) и пирролидин (470 мкл, 5.7 ммоль) и перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь при-мешали в воду, смесь насытили хлоридом натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили по-средством хроматографии на силикагеле (PuriFlash 100 г силикагель-картридж дихлорметан/метанол 20:1, детектор: 214 нм). Таким образом, получили 1.11 г (65% теор. вых.) указанного в заголовке соеди-нения.

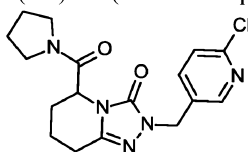
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.04 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =362  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.59-1.86 (m, 4H), 1.86-2.10 (m, 4H), 2.53-2.71 (m, 2H, час-тично скрытый сигналом растворителя), 3.21-3.41 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.74 (dd, 1H), 4.88 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H).

Спектр показывает при 1.15 ppm и при 3.05 ppm широкие сигналы для ионов триэтиламмония.

Пример 32.

(5RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) разделили посредством хиральной препа-ративной СФХ [подготовка образца: 400 мг растворили в 15 мл этанола; объем вводимой пробы: 4.0 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AD СФХ 5 мкм, 250×50 мм; растворитель:  $\text{CO}_2$ /этанол: изократический 35% этанол, поток: 80 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения и лиофили-зации продукта получили 144 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 138 г энан-тиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

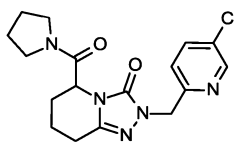
Аналитическая хиральная СФХ:  $R_t$ =3.41 мин, e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® AD; раствори-тель:  $\text{CO}_2$ /этанол 60:40; поток: 3 мл этанола/мин; УФ-детектирование: 210 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.60 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =362  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.59-1.85 (m, 4H), 1.87-2.10 (m, 4H), 2.47-2.68 (m, 2H, час-тично скрытый сигналом растворителя), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.74 (dd, 1H), 4.88 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H).

Пример 33.

(5RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



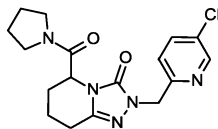
(5RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (220 мг, 81% чистоты, 574 мкмоль) растворили в 3.0 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (400 мкл, 2.9 ммоль), НАТУ (284 мг, 746 мкмоль) и пирролидин (57 мкл, 690 мкмоль) и пе-ремешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь добавили в воду, смесь насытили хлоридом натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органи-ческие фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Осадок разделили посредст-вом препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex, 125×30 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (А=вода+0,1% муравьиной кислоты, В=ацетонитрил). Продолжительность разделения 38 мин. Детекти-рование: 210 нм => 0 мин 0% В, 6 мин 10% В, 27 мин 95% В, 38 мин 95% В, 40 мин 0% В). Таким обра-зом, получили 177 мг (85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.09 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =362  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.64-1.83 (m, 4H), 1.87-2.11 (m, 4H), 2.46-2.66 (m, 2H, час-тично скрытый сигналом растворителя), 3.22-3.43 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.48 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.87-4.95 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H).

Пример 34.

(5RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной жидкостной хроматографии [подготовка образца: 220 мг растворили в 12 мл нагретого изопропанола; объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chirapak® AS-H 5 мкм, 250×50 мм; растворитель: изогексан/изопропанол: изократический 50% изопропанол, поток: 15.0 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 69 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 66 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

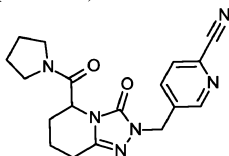
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=1.40$  мин, е.е.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® AS-3 3 мкм 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/изопропанол 1:1; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=362$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.62-1.86 (m, 4H), 1.86-2.14 (m, 4H), 2.47-2.69 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.21-3.42 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.86-4.96 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H).

Пример 35.

5-[(5RS)-3-Оксо-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3H)-ил]метил} пиридин-2-карбонитрил (рацемат)



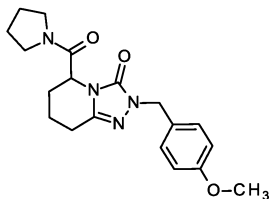
(5RS)-2-[(6-Цианпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (190 мг, 70% чистоты, 444 мкмоль) растворили в 4.0 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (190 мкл, 1.3 ммоль), HATU (220 мг, 578 мкмоль) и пирролидин (45 мкл, 530 мкмоль) и перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь сгустили, полученный осадок добавили в ацетонитрил/воду и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (B)/вода (A, нейтральный), градиент: 0 мин 90% A, 6 мин 90% A, 18 мин 5% A, 20 мин 5% A, 21 мин 90% A, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили. Таким образом, получили 80.0 мг (51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=353$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.59-1.84 (m, 4H), 1.86-2.11 (m, 4H), 2.46-2.69 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.22-3.40 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).

Пример 36.

(5RS)-2-(4-Метоксибензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-(4-Метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (1.67 г, 80% чистоты, 4.40 ммоль) растворили в ДМФ (10 мл). Добавили триэтиламин (1.2 мл, 8.8 ммоль), HATU (2.51 г, 6.61 ммоль) и пирролидин (440 мкл, 5.3 ммоль) и перемешивали в атмосфере аргона в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь подвергли взаимодействию с водой, смесь насытили хлоридом натрия и 3× экстрагировали соответственно 30 мл этилацетата. Объединенные органические фазы высушили с сульфатом магния, отфильтровали и сгустили в вакууме. Оставшийся осадок в 3 впрыскивания разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex, 125×40 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (A=вода+0,1% муравьиной кислоты, B=ацетонитрил). Продолжительность разделения 38 мин. Детектирование: 210 нм

=> 0 мин 0% В, 6 мин 10% В, 27 мин 95% В, 38 мин 95% В, 40 мин 0% В =>). Посредством сгущения содержащих целевой продукт фракций получили 830 мг (97% чистоты, 51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Основное количество использовали далее без дальнейшей очистки в качестве промежуточного соединения.

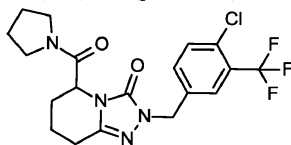
Около. 50 мг повторно очистили при вышеуказанных условиях посредством препаративной ВЭЖХ очистили с получением 33 мг указанного в заголовке соединения, 100% чистоты в соответствии с LC/MS.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.62-1.83 (m, 4H), 1.88-2.08 (m, 4H), 2.45-2.64 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.21-3.40 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды) 3.46 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.66-4.77 (m, 3H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H).

Пример 37.

(5RS)-2-[4-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



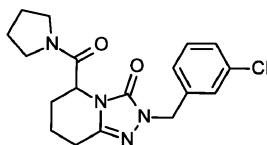
(5RS)-2-[4-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (138 мг, 367 мкмоль) растворили в 4.0 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (110 мкл, 810 мкмоль), НАТУ (182 мг, 477 мкмоль) и пирролидин (37 мкл, 440 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки реакционную смесь сгустили, полученный осадок добавили в ацетонитрил/воду и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (В)/вода+0,1% TFA (А), градиент: 0 мин 90% А, 6 мин 90% А, 18 мин 5% А, 20 мин 5% А, 21 мин 90% А, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили. Таким образом, получили 121 мг (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.66$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=429$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.60-1.85 (m, 4H), 1.87-2.11 (m, 4H), 2.47-2.69 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.21-3.57 (m, 3H, частично скрытый сигналом воды), 3.62 (dt, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.92 (s, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.76 (d, 1H).

Пример 38.

(5RS)-2-(3-Хлорбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



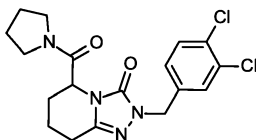
(5RS)-2-(3-Хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (110 мг, 83% чистоты, 297 мкмоль) растворили в 3.5 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (91 мкл, 650 мкмоль), НАТУ (147 мг, 386 мкмоль) и пирролидин (30 мкл, 360 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь сгустили, полученный осадок добавили в ацетонитрил/воду и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (В)/вода+0,1% TFA (А), градиент: 0 мин 90% А, 6 мин 90% А, 18 мин 5% А, 20 мин 5% А, 21 мин 90% А, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили. Таким образом, получили 80.3 мг (75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.39$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=361$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.61-1.84 (m, 4H), 1.88-2.11 (m, 4H), 2.47-2.68 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.26 (dt, 1H), 3.36 (dt, 1H), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H, частично скрытый сигналом воды), 4.75 (dd, 1H), 4.83 (s, 2H), 7.19 (br d, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H).

Пример 39.

(5RS)-2-(3,4-Дихлорбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



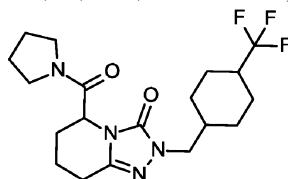
(5RS)-2-(3,4-Дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (120 мг, 80% чистоты, 281 мкмоль) растворили в 3.0 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (86 мкл, 620 мкмоль), HATU (139 мг, 365 мкмоль) и пирролидин (28 мкл, 340 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь сгустили, полученный осадок добавили в ацетонитрил/воду и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (B)/вода+0,1% TFA (A), градиент: 0 мин 90% A, 6 мин 90% A, 18 мин 5% A, 20 мин 5% A, 21 мин 90% A, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили. Таким образом, получили 113 мг (97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=395$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.60-1.84 (m, 4H), 1.85-2.10 (m, 4H), 2.45-2.67 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.21-3.51 (m, 3H, частично скрытый сигналом воды), 3.62 (dt, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.83 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.62 (d, 1H).

Пример 40.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



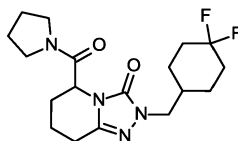
(5RS)-3-Оксо-2-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (326 мг, 939 мкмоль) растворили в 10 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (260 мкл, 1.9 ммоль), HATU (464 мг, 1.22 ммоль) и пирролидин (94 мкл, 1.1 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь подвергли взаимодействию с водой и затем сгустили, полученный осадок добавили в ацетонитрил/воду и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (B)/вода+0,1% TFA (A), градиент: 0 мин 90% A, 6 мин 90% A, 18 мин 5% A, 20 мин 5% A, 21 мин 90% A, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили. Таким образом, получили 90.2 мг (24% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде рацемической цис/транс-смеси.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=401$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=0.89-1.08 (m, 1H), 1.10-1.26 (m, 1H), 1.43-2.10 (m, 15H), 2.11-2.34 (m, 1H), 2.45-2.69 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.20-3.29 (m, 1H), 3.29-3.72 (m, 5H, частично скрытый сигналом воды), 4.67-4.74 (m, 1H).

Пример 41.

(5RS)-2-[(4,4-Дифторциклогексил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



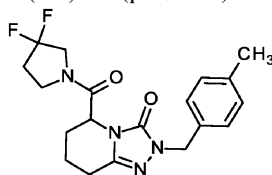
(5RS)-2-[(4,4-Дифторциклогексил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (30.5 мг, 96.7 мкмоль) растворили в 1.0 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (27 мкл, 1.90 мкмоль), HATU (47.8 мг, 126 мкмоль) и пирролидин (9.7 мкл, 120 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь подвергли взаимодействию с водой и затем сгустили, полученный осадок добавили в ацетонитрил/воду и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (B)/вода+0,1% TFA (A), градиент: 0 мин 90% A, 6 мин 90% A, 18 мин 5% A, 20 мин 5% A, 21 мин 90% A, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили. Таким образом, получили 17.6 мг 49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=369$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.12-1.27 (m, 2H), 1.61-2.09 (m, 15H), 2.47-2.68 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.25 (dt, 1H), 3.34 (dt, 1H), 3.41-с.а. 3.70 (m, 4H, частично скрытый сигналом воды), 4.70 (dd, 1H).

## Пример 42.

(5RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



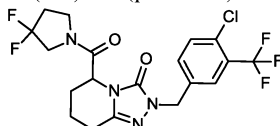
(5RS)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (36.0 мг, 124 мкмоль) растворили в 1.3 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (57 мкл, 410 мкмоль), HATU (70.7 мг, 186 мкмоль) и 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (21.4 мг, 149 мкмоль) и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь сгустили, полученный осадок растворили в ДМСО/ацетонитриле/воде и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 250×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (В)/вода+0,1% TFA (А), градиент: 0 мин 90% А, 6 мин 90% А, 27 мин 5% А, 38 мин 5% А, 39 мин 90% А; поток: 50 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили. Таким образом, получили 26.4 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.59-1.78 (m, 2H), 1.90-2.12 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.35-2.66 (m, 4H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.32-4.24 (m, 4H, частично скрытый сигналом воды), 4.69-4.85 (m, 3H), 7.09-7.15 (m, 4H). Это представляет смесь ротамеров.

## Пример 43.

(5RS)-2-[4-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



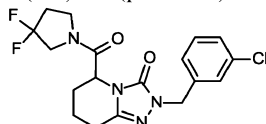
(5RS)-2-[4-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (138 мг, 367 мкмоль) растворили в 4.0 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (160 мкл, 1.2 ммоль), HATU (182 мг, 477 мкмоль) и 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (63.3 мг, 441 мкмоль) и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь сгустили, полученный осадок растворили в ацетонитриле/воде и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (В)/вода+0,1% TFA (А), градиент: 0 мин 90% А, 6 мин 90% А, 18 мин 5% А, 20 мин 5% А, 21 мин 90% А, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили. Таким образом, получили 135 мг (79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=465$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.58-1.80 (m, 2H), 1.93-2.14 (m, 2H), 2.34-2.69 (m, 4H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.41-4.26 (m, 4H, частично скрытый сигналом воды), 4.78 (dd, 0.5H), 4.85 (dd, 0.5H), 4.93 (s, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.76 (d, 1H). Это представляет смесь ротамеров.

## Пример 44.

(5RS)-2-(3-Хлорбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-(3-Хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (110 мг, 83% чистоты, 297 мкмоль) растворили в 3.5 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (130 мкл, 950 мкмоль), HATU (147 мг, 386 мкмоль) и 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (51.1 мг, 356 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь сгустили, полученный осадок растворили в ацетонитриле/воде и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (В)/вода+0,1% TFA (А), градиент: 0 мин 90% А, 6 мин 90% А, 18 мин 5% А, 20 мин 5% А, 21 мин 90% А, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили. Таким образом, получили 89.2 мг (76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

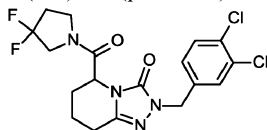
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=397$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.59-1.81 (m, 2H), 1.92-2.14 (m, 2H), 2.35-2.69 (m, 4H, час-

тично скрытый сигналом растворителя), ca. 3.43-4.25 (m, 4H, частично скрытый сигналом воды), 4.77 (dd, 0.5H), 4.80-4.89 (m, 2.5H), 7.19 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H). Это представляет смесь ротамеров.

Пример 45.

(5RS)-2-(3,4-Дихлорбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



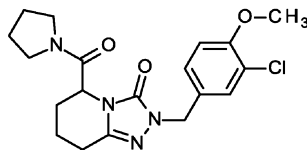
(5RS)-2-(3,4-Дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (120 мг, 80% чистоты, 281 мкмоль) растворили в 3.5 мл ТГФ. Добавили триэтиламин (125 мкл, 900 мкмоль), НАТУ (147 мг, 386 мкмоль) и 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (48.3 мг, 337 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь сгустили, полученный осадок растворили в ацетонитриле/воде и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (В)/вода+0,1% ТФА (А), градиент: 0 мин 90% А, 6 мин 90% А, 18 мин 5% А, 20 мин 5% А, 21 мин 90% А, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Содержащие целевой продукт фракции объединили, сгустили и высушили. Таким образом, получили 112 мг (90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.68 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =431  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.59-1.80 (m, 2H), 1.92-2.14 (m, 2H), 2.34-2.69 (m, 4H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.48-4.25 (m, 4H), 4.77 (dd, 0.5H) 4.81-4.89 (m, 2.5H), 7.22 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.62 (d, 1H). Это представляет смесь ротамеров.

Пример 46.

(5RS)-2-(3-Хлор-4-метоксибензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



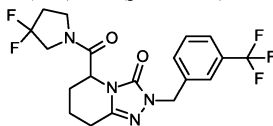
Предоставили (5RS)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту-трифторуксусную кислоту (рацемат) (70.0 мг, 155 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (76.6 мг, 201 мкмоль) и триэтиламин (110 мкл, 770 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили пирролидин (16 мкл, 190 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.3 мг (75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.76 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =391  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 47.

(5RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту-трифторуксусную кислоту (рацемат) (70.0 мг, 154 мкмоль) в ТГФ (2.6 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (76.0 мг, 200 мкмоль) и триэтиламин (110 мкл, 770 мкмоль). После 15 мин пере-



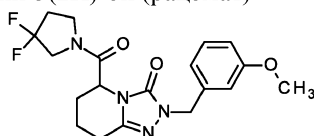
мешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (26.5 мг, 184 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.5 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=431$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 48.

(5RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-(3-метоксбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



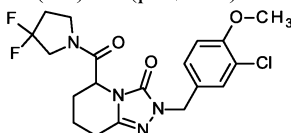
Предоставили (5RS)-2-(3-метоксбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту-трифторуксусную кислоту (рацемат) (70.0 мг, 168 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (82.9 мг, 218 мкмоль) и триэтиламин (120 мкл, 840 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (28.9 мг, 201 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 47.1 мг (72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=393$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 49.

(5RS)-2-(3-Хлор-4-метоксбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-(3-хлор-4-метоксбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту трифторуксусную кислоту (рацемат) (70.0 мг, 155 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (76.6 мг, 201 мкмоль) и триэтиламин (110 мкл, 770 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (26.7 мг, 186 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 36.0 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

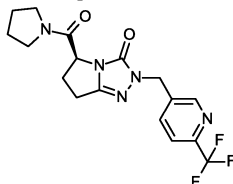
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=427$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 50.

(5S)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (энантиомер)



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (энантиомер) (100 мг, 305 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (151 мг, 396 мкмоль) и триэтиламин (170 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (31 мкл, 370 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 50.0 мг (43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

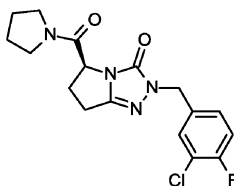
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=382$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Последующий анализ примера 175 показал, что 3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он-система при применении НАТУ частично рацемизирована и представляет не более чем чистый энантиомер.

Пример 51.

(5S)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (энантиомер)



Предоставили (5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (энантиомер) (100 мг, 321 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (159 мг, 417 мкмоль) и триэтиламин (180 мкл, 1.3 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (32 мкл, 380 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 65.0 мг (56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=365$   $[M+H]^+$ .

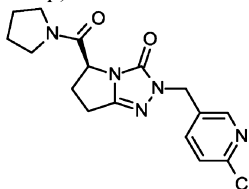
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.768 (1.33), 1.784 (5.17), 1.800 (10.32), 1.817 (9.23), 1.833 (3.24), 1.888 (2.78), 1.904 (8.68), 1.921 (10.97), 1.938 (6.38), 1.956 (1.55), 2.327 (1.35), 2.358 (2.20), 2.365 (2.34), 2.379 (3.19), 2.385 (2.61), 2.396 (3.26), 2.407 (1.96), 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).

Последующий анализ примера 175 показал, что 3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он-система при применении НАТУ частично рацемизирована и представляет не более чем чистый энантиомер.

Пример 52.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (энантиомер)



Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (энантиомер) (80.0 мг, 271 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (134 мг, 353 мкмоль) и триэтиламин (150 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (27 мкл, 330 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 30.0 мг (32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

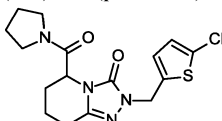
LC-MS (метод 3):  $R_f=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=348$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Последующий анализ примера 175 показал, что 3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он-система при применении НАТУ частично рацемизирована и представляет не более чем чистый энантиомер.

Пример 53.

(5RS)-2-[(5-Хлор-2-тиенил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-[(5-хлор-2-тиенил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту-трифторуксусную кислоту (рацемат) (80.0 мг, 187 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (92.4 мг, 243 мкмоль) и триэтиламин (130 мкл, 940 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (16.0 мг, 224 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 37.9 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

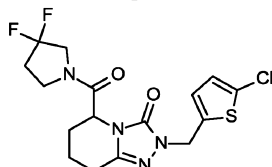
LC-MS (метод 4):  $R_f=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=367$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 54.

(5RS)-2-[(5-Хлор-2-тиенил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



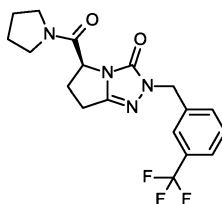
Предоставили (5RS)-2-[(5-хлор-2-тиенил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту-трифторуксусную кислоту (рацемат) (80.0 мг, 187 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (92.4 мг, 243 мкмоль) и триэтиламин (130 мкл, 940 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидин-гидрохлорид (32.2 мг, 224 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 42.9 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.80 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =403  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 55.

(5S)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (энантиомер)



Предоставили метил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (энантиомер) (129 мг, 378 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (187 мг, 491 мкмоль) и триэтиламин (160 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (38 мкл, 450 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 92.4 мг (64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.42 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =381  $[M+H]^+$ .

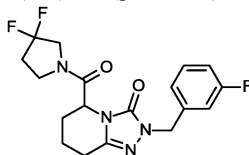
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.766 (1.04), 1.782 (4.19), 1.799 (7.77), 1.816 (6.67), 1.832 (2.28), 1.887 (2.03), 1.903 (6.44), 1.920 (8.25), 1.937 (4.97), 1.954 (1.24), 2.349 (0.56), 2.360 (1.57), 2.365 (1.56), 2.380 (2.45), 2.387 (1.96), 2.397 (2.42), 2.408 (1.49), 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).

Последующий анализ примера 175 показал, что 3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он-система при применении НАТУ частично рацемизирована и представляет не более чем чистый энантиомер.

Пример 56.

(5RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он (рацемат)



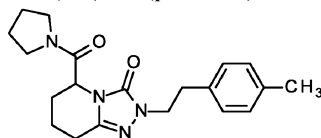
Предоставили (5RS)-2-(3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (рацемат) (140 мг, 427 мкмоль) в ТГФ (4.4 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (211 мг, 555 мкмоль) и триэтиламин (300 мкл, 2.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (73.6 мг, 513 мкмоль), и реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 103 мг (63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.36 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =381  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 57.

(5RS)-2-[2-(4-Метилфенил)этил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-[2-(4-метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (82.0 мг, 100% чистоты, 272 мкмоль) в ТГФ (2.8 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (135 мг, 354 мкмоль) и триэтиламин (190 мкл, 1.4 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили пирролидин (27 мкл, 330 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 77.0 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

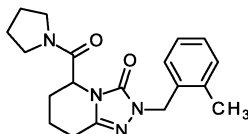
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.42 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =355  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 58.

(5RS)-2-(2-Метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



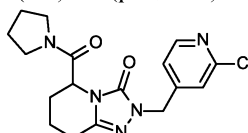
Предоставили (5RS)-2-(2-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (80.0 мг, 278 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (138 мг, 362 мкмоль) и триэтиламин (78 мкл, 560 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (28 мкл, 330 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 42.0 мг (44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.27$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=341$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 59.

(5RS)-2-[(2-Хлорпиридин-4-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-[(2-хлорпиридин-4-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту-трифторуксусная кислота (рацемат) (110 мг, 94% чистоты, 245 мкмоль) в ТГФ (2.5 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (121 мг, 318 мкмоль) и триэтиламин (170 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (25 мкл, 290 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом.

Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 10.0 мг (11% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

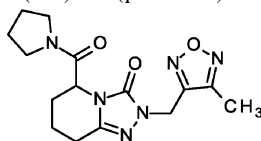
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=362$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 60.

(5RS)-2-[(4-Метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



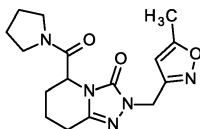
Предоставили (5RS)-2-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (91.0 мг, 326 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (161 мг, 424 мкмоль) и триэтиламин (91 мкл, 650 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (33 мкл, 390 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 14.0 мг (13% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=333$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 61.

(5RS)-2-[(5-Метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



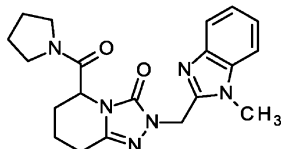
Предоставили (5RS)-2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (133 мг, 94% чистоты, 449 мкмоль) в ТГФ (4.7 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (222 мг, 584 мкмоль) и триэтиламин (310 мкл, 2.2 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили пирролидин (45 мкл, 540 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 18.0 мг (12% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=332$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 62.

(5RS)-2-[(1-Метил-1Н-бензимидазол-2-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он (рацемат)



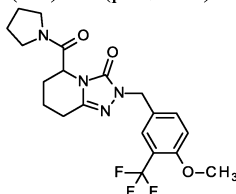
Предоставили (5RS)-2-[(1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (120 мг, 367 мкмоль) в ДМФ (2.8 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (181 мг, 477 мкмоль) и триэтиламин (200 мкл, 1.5 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (37 мкл, 440 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (139 мг, 367 мкмоль) и пирролидин (31 мкл, 367 мкмоль) и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.0 мг (33% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=381$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 63.

(5RS)-2-[4-Метокси-3-(трифторметил)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-[4-метокси-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (75.0 мг, 202 мкмоль) в ТГФ (2.3 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (99.8 мг, 263 мкмоль) и триэтиламин (140 мкл, 1.0 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (20 мкл, 240 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 40.0 мг (47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=425$   $[M+H]^+$ .

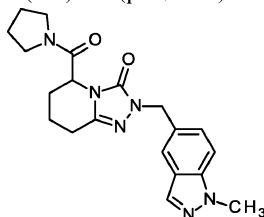
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.02), 0.008 (0.93), 1.674 (0.45), 1.697 (0.88), 1.708 (0.99), 1.719 (0.77), 1.755 (0.43), 1.773 (1.40), 1.790 (2.47), 1.807 (1.91), 1.824 (0.55), 1.892 (0.61), 1.909 (1.78), 1.925 (2.25), 1.942 (1.58), 1.960 (0.51), 1.967 (0.47), 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).

Пример 64.

(5RS)-2-[(1-Метил-1H-индазол-5-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



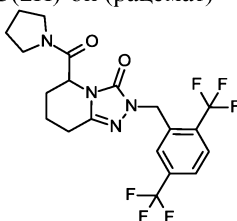
Предоставили (5RS)-2-[(1-метил-1H-индазол-5-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (65.0 мг, 199 мкмоль) в ТГФ (2.3 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (98.2 мг, 258 мкмоль) и триэтиламин (140 мкл, 990 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (20 мкл, 240 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 26.0 мг (34% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.04 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =381  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 65.

(5RS)-2-[2,5-бис-(трифторметил)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-[2,5-бис-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (50.0 мг, 122 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (60.4 мг, 159 мкмоль) и триэтиламин (51 мкл, 370 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили пирролидин (10.4 мг, 147 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 18.2 мг (32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

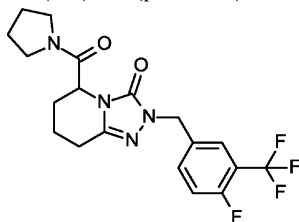
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.72 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =463  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 66.

(5RS)-2-[4-Фтор-3-(трифторметил)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



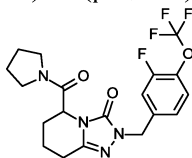
Предоставили (5RS)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (50.0 мг, 139 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (68.8 мг, 181 мкмоль) и триэтиламин (58 мкл, 420 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили пирролидин (11.9 мг, 167 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (68.8 мг, 181 мкмоль), пирролидин (11.9 мг, 167 мкмоль) и триэтиламин (58 мкл, 420 мкмоль) и перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 25.6 мг (45% теор. вых.) указанного соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.53 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =413  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 67.

(5RS)-2-[3-Фтор-4-(трифторметокси)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (80.0 мг, 213 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (105 мг, 277 мкмоль) и триэтиламин (89 мкл, 640 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (21 мкл, 260 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.0 мг (49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

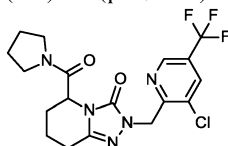
LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.88 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =429  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 68.

(5RS)-2-([3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



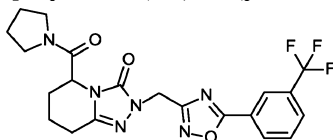
Предоставили (5RS)-2-([3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (80.0 мг, 212 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (105 мг, 276 мкмоль) и триэтиламин (89 мкл, 640 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (21 мкл, 250 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 62.0 мг (68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=430$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 69.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-([5-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



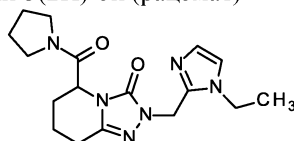
Предоставили (5RS)-3-оксо-2-([5-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (70.0 мг, 88% чистоты, 151 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (74.7 мг, 197 мкмоль) и триэтиламин (63 мкл, 450 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (12.9 мг, 181 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 27.6 мг (39% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=463$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 70.

(5RS)-2-[(1-Этил-1H-имидазол-2-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



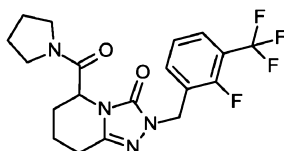
Предоставили (5RS)-2-[(1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (80.0 мг, 60% чистоты, 165 мкмоль) в ДМФ (2.0 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (81.4 мг, 214 мкмоль) и триэтиламин (92 мкл, 660 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили пирролидин (17 мкл, 200 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (63.8 мг, 165 мкмоль) и пирролидин (14 мкл, 165 мкмоль) и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции стугили в вакууме и получили 6.00 мг (11% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 9):  $R_f$ =3.74 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =345  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 71.

(5RS)-2-[2-Фтор-3-(трифторметил)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-[2-Фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (80.0 мг, 223 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (110 мг, 289 мкмоль) и триэтиламин (93 мкл, 670 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (22 мкл, 270 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат стугили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-

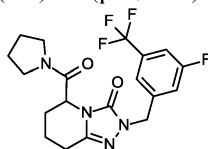
градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 55.0 мг (60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=413$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 72.

(5RS)-2-[3-Фтор-5-(трифторметил)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



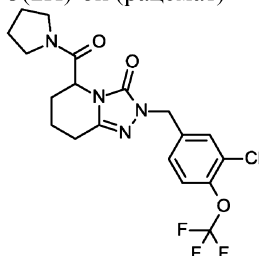
Предоставили (5RS)-2-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (80.0 мг, 223 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (110 мг, 289 мкмоль) и триэтиламин (93 мкл, 670 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (22 мкл, 270 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 48.0 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=413$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 73.

(5RS)-2-[3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (75.0 мг, 95% чистоты, 182 мкмоль) в ТГФ (2.1 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (89.9 мг, 236 мкмоль) и триэтиламин (130 мкл, 910 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (18 мкл, 220 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором

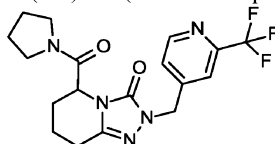
хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 41.0 мг (51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.69 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =445  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 74.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-3-оксо-2-{{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (70.0 мг, 205 мкмоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (97.1 мг, 255 мкмоль) и триэтиламин (82 мкл, 590 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (20 мкл, 240 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 66.0 мг (85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.18 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =396  $[M+H]^+$ .

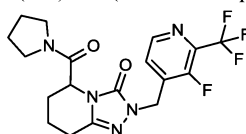
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.82), 0.008 (1.91), 1.663 (0.97), 1.683 (1.29), 1.696 (1.47), 1.706 (1.28), 1.732 (1.80), 1.741 (2.17), 1.756 (2.12), 1.775 (5.55), 1.792 (8.58), 1.809 (6.36), 1.826 (1.82), 1.894 (1.68), 1.910 (4.88), 1.927 (6.01), 1.943 (3.66), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{{2-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 75.

(5RS)-2-[[3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-3-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-[[3-фторо-2-(трифторометил)-4-пиридил]метил]-3-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (80.0 мг, 214 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-

b) пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (106 мг, 278 мкмоль) и триэтиламин (89 мкл, 640 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (21 мкл, 260 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 67.0 мг (76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=414$   $[M+H]^+$ .

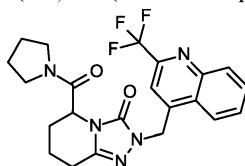
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.52), 0.008 (3.36), 0.146 (0.57), 1.697 (2.60), 1.708 (2.42), 1.737 (3.98), 1.758 (3.80), 1.774 (8.57), 1.792 (13.17), 1.809 (9.76), 1.825 (2.72), 1.894 (3.04), 1.909 (7.95), 1.926 (9.58), 1.942 (5.78), 1.959 (1.76), 2.025 (5.07), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 76.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (94.0 мг, 240 мкмоль) в ТГФ (2.1 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (118 мг, 311 мкмоль) и триэтиламин (100 мкл, 720 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (24 мкл, 290 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 57.0 мг (53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=446$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

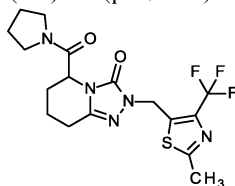
(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-5,6,7,8-

тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 77.

(5RS)-2-{[2-Метил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



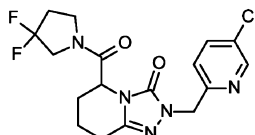
Предоставили (5RS)-2-{[2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (68.0 мг, 188 мкмоль) в ТГФ (2.1 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (92.8 мг, 244 мкмоль) и триэтиламин (78 мкл, 560 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (19 мкл, 230 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 49.0 мг (63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.21 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =416  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 78.

(5RS)-2-{[5-Хлорпиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-{[5-хлорпиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (50.0 мг, 162 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (80.1 мг, 211 мкмоль) и триэтиламин (68 мкл, 490 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (27.9 мг, 194 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 25.2 мг (39% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.69 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =398  $[M+H]^+$ .

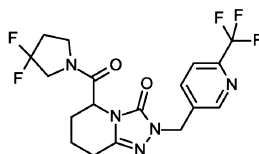
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.72), 0.008 (2.55), 1.687 (1.41), 1.699 (1.48), 1.726 (1.92), 2.023 (1.76), 2.050 (1.24), 2.064 (1.31), 2.073 (2.50), 2.085 (1.00), 2.101 (0.87), 2.328 (0.75), 2.365 (0.71), 2.381 (1.04), 2.410 (1.31), 2.431 (1.22), 2.569 (4.02), 2.578 (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).

Пример 79.

(5RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



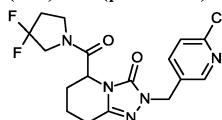
Предоставили (5RS)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту трифторуксусную кислоту (рацемат) (70.0 мг, 153 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (75.8 мг, 199 мкмоль) и триэтиламин (110 мкл, 770 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (26.4 мг, 184 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 37.7 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 80.

(5RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



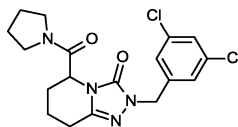
Предоставили (5RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (350 мг, 15% чистоты, 170 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (84.1 мг, 221 мкмоль) и триэтиламин (71 мкл, 510 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (29.3 мг, 204 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.4 мг (69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 81.

(5RS)-2-(3,5-Дихлорбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



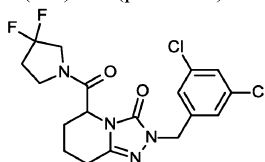
Предоставили (5RS)-2-(3,5-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (рацемат) (70.0 мг, 79% чистоты, 145 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (71.7 мг, 189 мкмоль) и триэтиламин (100 мкл, 730 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (12.4 мг, 174 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 21.4 мг (37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.61 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =395  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 82.

(5RS)-2-(3,5-Дихлорбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



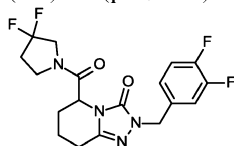
Предоставили (5RS)-2-(3,5-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (рацемат) (70.0 мг, 79% чистоты, 145 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (71.7 мг, 189 мкмоль) и триэтиламин (100 мкл, 730 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (25.0 мг, 174 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 26.4 мг (94% чистоты, 40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.73 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =431  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 83.

(5RS)-2-(3,4-Дифторбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



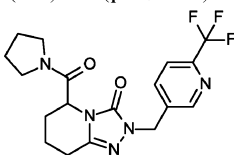
Предоставили (5RS)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (рацемат) (100 мг, 289 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (143 мг, 376 мкмоль) и триэтиламин (200 мкл, 1.4 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (49.8 мг, 347 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 17.0 мг (15% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=399$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 84.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



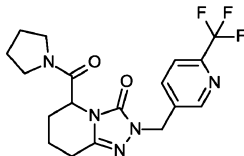
Предоставили (5RS)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту-трифторуксусная кислота (рацемат) (70.0 мг, 153 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (75.8 мг, 199 мкмоль) и триэтиламин (110 мкл, 770 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (15 мкл, 180 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 32.2 мг (53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=396$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 85.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ. [подготовка образца: 75 мг растворили в 1 мл этанола/ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.2 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AD-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 40:60, поток: 20 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 27 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь и 27 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

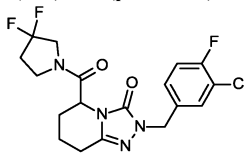
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=3.61$  мин, е.е.=99.9% [колонка: Daicel Chiralcel® OJ-3 3 мкм 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 1:1, 0.2% трифторуксусной кислоты, 1% воды; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.22$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=396$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.61-1.82 (m, 4H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.56-2.72 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.76 (dd, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.64 (s, 1H).

Пример 86.

(5RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



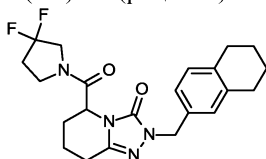
Предоставили (5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (рацемат) (100 мг, 276 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (136 мг, 359 мкмоль) и триэтиламин (190 мкл, 1.4 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (47.6 мг, 331 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 14.0 мг (12% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=415$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 87.

(5RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



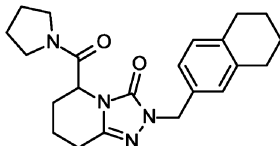
Предоставили (5RS)-3-оксо-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту трифторуксусную кислоту (рацемат) (100 мг, 227 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (112 мг, 295 мкмоль) и триэтиламин (160 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (39.0 мг, 272 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 44.0 мг (47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=417$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 88.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



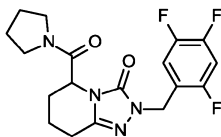
Предоставили (5RS)-3-оксо-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту трифторуксусную кислоту (рацемат) (100 мг, 227 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (112 мг, 295 мкмоль) и триэтиламин (160 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (19.3 мг, 272 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 39.0 мг (45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=381$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 89.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту-трифторуксусную кислоту (рацемат) (100 мг, 227 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (112 мг, 295 мкмоль) и триэтиламин (160 мкл, 1.1 ммоль).

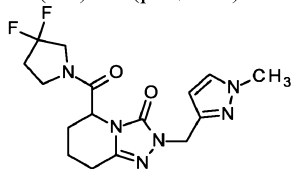
После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (19.3 мг, 272 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 51.0 мг (59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=381$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 90.

(5RS)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



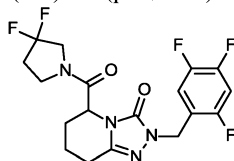
Предоставили (5RS)-2-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту трифторуксусную кислоту (рацемат) (170 мг, 96% чистоты, 417 мкмоль) в ТГФ (3.3 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (206 мг, 542 мкмоль) и триэтиламин (290 мкл, 2.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (71.9 мг, 500 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 7.00 мг (4% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.54$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=367$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 91.

(5RS)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



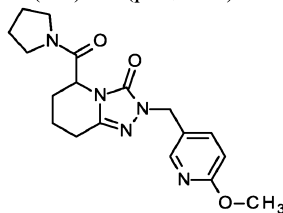
Предоставили (5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту-трифторуксусную кислоту (рацемат) (100 мг, 227 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (112 мг, 295 мкмоль) и триэтиламин (160 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (39.0 мг, 272 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 25.0 мг (94% чистоты, 25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=417$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 92.

(5RS)-2-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



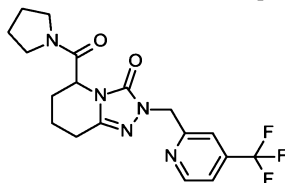
Предоставили (5RS)-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (44.6 мг, 147 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (72.4 мг, 191 мкмоль) и триэтиламин (61 мкл, 440 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (12.5 мг, 176 мкмоль), и реакционную смесь в течение перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Снова добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (72.4 мг, 191 мкмоль), триэтиламин (61 мкл, 440 мкмоль) и пирролидин (12.5 мг, 176 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 12.7 мг (24% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=358$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 93.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (55.0 мг, 161 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (79.4 мг, 209 мкмоль) и триэтиламин (67 мкл, 480 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (13.7 мг, 193 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 51.0 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=396$   $[M+H]^+$ .

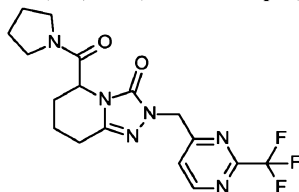
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.19), 0.008 (1.87), 1.681 (1.14), 1.693 (1.55), 1.707 (2.19), 1.718 (3.14), 1.731 (3.80), 1.741 (3.09), 1.755 (2.58), 1.773 (5.88), 1.790 (9.64), 1.807 (7.28), 1.824 (2.17), 1.894 (2.32), 1.910 (6.68), 1.927 (8.29), 1.944 (4.94), 1.962 (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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

## Пример 94.

(5RS)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (45.0 мг, 131 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (64.8 мг, 170 мкмоль) и триэтиламин (55 мкл, 390 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (11.2 мг, 157 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 31.4 мг (100% чистоты, 60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=397$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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



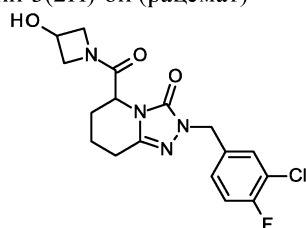
(4.31), 1.943 (2.78), 1.960 (0.86), 2.005 (0.61), 2.017 (0.64), 2.030 (1.24), 2.043 (2.93), 2.053 (3.15), 2.068 (1.74), 2.079 (1.22), 2.086 (1.16), 2.094 (1.11), 2.327 (0.73), 2.367 (0.49), 2.523 (2.15), 2.571 (2.36), 2.586 (2.09), 2.597 (2.01), 2.611 (1.69), 2.625 (1.66), 2.636 (2.90), 2.649 (1.72), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{{2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 95.

(5RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3-гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



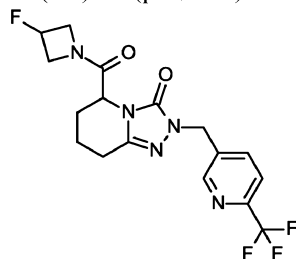
Предоставили (5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (рацемат) (193 мг, 532 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (263 мг, 692 мкмоль) и триэтиламин (300 мкл, 2.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (70.0 мг, 639 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 63.4 мг (31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=381$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 96.

(5RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{{6-(трифторметил)пиримидин-3-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-3-оксо-2-{{6-(трифторметил)пиримидин-3-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (60.0 мг, 175 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (86.6 мг, 228 мкмоль) и триэтиламин (73 мкл, 530 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3-фторацетидингидрохлорид (23.5 мг, 210

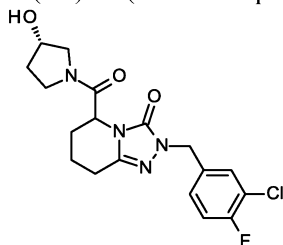
мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 30.0 мг (43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=400$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 97.

(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-гидроксипирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (55.0 мг, 169 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (83.5 мг, 220 мкмоль) и триэтиламин (71 мкл, 510 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-пирролидин-3-олгидрохлорид (25.0 мг, 203 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 66.0 мг (97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=395$   $[M+H]^+$ .

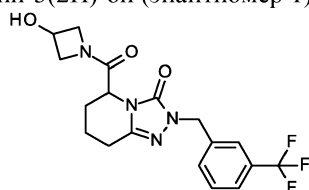
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.74), 0.008 (2.46), 1.668 (1.27), 1.681 (1.28), 1.731 (2.93), 1.741 (2.61), 1.754 (2.32), 1.763 (2.04), 1.827 (0.60), 1.839 (0.73), 1.849 (1.61), 1.860 (1.98), 1.872 (1.68), 1.882 (2.15), 1.892 (1.71), 1.904 (1.25), 1.972 (2.44), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-гидроксипирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

## Пример 98.

(5RS)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (55.0 мг, 161 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (79.7 мг, 209 мкмоль) и триэтиламин (67 мкл, 480 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (21.2 мг, 193 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 7.90 мг (12% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=397$   $[M+H]^+$ .

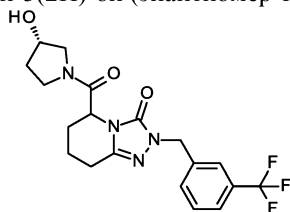
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.666 (2.27), 1.676 (2.26), 1.719 (3.03), 1.920 (1.91), 1.946 (3.45), 2.013 (2.68), 2.020 (2.73), 2.072 (11.94), 2.588 (2.90), 2.597 (5.00), 2.606 (2.91), 2.621 (1.59), 2.631 (2.38), 2.690 (0.66), 3.608 (2.01), 3.623 (2.15), 3.629 (2.19), 3.644 (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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-[(3-гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

## Пример 99.

(5RS)-5-[(3S)-3-Гидрокси-3-пирролидин-1-илкарбонил]-2-[3-(трифторметил)-бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (55.0 мг, 161 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (79.7 мг, 209 мкмоль) и триэтиламин (67 мкл, 480 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-пирролидин-3-олгидрохлорид (23.9 мг, 193 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 10.9 мг (16% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=411$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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

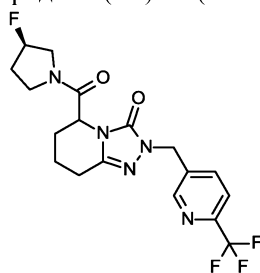
(1.45), 3.353 (1.74), 3.369 (2.56), 3.375 (2.51), 3.393 (2.14), 3.400 (1.78), 3.412 (0.69), 3.436 (0.87), 3.444 (0.78), 3.454 (1.01), 3.461 (1.82), 3.484 (1.52), 3.530 (0.41), 3.550 (1.21), 3.563 (2.45), 3.571 (2.19), 3.583 (1.63), 3.647 (1.29), 3.655 (1.90), 3.668 (1.25), 3.677 (1.47), 3.741 (0.57), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-{[(3S)-3-гидроксипирролидил-1-ил]карбонил}-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 100.

(5RS)-5-{[(3R)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



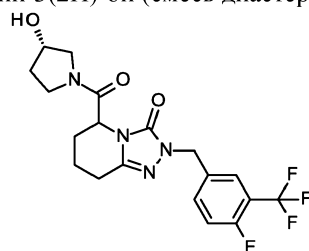
Предоставили (5RS)-3-оксо-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (60.0 мг, 175 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (86.6 мг, 228 мкмоль) и триэтиламин (73 мкл, 530 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R)-3-фторпирролидингидрохлорид (26.4 мг, 210 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат стугутили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции стугутили в вакууме и получили 29.0 мг (40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.21 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =414  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 101.

(5RS)-2-[4-Фтор-3-(трифторметил)бензил]-5-{[(3S)-3-гидроксипирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5RS)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (90.0 мг, 250 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (124 мг, 326 мкмоль) и триэтиламин (100 мкл, 750 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-пирролидин-3-олгидрохлорид (37.1 мг,

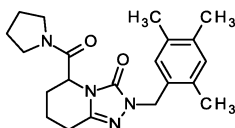
301 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 34.0 мг (32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.30$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=429$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 102.

(5*RS*)-5-(Пирролидин-1-илкарбонил)-2-(2,4,5-триметилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5*RS*)-3-оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (93.0 мг, 295 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (146 мг, 383 мкмоль) и триэтиламин (120 мкл, 880 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (30 мкл, 350 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 55.0 мг (51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=369$   $[M+H]^+$ .

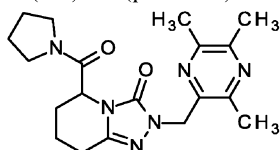
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.95), 0.008 (0.80), 1.661 (0.42), 1.673 (0.74), 1.687 (1.21), 1.697 (1.43), 1.710 (1.15), 1.754 (0.47), 1.772 (1.91), 1.790 (3.37), 1.807 (2.63), 1.823 (0.77), 1.892 (0.79), 1.909 (2.45), 1.926 (3.23), 1.942 (2.13), 1.961 (0.95), 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).

(5*S*)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5*S*)-5-(Пирролидин-1-илкарбонил)-2-(2,4,5-триметилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он.

Пример 103.

(5*RS*)-5-(Пирролидин-1-илкарбонил)-2-[(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (рацемат)



Предоставили (5*RS*)-3-оксо-2-[(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (90.0 мг, 90% чистоты, 255 мкмоль) в ДМФ (1.9 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (126 мг, 332 мкмоль) и триэтиламин (110

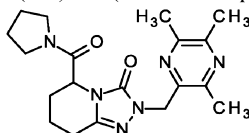
мкл, 770 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (26 мкл, 310 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (97 мг, 255 мкмоль) и триэтиламин (36 мкл, 255 мкмоль) и перемешивали 1 час при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 57.0 мг (60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=371$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 104.

(5RS)-5-(Пирролидин-1-илкарбонил)-2-[(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер2)



(5RS)-5-(Пирролидин-1-илкарбонил)-2-[(3,5,6-триметилпиразин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 46 мг растворили в 4 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.35 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AD-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол: изократический 60% этанол, поток: 25 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 19 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 19 мг (92% чистоты) энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

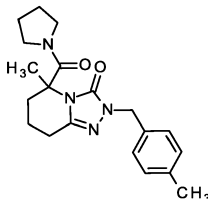
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.11$  мин, e.e.=99% [колонка: Daicel Chiralcel® AD-3 3 мкм 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 1:1; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=371$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.63-1.68 (m, 2H), 1.79 (quin, 2H), 1.86-2.07 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.41 (d, 6H), 2.44-2.61 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.14-3.29 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.87 (s, 2H).

Пример 105.

5(RS)-5-Метил-2-(4-метилбензил)-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



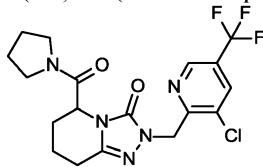
Предоставили (5RS)-5-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (30.0 мг, 99.6 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (49.2 мг, 129 мкмоль) и триэтиламин (42 мкл, 300 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (10 мкл, 120 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 19.4 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=355$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 106.

(5RS)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили метил-(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоксилат (энантиомер 1) (80.0 мг, 205 мкмоль) в ТГФ (1.8 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (101 мг, 266 мкмоль) и триэтиламин (86 мкл, 610 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (21 мкл, 250 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 4.20 мг (5% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.37$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=430$   $[M+H]^+$ .

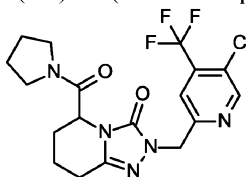
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.19), -0.008 (10.74), 0.008 (9.06), 0.146 (1.10), 1.480 (0.71), 1.701 (6.28), 1.714 (8.22), 1.732 (5.79), 1.744 (2.92), 1.753 (2.52), 1.771 (8.44), 1.788 (14.81), 1.805 (11.31), 1.822 (3.31), 1.891 (3.54), 1.908 (10.25), 1.924 (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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 107.

(5RS)-2-{[5-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (100 мг, 265 мкмоль) в ТГФ (3.8 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксигексафторфосфат (131 мг, 345 мкмоль) и триэтиламин (110 мкл, 800 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (27 мкл, 320 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 65.0 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=430$   $[M+H]^+$ .

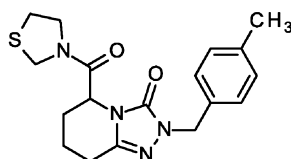
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (2.42), 0.008 (2.12), 1.711 (2.02), 1.724 (2.54), 1.735 (2.04), 1.755 (1.54), 1.772 (4.25), 1.789 (6.89), 1.806 (5.25), 1.823 (1.54), 1.891 (1.57), 1.908 (4.70), 1.925 (5.85), 1.942 (3.54), 1.959 (1.16), 2.005 (2.17), 2.016 (2.70), 2.026 (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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 108.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-5-(1,3-тиазолидин-3-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



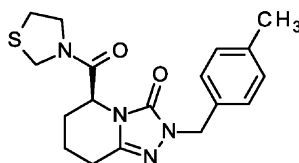
Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (75.0 мг, 261 мкмоль) в ДМФ (3.1 мл) и дихлорметане (1.5 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1Н-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (129 мг, 339 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 680 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 1,3-тиазолидингидрохлорид (39.3 мг, 313 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 44.7 мг (48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4): R<sub>t</sub>=0.76 мин; MS (ESIpos): m/z=359 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -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).

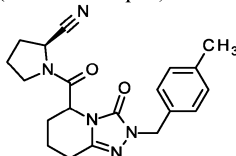
(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 108.

(5S)-2-(4-Метилбензил)-5-(1,3-тиазолидин-3-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Пример 109.

(2S)-1-{[(5RS)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил]карбонил} пирролидин-2-карбонитрил (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (75.0 мг, 261 мкмоль) в ДМФ (3.1 мл) и дихлорметане (1.5 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1Н-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (129 мг, 339 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 680 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (2S)-пирролидин-2-карбонитрилгидрохлорид (41.5 мг, 313 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в



вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 35.4 мг (36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =1.02 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =366  $[M+H]^+$ .

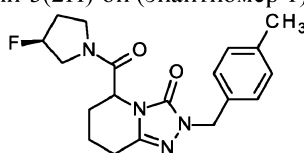
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.03), 0.008 (0.89), 1.654 (0.52), 1.769 (0.69), 2.027 (1.21), 2.042 (1.71), 2.062 (2.62), 2.078 (2.62), 2.094 (1.23), 2.104 (1.05), 2.115 (0.95), 2.136 (0.93), 2.149 (1.11), 2.159 (0.93), 2.175 (0.45), 2.185 (0.59), 2.204 (1.26), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(2S)-1-{[(5S)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил]карбонил}пирролидин-2-карбонитрил.

Пример 110.

(5RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (75.0 мг, 261 мкмоль) в ДМФ (3.1 мл) и дихлорметане (1.5 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (129 мг, 339 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 680 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (39.3 мг, 313 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 56.2 мг (60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.29 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =359  $[M+H]^+$ .

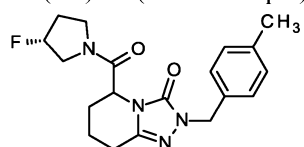
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.69), 0.008 (0.65), 1.692 (0.66), 1.706 (1.32), 1.719 (1.54), 1.737 (0.99), 1.750 (0.44), 1.993 (0.51), 2.004 (0.68), 2.017 (0.58), 2.059 (0.73), 2.073 (0.83), 2.085 (0.81), 2.108 (0.79), 2.122 (0.48), 2.133 (0.55), 2.237 (0.43), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 111.

(5RS)-5-{[(3R)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (75.0 мг, 261 мкмоль) в ДМФ (3.1 мл) и дихлорметане (1.5 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (129 мг, 339 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 680 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R)-3-фторпирролидингидрохлорид (39.3 мг, 313 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 59.0 мг (63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=359$   $[M+H]^+$ .

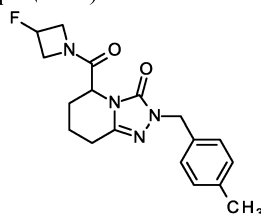
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (1.25), 1.715 (0.81), 1.979 (1.46), 2.021 (0.58), 2.103 (0.66), 2.135 (0.56), 2.272 (16.00), 2.573 (1.00), 2.585 (1.71), 2.598 (0.96), 2.627 (0.61), 3.359 (0.62), 3.378 (0.56), 3.388 (0.41), 3.503 (0.60), 3.522 (1.39), 3.548 (1.10), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 112.

(5RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



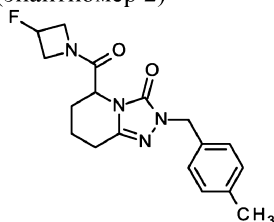
Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (100 мг, 94% чистоты, 326 мкмоль) с 3-фторацетидингидрохлоридом (43.6 мг, 391 мкмоль) в пиridине/ДМФ (5/1) (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридий-гексафторфосфат (161 мг, 423 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 90.8 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=345$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 113.

(5RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 69 мг растворили в 4 мл этанола и 4 мл ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IA-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 32.3 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 32.7 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.53$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IA-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

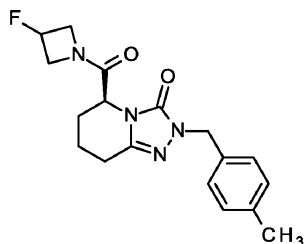
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=345$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 113.

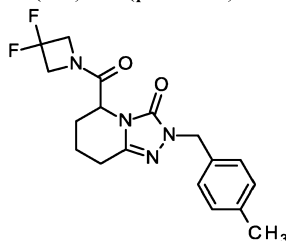
(5S)-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-

а]пиридин-3(2H)-он



Пример 114.

(5RS)-5-[(3,3-Дифторацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



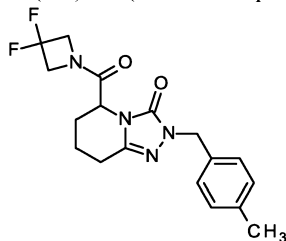
Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) с 3,3-дифторацетидингидрохлоридом (71.0 мг, 548 мкмоль) в пиridине/ДМФ (5/1) (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 118 мг (62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=363$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 115.

(5RS)-5-[(3,3-Дифторацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS)-5-[(3,3-Дифторацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 105 мг растворили в 5 мл этанола и 5 мл ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 53.3 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 53.2 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

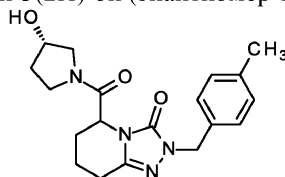
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=3.04$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiraltek® IB-3 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.39$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=363$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 116.

(5RS)-5-{[(3S)-3-Гидроксипирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (75.0 мг, 261 мкмоль) в ДМФ (3.1 мл) и дихлорметане (1.5 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (129 мг, 339 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 680 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-пирролидин-3-олгидрохлорид (38.7 мг, 313 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 54.0 мг (58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

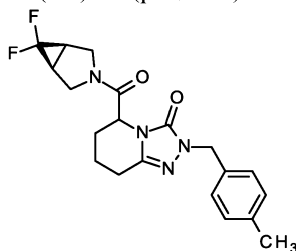
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.41), 1.705 (1.37), 1.716 (1.38), 1.730 (1.13), 1.752 (0.63), 1.763 (0.58), 1.773 (0.48), 1.782 (0.43), 1.847 (0.72), 1.858 (0.82), 1.869 (0.69), 1.879 (0.90), 1.890 (0.66), 1.903 (0.57), 1.948 (0.77), 1.982 (0.83), 2.000 (1.05), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-{[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 117.

(5RS)-5-{[(цис)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



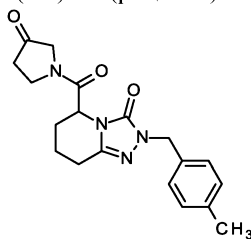
Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) с (цис)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексаном (65.3 мг, 548 мкмоль) в пиридине/ДМФ (5/1) (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридий-гексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 86.7 мг (43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=389$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 118.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-5-[(3-оксопирролидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



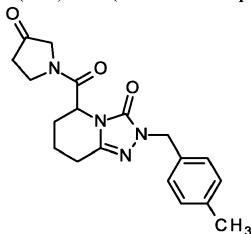
Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (150 мг, 94% чистоты, 489 мкмоль) с пирролидин-3-онгидрохлоридом (71.3 мг, 586 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили триэтиламин (200 мкл, 1.5 ммоль) и О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий-гексафторфосфат (242 мг, 635 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме и осадок примешали к пиридину (2.5 мл) и ДМФ (500 мкл). После добавления (242 мг, 635 мкмоль) и пирролидин-3-онгидрохлорид (71.3 мг, 586 мкмоль) реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом и с помощью 10%-ной лимонной кислотой установили слабокислотной. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 80.7 мг (47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =1.68 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =355  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 119.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-5-[(3-оксопирролидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS)-2-(4-Метилбензил)-5-[(3-оксопирролидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 71 мг растворили в 6 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: этанол 100%; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 21.8 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 20.5 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

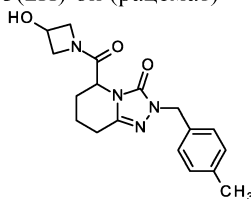
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =2.23 мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IC 50×4.6 мм; растворитель: этанол 100%; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.20 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =355  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 120.

(5RS)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



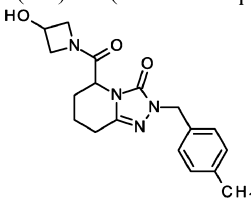
Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) с ацетидин-3-олгидрохлоридом (60.1 мг, 548 мкмоль) в ДМФ (1.7 мл) и пиридином (330 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 143 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 121.

(5RS)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной СФХ [подготовка образца: 115 мг растворили в 15 мл метанол, объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AD 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: CO<sub>2</sub>/метанол 80:20; поток: 80 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 57.4 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 46.4 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

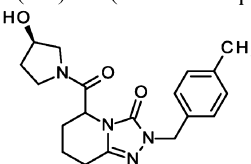
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (СФХ):  $R_t=2.0$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralcel® AD 50×4.6 мм; растворитель: CO<sub>2</sub>/метанол 80:20; поток: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=343$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 122.

(5RS)-5-[(3R)-3-Гидрокси-пирролидин-1-ил]карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (75.0 мг, 261 мкмоль) в ДМФ (3.1 мл) и дихлорметане (1.5 мл) при

комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (129 мг, 339 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (91 мкл, 520 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R)-пирролидин-3-олгидрохлорид (38.7 мг, 313 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 58.1 мг (62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

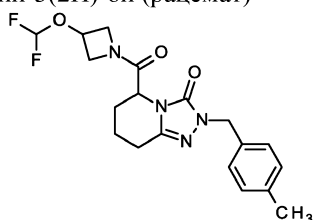
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.58), 0.008 (0.62), 1.649 (0.52), 1.662 (0.50), 1.675 (0.55), 1.689 (0.69), 1.701 (0.85), 1.714 (1.02), 1.721 (1.03), 1.730 (0.92), 1.743 (0.71), 1.754 (0.61), 1.762 (0.56), 1.848 (0.52), 1.859 (0.74), 1.870 (0.56), 1.880 (0.78), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-{[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 123.

(5RS)-5-{[3-(Дифторметокси)ацетидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



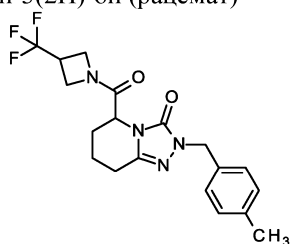
Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) с 3-(дифторметокси)ацетидином (67.5 мг, 548 мкмоль) в пиridине/ДМФ (5/1) (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридий-гексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 27.3 мг (13% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=393$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 124.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-5-{[3-(трифторметил)ацетидин-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) с 3-(трифторметил)ацетидингидрохлоридом (92.8

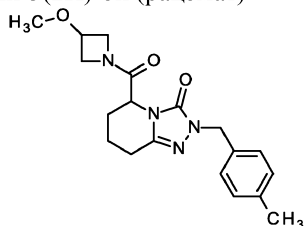
мг, 574 мкмоль) в пиридине/ДМФ (5/1) (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридий-гексафторфосфат (208 мг, 548 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 139 мг (68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=395$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 125.

(5RS)-5-[(3-Метоксиацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) с 3-метоксиацетидином (47.8 мг, 548 мкмоль) в пиридине/ДМФ (5/1) (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридий-гексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент).

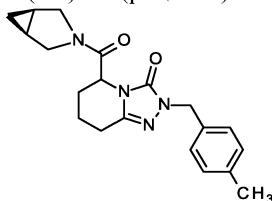
Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 123 мг (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 126.

(5RS)-5-[(цис)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-илкарбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) с (цис)-3-азабицикло[3.1.0]гексангидрохлоридом (65.6 мг, 548 мкмоль) в пиридине/ДМФ (5/1) (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридий-гексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 133 мг (72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=353$   $[M+H]^+$ .

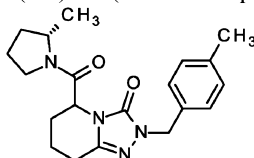
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.049 (0.40), 0.060 (1.02), 0.071 (1.06), 0.081 (0.51), 0.096 (0.86), 0.107 (0.86), 0.689 (0.74), 0.701 (0.76), 0.707 (0.73), 0.713 (0.71), 0.725 (0.66), 1.515 (0.51), 1.524 (0.73), 1.534 (0.65), 1.543 (0.64), 1.550 (0.53), 1.559 (0.62), 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).

Пример 127.

2-(4-Метилбензил)-(5RS)-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (75.0 мг, 261 мкмоль) в дихлорметане (1.5 мл) и ДМФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (129 мг, 339 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (64 мкл, 370 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (2S)-2-метилпирролидин (26.7 мг, 313 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 56.3 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.45 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =355  $[M+H]^+$ .

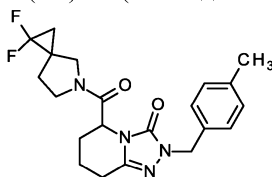
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.083 (4.23), 1.098 (4.29), 1.166 (1.19), 1.182 (1.20), 1.515 (0.43), 1.522 (0.45), 1.544 (0.43), 1.676 (0.49), 1.688 (0.88), 1.702 (1.05), 1.718 (0.90), 1.730 (0.42), 1.862 (0.51), 1.870 (0.56), 1.887 (0.78), 1.905 (1.14), 1.924 (0.88), 1.939 (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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

2-(4-метилбензил)-(5S)-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 128.

(5RS)-{[(3RS)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (200 мг, 696 мкмоль) в дихлорметане (4.0 мл) и ДМФ (8.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (343 мг, 905 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (320 мкл, 1.8 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3RS)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептангидрохлорид (142 мг, 835 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 218 мг (78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.56 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =403  $[M+H]^+$ .

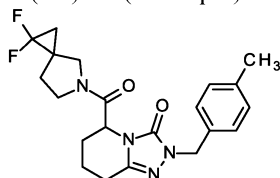
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.41), 0.008 (1.27), 1.069 (0.81), 1.159 (0.77), 1.601 (0.42), 1.614 (0.52), 1.648 (1.24), 1.668 (1.35), 1.694 (1.64), 1.710 (1.47), 2.008 (1.15), 2.099 (0.56), 2.115 (0.57), 2.161 (0.53), 2.271 (15.89), 2.572 (0.75), 2.584 (1.31), 2.625 (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). (Смесь диастереоизомеров).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-{[(3RS)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера).

Пример 129.

(5RS)-{[(3RS)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS)-{[(3RS)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 210 мг растворили в 4 мл ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.2 мл; колонка: Daicel Chiralpak® ID 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: метил трет-бутиловый эфир/ацетонитрил 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 99.0 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 101.0 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

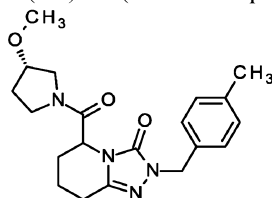
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=10.49$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralcel® ID 250×4.6 мм; растворитель: метил трет-бутиловый эфир/ацетонитрил 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=403$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 130.

(5RS)-{[(3S)-3-Метоксипирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (75.0 мг, 261 мкмоль) в ДМФ (3.1 мл) и дихлорметане (1.5 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (129 мг, 339 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 680 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-метоксипирролидин гидрохлорид (43.1 мг, 313 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 40.8 мг (42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=371$   $[M+H]^+$ .

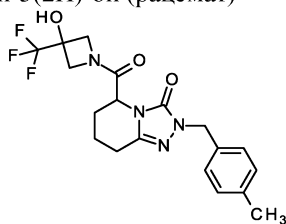
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.98), 0.008 (2.66), 1.644 (0.58), 1.656 (0.64), 1.668 (0.67), 1.702 (0.97), 1.712 (0.97), 1.723 (0.75), 1.860 (0.43), 1.884 (0.68), 1.894 (0.70), 1.906 (0.55), 1.918 (0.89), 1.931 (0.91), 1.940 (0.92), 1.981 (1.60), 1.993 (1.41), 2.003 (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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-{[(3S)-3-Метоксипирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

## Пример 131.

(5RS)-{[3-Гидрокси-3-(трифторметил)ацетидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



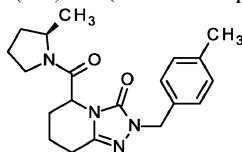
Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) с 3-(трифторметил)ацетидин-3-олгидрохлоридом (97.3 мг, 548 мкмоль) в пиridине/ДМФ (5/1) (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетрамилурионий-гексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 147 мг (68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=411$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 132.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-{[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (75.0 мг, 261 мкмоль) в дихлорметане (1.3 мл) и ДМФ (2.9 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (129 мг, 339 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (64 мкл, 370 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (2R)-2-метилпирролидин (26.7 мг, 313 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.4 мг (50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=355$   $[M+H]^+$ .

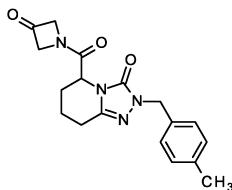
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.50), 0.008 (1.44), 1.057 (6.00), 1.073 (6.07), 1.265 (2.61), 1.281 (2.63), 1.497 (0.42), 1.508 (0.57), 1.517 (0.66), 1.526 (0.56), 1.650 (0.63), 1.659 (0.58), 1.679 (0.60), 1.694 (0.82), 1.714 (1.10), 1.724 (0.98), 1.859 (0.74), 1.870 (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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-2-(4-Метилбензил)-{[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

## Пример 133.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-5-[(3-оксоацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



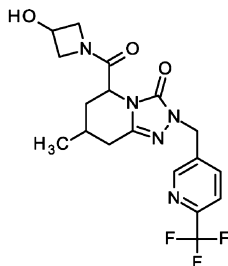
Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) с ацетидин-3-оном (39.0 мг, 548 мкмоль) в пиридине/ДМФ (5/1) (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетрамилурионий-гексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 72.2 мг (41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=341$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 134.

(5RS,7RS)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-7-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



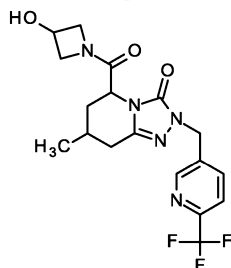
Предоставили (5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 281 мкмоль) в дихлорметане (1.0 мл) и ДМФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (138 мг, 365 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 730 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (36.9 мг, 337 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 85.4 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=412$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 135.

(5RS,7RS)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-7-метил-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,7RS)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-7-метил-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 80 мг растворили в 4 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.3 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 32.0 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 35.0 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Изомер 1.

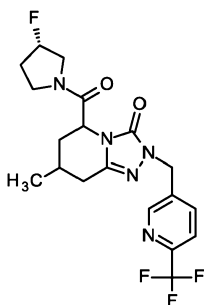
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=5.13$  мин, d.e.=95% [колонка: Daicel Chiralcel® IAC 250×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.63$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=412$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 136.

(5RS,7RS)-5-[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил]-7-метил-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 281 мкмоль) в дихлорметане (1.0 мл) и ДМФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (138 мг, 365 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 730 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (42.3 мг, 337 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 93.0 мг (78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

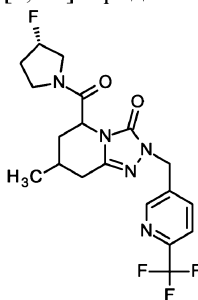
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=428$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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). (Смесь диастереоизомеров).

Пример 137.

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 87 мг растворили в 3 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.1 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 20 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 215 нм]. После разделения выделили 30.1 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 37.4 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

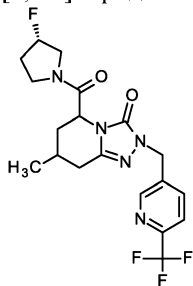
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.07$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® OX-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=428$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 138.

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 87 мг растворили в 3 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.1 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 20 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 215 нм]. После разделения выделили 30.1 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 37.4 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

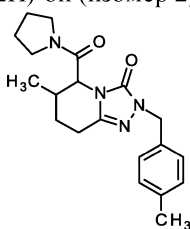
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.43$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® OX-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=428$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 139.

(5RS,6RS)-6-Метил-2-(4-метилбензил)-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



Предоставили (5RS,6RS)-6-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров) (95.0 мг, 315 мкмоль) с пирролидином (28 мкл, 330 мкмоль) в пиридине/ДМФ (5/1) (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (132 мг, 347 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и подвергли непосредственно разделению посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 35 мг растворили в 3 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 40:60; поток: 15 мл/мин; температура 50°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 10 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 11 мг изомера 2, который элюировали вторым.

Изомер 2.

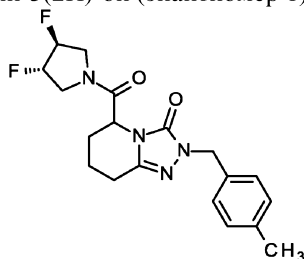
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=12.49$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralcel® IC 250×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 40:60; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=355$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]=0.99 (d, 3H), 1.49-1.62 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.84-2.10 (m, 3H), 2.20 (dtd, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.41-3.41 (m, 1H), 3.57 (dt, 1H), 3.77 (dt, 1H), 4.62-4.83 (m, 3H), 7.07-7.19 (m, 4H).

Пример 140.

(5RS)-5-{[(3S,4S)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (75.0 мг, 261 мкмоль) в ДМФ (2.0 мл) и дихлорметане (1.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1Н-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (129 мг, 339 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 680 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S,4S)-3,4-дифторпирролидин гидрохлорид (45.0 мг, 313 мкмоль), и

реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 53.7 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

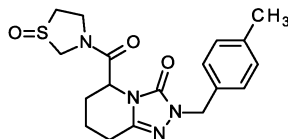
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.624 (0.44), 1.629 (0.48), 1.632 (0.47), 1.637 (0.44), 1.642 (0.54), 1.646 (0.55), 1.651 (0.53), 1.722 (0.68), 1.729 (0.74), 1.738 (0.57), 1.744 (0.43), 1.952 (0.45), 1.957 (0.48), 1.962 (0.44), 1.969 (0.54), 1.976 (0.78), 1.980 (0.81), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-[[3(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 141.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-5-[[1(1RS)-1-оксидо-1,3-тиазолидин-3-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(1,3-тиазолидин-3-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1) (80.0 мг, 223 мкмоль) в дихлорметане (3.0 мл) и разбавили 3-хлорбензолкарбонпероксикислотой (55.0 мг, 70% чистоты, 223 мкмоль). После 4 ч при комнатной температуре разбавили с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 40.0 мг (48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=375$   $[M+H]^+$ .

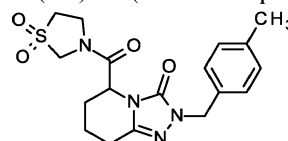
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.627 (0.41), 1.740 (0.62), 1.762 (0.45), 1.987 (0.63), 1.995 (0.76), 2.004 (0.69), 2.022 (0.56), 2.084 (0.42), 2.274 (16.00), 2.514 (0.79), 2.518 (0.79), 2.521 (0.60), 2.568 (0.47), 2.591 (0.73), 2.599 (1.07), 2.634 (0.57), 3.058 (0.50), 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). (Смесь диастереоизомеров).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-2-(4-Метилбензил)-5-[[1(1RS)-1-оксидо-1,3-тиазолидин-3-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера).

Пример 142.

(5RS)-5-[(1,1-Диоксидо-1,3-тиазолидин-3-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(1,3-тиазолидин-3-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1) (32.0 мг, 89.3 мкмоль) в дихлорметане (2.4 мл) и разбавили 3-хлорбензолкарбонпероксикислотой (77.0 мг, 70% чистоты, 312 мкмоль). После 4 ч при комнатной температуре разбавили с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ



(Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 25.5 мг (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

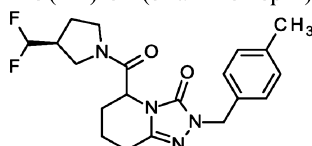
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.583 (0.40), 1.730 (0.58), 1.741 (0.60), 1.962 (0.42), 1.990 (0.89), 1.996 (0.83), 2.015 (0.42), 2.272 (16.00), 2.514 (0.74), 2.518 (0.59), 2.521 (0.48), 2.558 (0.75), 2.569 (0.62), 2.595 (1.12), 2.628 (0.49), 3.423 (0.53), 3.439 (0.95), 3.449 (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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-[(1,1-диоксидо-1,3-тиазолидин-3-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 143.

(5RS)-5-[(3S)-3-(Дифторметил)пирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) в ДМФ (4.0 мл) и дихлорметане (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (172 мг, 452 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 900 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-(дифторметил)пирролидингидрохлорид (65.8 мг, 418 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 78.6 мг (58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

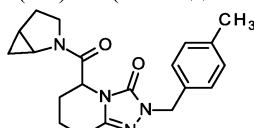
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.665 (0.43), 1.676 (0.55), 1.709 (1.13), 1.829 (0.41), 1.934 (0.46), 1.943 (0.53), 1.950 (0.75), 1.959 (0.76), 1.984 (0.90), 1.994 (0.95), 2.005 (0.70), 2.013 (0.90), 2.026 (0.70), 2.034 (0.69), 2.041 (0.55), 2.046 (0.49), 2.053 (0.41), 2.115 (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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-[(3S)-3-(дифторметил)пирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 144.

(5RS)-5-[(цис)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) в ДМФ (4.0 мл) и дихлорметане (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (172 мг, 452 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 900 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили цис-2-азабицикло[3.1.0]гексангидрохлорид (рацемат) (49.9 мг, 418 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в

вакууме и получили 92.9 мг (76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.41$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=353$   $[M+H]^+$ .

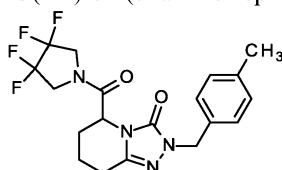
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.618 (0.56), 0.623 (0.56), 0.628 (0.79), 0.633 (0.69), 0.639 (0.64), 0.644 (0.61), 0.650 (0.49), 0.654 (0.45), 0.811 (0.53), 0.828 (0.52), 1.567 (0.43), 1.744 (0.75), 1.755 (0.95), 1.767 (1.00), 1.772 (0.92), 1.784 (0.62), 1.860 (0.57), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-[(цис)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера).

Пример 145.

(5RS)-2-(4-Метилбензил)-5-[(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (50.0 мг, 174 мкмоль) в ДМФ (4.0 мл) и дихлорметане (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (85.8 мг, 226 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (79 мкл, 450 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3,4,4-тетрафторпирролидингидрохлорид (37.5 мг, 209 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 11.0 мг (15% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=413$   $[M+H]^+$ .

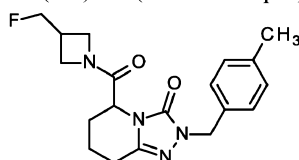
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.007 (0.56), 1.141 (2.17), 1.236 (0.42), 1.658 (0.47), 1.665 (0.57), 1.678 (0.56), 1.686 (0.71), 1.697 (0.83), 1.704 (0.92), 1.716 (0.72), 1.726 (0.43), 1.952 (0.43), 1.958 (0.45), 1.964 (0.44), 1.972 (0.62), 1.980 (0.69), 1.986 (0.74), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-2-(4-Метилбензил)-5-[(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 146.

(5RS)-5-{[3-(фторметил)ацетидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (50.0 мг, 174 мкмоль) в ДМФ (2.0 мл) и дихлорметане (1.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (85.8 мг, 226 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (79 мкл, 450 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3-(фторметил)ацетидинтрифторацетат (42.4 мг, 209 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; раствори-

тель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 23.2 мг (37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=359$   $[M+H]^+$ .

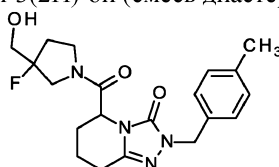
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.007 (0.41), 1.683 (0.67), 1.694 (1.11), 1.705 (1.36), 1.715 (1.05), 1.725 (0.44), 1.911 (0.49), 1.917 (0.52), 1.923 (0.43), 1.986 (0.51), 1.993 (0.63), 2.001 (0.62), 2.005 (0.47), 2.014 (0.63), 2.270 (16.00), 2.514 (0.90), 2.518 (0.75), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-{[3-(фторметил)ацетидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 147.

(5RS)-5-{[(3RS)-3-Фтор-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) в ДМФ (4.0 мл) и дихлорметане (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (172 мг, 452 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 900 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили [(3RS)-3-фторпирролидин-3-ил]метанолгидрохлорид (рацемат) (65.0 мг, 418 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 62.8 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=389$   $[M+H]^+$ .

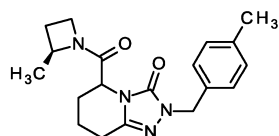
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.007 (0.53), 1.670 (0.41), 1.676 (0.41), 1.685 (0.45), 1.696 (0.56), 1.705 (0.77), 1.716 (1.02), 1.723 (1.05), 1.733 (0.76), 1.973 (0.72), 1.994 (0.76), 2.010 (0.86), 2.023 (0.60), 2.040 (0.73), 2.052 (0.91), 2.064 (0.73), 2.073 (0.74), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-{[(3RS)-3-фтор-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера).

Пример 148.

(5RS)-5-{[(2S)-2-Метилацетидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) в ДМФ (4.0 м) и дихлорметане (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (172 мг, 452 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 900 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (2S)-2-метилацетидингидрохлорид (44.9 мг, 418 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и

осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 70.3 мг (59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.36$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=341$   $[M+H]^+$ .

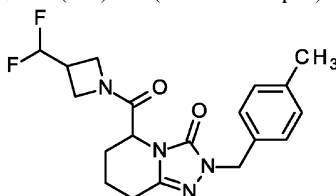
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.314 (3.24), 1.326 (3.25), 1.349 (1.64), 1.361 (1.62), 1.450 (1.44), 1.462 (1.41), 1.520 (1.03), 1.533 (1.02), 1.706 (1.29), 1.797 (0.63), 1.803 (0.73), 1.815 (0.86), 1.819 (0.85), 1.826 (0.82), 1.838 (0.72), 1.849 (0.51), 1.917 (0.49), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-{[(2S)-2-метилацетидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 149.

(5RS)-5-{[3-(Дифторметил)ацетидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (50.0 мг, 174 мкмоль) в ДМФ (4.0 мл) и дихлорметане (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (85.8 мг, 226 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (79 мкл, 450 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3-(дифторметил)ацетидингидрохлорид (30.0 мг, 209 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 32.3 мг (48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

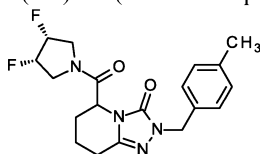
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.676 (0.59), 1.696 (1.28), 1.705 (1.35), 1.714 (1.08), 1.912 (0.46), 1.949 (0.44), 1.984 (0.48), 1.996 (0.65), 2.004 (0.71), 2.012 (0.62), 2.016 (0.60), 2.024 (0.53), 2.270 (16.00), 2.519 (1.23), 2.568 (0.69), 2.577 (1.28), 2.586 (0.71), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-{[3-(дифторметил)ацетидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 150.

(5RS)-5-{[цис-3,4-дифторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) в ДМФ (8.0 мл) и дихлорметане (4.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (172 мг, 452 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 900 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили цис-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (60.0 мг, 418 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакуу-

ме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 97.6 мг (75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=377$   $[M+H]^+$ .

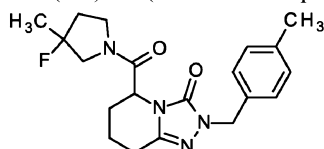
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (0.52), 1.636 (0.49), 1.643 (0.54), 1.668 (0.75), 1.678 (0.74), 1.695 (0.84), 1.707 (1.04), 1.717 (0.98), 1.730 (0.79), 1.949 (0.69), 1.957 (0.59), 1.974 (0.44), 1.996 (0.88), 2.005 (0.65), 2.022 (0.54), 2.031 (0.62), 2.039 (0.67), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-{[цис-3,4-дифторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Пример 151.

(5RS)-5-{[(3RS)-3-Фтор-3-метилпирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) в ДМФ (8.0 мл) и дихлорметане (4.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (172 мг, 452 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 900 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3RS)-3-фтор-3-метилпирролидингидрохлорид (рацемат) (58.3 мг, 418 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 97.9 мг (75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=373$   $[M+H]^+$ .

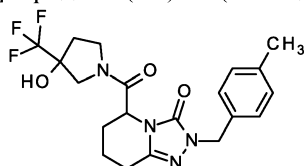
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.81), 0.008 (0.67), 1.487 (2.19), 1.496 (2.37), 1.505 (2.23), 1.521 (2.02), 1.539 (2.25), 1.548 (2.39), 1.557 (2.22), 1.573 (1.99), 1.717 (1.18), 1.971 (0.64), 1.983 (0.87), 1.994 (0.92), 2.041 (0.65), 2.065 (0.84), 2.102 (0.67), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-{[(3RS)-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера).

Пример 152.

(5RS)-5-{[(3RS)-3-Гидрокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (энантиомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) в ДМФ (8.0 мл) и дихлорметане (4.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (172 мг, 452 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 900 мкмоль). После

15 мин перемешивания добавили (3RS)-3-(трифторметил)пирролидин-3-ол (рацемат) (64.8 мг, 418 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 110 мг (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=425$   $[M+H]^+$ .

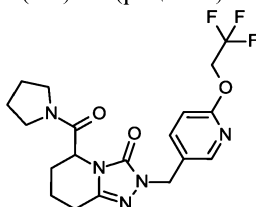
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.70), 0.008 (0.56), 1.664 (0.42), 1.674 (0.50), 1.687 (0.58), 1.719 (1.06), 1.979 (0.80), 1.997 (0.55), 2.015 (0.85), 2.031 (1.20), 2.060 (0.60), 2.077 (0.73), 2.101 (0.91), 2.111 (0.73), 2.124 (0.84), 2.243 (0.48), 2.272 (16.00), 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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примеров 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

(5S)-5-{[(3RS)-3-гидрокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера).

Пример 153.

(5RS)-5-(Пирролидин-1-илкарбонил)-2-{[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



В атмосфере аргона растворили 2,2,2-трифторэтанол (180 мкл, 2.5 ммоль) в 3 мл ДМФ (высушенного с помощью молекулярного сита). При 0°C добавили гидрид натрия (101 мг, 60% чистоты, 2.52 ммоль) и повторно перемешивали 30 мин при 0°C. После добавления (5RS)-2-{[6-(хлорпиридин-3-ил)метил]-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (рацемат) (210 мг, 87% чистоты, 505 мкмоль), растворенного в 1 мл ДМФ, перемешивали 3 дня при 60°C.

Для дальнейшего преобразования сначала дополнительно 2,2,2-трифторэтанол (180 мкл, 2.5 ммоль) растворили в 1 мл ДМФ, затем при 0°C добавили гидрид натрия (101 мг, 60% чистоты, 2.52 ммоль) и смесь повторно перемешивали при 30 мин при 0°C. Полученный таким образом реагентный раствор затем добавили в раствор основной исходной смеси и дополнительно перемешивали 48 ч при 60°C.

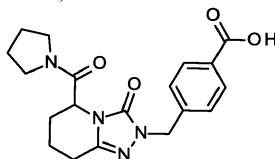
Для переработки охлажденную исходную смесь разбавили водой, насытили хлоридом натрия и несколько раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Оставшийся осадок разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex, 125×30 мм 10 мкм. Поток: 50 мл/мин. градиент (A=вода+0,1% муравьиной кислоты, B=ацетонитрил). Продолжительность разделения 38 мин. Детектирование: 210 нм => 0 мин 0% B, 6 мин 10% B, 27 мин 95% B, 38 мин 95% B, 40 мин 0% B =>). Посредством лиофилизации содержащих целевой продукт фракций получили 24.4 мг (11% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=426$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.59-1.84 (m, 4H), 1.86-2.10 (m, 4H), 2.45 - 2.65 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.20-3.41 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.46 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.98 (q, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H).

Пример 154.

4-{[(5RS)-3-Оксо-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3H)-ил]метил}бензойную кислоту (рацемат)



трет-Бутил-4-{[(5RS)-3-оксо-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3H)-ил]метил}бензоат (рацемат) (245 мг, 574 мкмоль) растворили в 5 мл дихлорметана. После добавления 750 мкл (9.7 ммоль) трифторуксусной кислоты реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь при охлаждении в ледяной ванне и энергичном перемешивании разбавили 3N водного раствора едкого натра и таким образом установили значение pH 3. После разбавления дихлорметаном/водой и экстракции органические фазы разде-

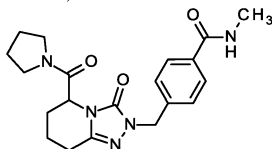
лили, затем водные фазы дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и в вакууме освободили от остатков растворителя. Таким образом, получили 195 мг (92% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=371$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.62-1.84 (m, 4H), 1.89-2.10 (m, 4H), 2.52-2.67 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 3.22-3.41 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.84-4.94 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 2H), 12.92 (br s, 1H).

Пример 155.

N-метил-4-{[(5RS)-3-оксо-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2(3H)-ил]метил}бензамид (рацемат)



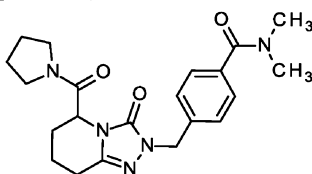
Предоставили 4-{[(5RS)-3-оксо-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2(3H)-ил]метил}бензойную кислоту (рацемат) (78.0 мг, 211 мкмоль) в 2.5 мл дихлорметана, затем добавили HATU (160 мг, 421 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (73 мкл, 420 мкмоль) и метиламин, 33%-ный в этаноле (31 мкл, 250 мкмоль). Исходную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавили дополнительный метиламин, 33%-ный в этаноле (13 мкл, 110 мкмоль) и оставили перемешивать дополнительные 5 ч при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь разбавили дихлорметаном/водой, с помощью 1N водной соляной кислоты установили кислотной, экстрагировали, и органическую фазу разделили. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, затем объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили и Остатки растворителя удалили в вакууме. Неочищенный продукт разделили посредством препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100×30 мм Элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, поток: 65 мл/мин плюс 5 мл 2%-ной муравьиной кислоты в воде, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Ат-колонка впрыскивание (комплексное впрыскивание) профиль градиента: 0-2 мин 10% элюента В, 2-2,2 мин до 20% элюента В, 2,2-7 мин до 60% элюента В, 7-7,5 мин до 92% элюента В, 7,5-9 мин при 92% В). Посредством объединения содержащих целевой продукт лиофилизированных фракций получили 2.00 мг (2.5% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 12):  $R_t=1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=384$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.62-1.83 (m, 4H), 1.87-2.11 (m, 4H), 2.47-2.67 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 2.62 (dt, 1H), 2.77 (d, 3H), 3.23-3.40 (m, 2H, частично скрытый сигналом воды), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.39 (br q, 1H).

Пример 156.

N,N-диметил-4-{[(5RS)-3-оксо-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2(3H)-ил]метил}бензамид (рацемат)



Предоставили 4-{[(5RS)-3-оксо-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2(3H)-ил]метил}бензойную кислоту (рацемат) (78.0 мг, 211 мкмоль) в 2.5 мл дихлорметана, затем добавили HATU (160 мг, 421 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (73 мкл, 420 мкмоль) и диметиламин, 2 М в ТГФ (126 мкл, 252 мкмоль). Исходную смесь перемешивали сначала 4 ч, затем в течение выходных дней при комнатной температуре. Добавили дополнительный диметиламин, 2 М в ТГФ (105 мкл, 210 мкмоль) и оставили перемешивать дополнительные 54 ч при комнатной температуре. Для переработки исходную смесь разбавили дихлорметаном/водой, с помощью 1N водной соляной кислоты установили кислотной, экстрагировали, и органическую фазу разделили. Водную фазу дополнительно дважды экстрагировали дихлорметаном, затем объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, сгустили, и остатки растворителя удалили в вакууме. Неочищенный продукт растворили в ацетонитриле/воде и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 125×30 мм, 10 мкм, элюент: ацетонитрил (В)/вода+0,1% TFA (А), градиент: 0 мин 90% А, 6 мин 90% А, 18 мин 5% А, 20 мин 5% А, 21 мин 90% А, поток: 75 мл/мин, детектор: 210 нм). Посредством объединения содержащих целевой продукт

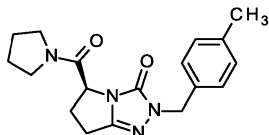
фракций и удаления растворителя в вакууме получили 36.7 мг (42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]=1.62-1.84 (m, 4H), 1.87-2.11 (m, 4H), 2.46-2.69 (m, 2H, частично скрытый сигналом растворителя), 2.90 (br s, 3H), 2.97 (br s, 3H), 3.26 (dt, 1H), 3.36 (dt, 1H), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H, частично скрытый сигналом воды), 4.75 (dd, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H).

Пример 157.

(5S)-2-(4-Метилбензил)-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (энантиомер)



Предоставили (5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (энантиомер) (50.0 мг, 183 мкмоль) в ДМФ (2.2 мл) и дихлорметане (1.1 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (90.2 мг, 238 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (64 мкл, 370 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (15.6 мг, 220 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме. Осадок далее очистили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 37 мг растворили в 1 мл ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.20 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AD-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол: 30:70; поток: 20 мл/мин; температура 23°C; УФ-детектирование: 220 нм]. Получили 19 мг (31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=3.49$  мин, e.e.=99.9% [колонка: Daicel Chiralcel® AD-3 3 мкм 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 1:1, 0.2% трифторуксусной кислоты, 1% воды; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм.

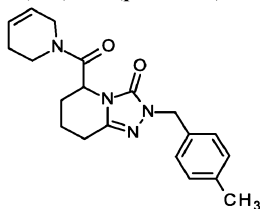
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=327$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

(5S)-конфигурация расположена по причине определения структуры кристалла для примера 157.

Пример 158.

(5RS)-5-(3,6-Дигидропиридин-1(2H)-илкарбонил)-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили 1,2,3,6-тетрагидропиридин (8.3 мг, 0.10 ммоль) в полости каждой из 96 ячеек мультититрационной пластины и разбавили с (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновой кислотой (рацемат) (28.7 мг, 0.10 ммоль) и с НА-TU (49.4 мг, 0.13 ммоль), растворили в 0.8 мл ДМФ. К смеси подмешали 50 мкл 4-метилморфолина, микротитрационную пластину закрыли и встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем отфильтровали, и фильтрат разделили посредством препаративной LC-MS. (прибор MS: Waters, прибор HPLC: Waters (колонка Waters X-Bridge C18, 19 мм×50 мм, 5 мкм, элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил (ULC) с градиентом; поток: 38.5 мл/мин; модифицирующее вещество: водн. аммиак 5%, поток: 1.5 мл/мин; УФ-детектирование: DAD; 210-400 нм) или прибор MS: Waters, прибор ВЭЖХ: Waters (колонка



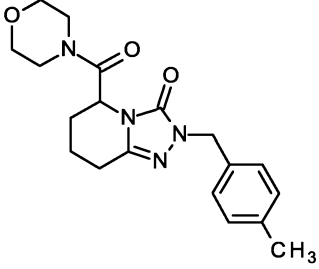
Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100A, AXIA Tech. 50×21.2 мм, элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил (ULC), с градиентом; поток: 38.5 мл/мин; модифицирующее вещество: водн. муравьиная кислота 10%, поток: 1.5 мл/мин; УФ-детектирование: DAD; 210-400 нм).

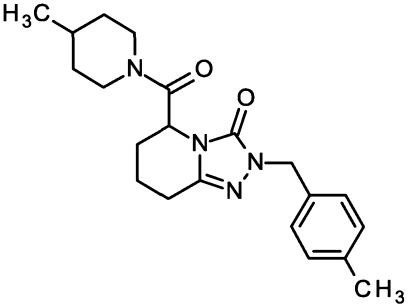
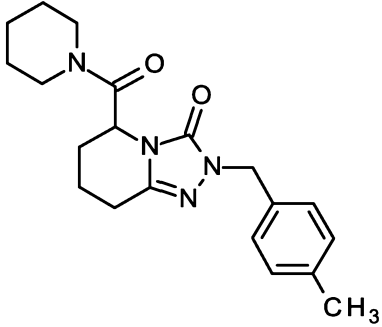
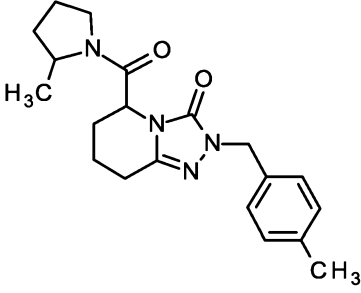
Содержащие целевой продукт фракции в центробежной сушилке сконцентрировали выпариванием. Осадок всех фракций продукта в целом растворили в 1.8 мл DMSO, объединили и снова сконцентрировали выпариванием. Таким образом получили 19.8 мг (56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC/MS (метод 13):  $R_t=0.95$  мин, MS (ESIpos):  $m/z=353$   $[M+H]^+$ .

По аналогии с примером 158 осуществляли примеры соединений, показанные в табл. 1.

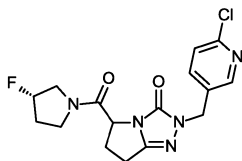
Таблица 1

Пример	Название / структура ИЮПАК (выход)	Аналитические данные
<b>Пример 159</b>	<p>(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(морфолин-4-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)</p>  <p>(19.9 мг, 56% теор. вых.)</p>	<p>LC-MS (Метод 13):</p> <p><math>R_t = 0.85</math> мин</p> <p>MS (ESIpos): <math>m/z = 357</math> <math>[M+H]^+</math></p>

<p><b>Пример</b> <b>160</b></p>	<p>(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-[(4-метилпиперидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)</p>  <p>(19.9 мг, 54% теор. вых.)</p>	<p>LC-MS (Метод 13): <math>R_t = 1.02</math> мин MS (ESIpos): <math>m/z = 369</math> [M+H]<sup>+</sup></p>
<p><b>Пример</b> <b>161</b></p>	<p>(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(пиперидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)</p>  <p>(22.1 мг, 62% теор. вых.)</p>	<p>LC-MS (Метод 13): <math>R_t = 0.96</math> мин MS (ESIpos): <math>m/z = 355</math> [M+H]<sup>+</sup></p>
<p><b>Пример</b> <b>162</b></p>	<p>(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-[2(RS)-(2-метилпирролидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (4 стереоизомера e)</p>  <p>(19.4 мг, 55% теор. вых.)</p>	<p>LC-MS (Метод 13): <math>R_t = 0.95</math> мин MS (ESIpos): <math>m/z = 355</math> [M+H]<sup>+</sup></p>

## Пример 163.

(5RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]карбонил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



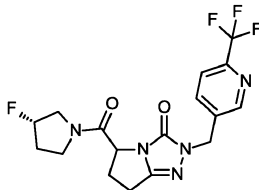
Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 78% чистоты, 199 мкмоль) в ТГФ (2.1 мл) при комнатной температуре. Затем добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (29.9 мг, 238 мкмоль), HATU (98.1 мг, 258 мкмоль) и триэтиламин (170 мкл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили триэтиламин (55 мкл, 400 мкмоль), (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (12.5 мг, 99.3 мкмоль) и HATU (37.7 мг, 99.3 мкмоль) и перемешивали в течение дополнительных 90 минут. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 5.91 мг (8% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=0.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=366$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 164.

(5RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 228 мкмоль) в ТГФ (2.4 мл) при комнатной температуре. Затем добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (34.4 мг, 274 мкмоль), HATU (113 мг, 297 мкмоль) и триэтиламин (190 мкл, 1.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Снова добавили HATU (113 мг, 297 мкмоль), (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (17.2 мг, 137 мкмоль) и триэтиламин (190 мкл, 1.4 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Снова добавили HATU (113 мг, 297 мкмоль), (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (17.2 мг, 137 мкмоль) и триэтиламин (190 мкл, 1.4 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 39.4 мг (43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

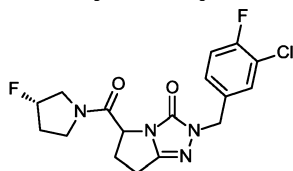
LC-MS (метод 4):  $R_f=0.63$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=400$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 165.

(5*RS*)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3*S*)-3-фторпирролидин-1-ил]карбонил]-2,5,6,7-тетрагидро-3*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



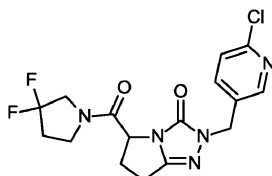
Предоставили (5*S*)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 87% чистоты, 209 мкмоль) в ТГФ (2.2 мл) при комнатной температуре. Затем добавили (3*S*)-3-фторпирролидингидрохлорид (31.5 мг, 251 мкмоль), НАТУ (103 мг, 272 мкмоль) и триэтиламин (180 мкл, 1.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили (3*S*)-3-фторпирролидингидрохлорид (15.8 мг, 126 мкмоль), НАТУ (103 мг, 272 мкмоль) и триэтиламин (180 мкл, 1.3 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 16.4 мг (20% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.37 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =383  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 166.

(5*RS*)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-2,5,6,7-тетрагидро-3*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



Предоставили (5*S*)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 78% чистоты, 199 мкмоль) в ТГФ (2.1 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (34.2 мг, 238 мкмоль), НАТУ (98.1 мг, 258 мкмоль) и триэтиламин (170 мкл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Снова добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (17.1 мг, 119 мкмоль), НАТУ (98.1 мг, 258 мкмоль) и триэтиламин (55 мкл, 400 мкмоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 21.2 мг (28% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

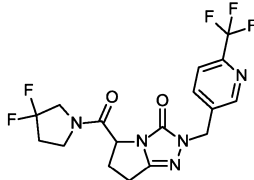
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.11 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =384  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 167.

(5RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 228 мкмоль) в ТГФ (2.4 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (39.4 мг, 274 мкмоль), НАТУ (113 мг, 297 мкмоль) и триэтиламин (190 мкл, 1.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Снова добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (19.7 мг, 137 мкмоль), НАТУ (113 мг, 297 мкмоль) и триэтиламин (64 мкл, 460 мкмоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент).

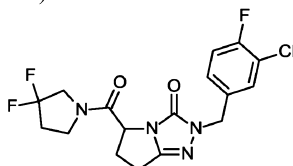
Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 15.4 мг (16% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.30 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =418  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 168.

(5RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



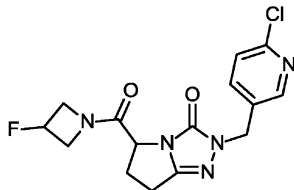
Предоставили (5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 87% чистоты, 209 мкмоль) в ТГФ (2.2 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (36.1 мг, 251 мкмоль), НАТУ (103 мг, 272 мкмоль) и триэтиламин (180 мкл, 1.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 64.0 мг (71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.79 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =401  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 169.

(5RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



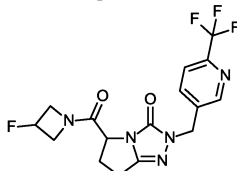
Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 78% чистоты, 199 мкмоль) в ТГФ (2.1 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 3-фторацетидингидрохлорид (26.6 мг, 238 мкмоль), НАТУ (98.1 мг, 258 мкмоль) и триэтиламин (170 мкл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили 3-фторацетидингидрохлорид (13.3 мг, 119 мкмоль), НАТУ (98.1 мг, 258 мкмоль) и триэтиламин (55 мкл, 400 мкмоль) и перемешивали в течение дополнительных 5 ч. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 15.4 мг (21% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=352$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 170.

(5RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



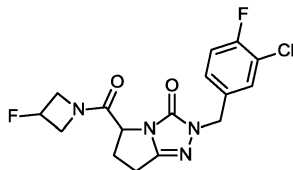
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 228 мкмоль) в ТГФ (2.4 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 3-фторацетидингидрохлорид (30.6 мг, 274 мкмоль), НАТУ (113 мг, 297 мкмоль) и триэтиламин (190 мкл, 1.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 5.30 мг (6% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=386$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 171.

(5RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



Предоставили (5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 87% чистоты, 209 мкмоль) в ТГФ (2.2 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 3-фторацетидингидрохлорид (28.0 мг, 251 мкмоль), НАТУ (103 мг, 272 мкмоль) и триэтиламин (180 мкл, 1.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Снова добавили 3-фторацетидингидрохлорид (14.0 мг, 126 мкмоль), НАТУ (103 мг, 272 мкмоль) и триэтиламин (180 мкл, 1.3 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент).

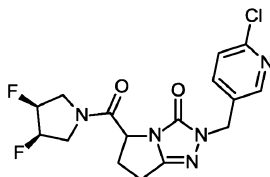
Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 31.2 мг (40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f$ =1.34 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =369  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 172.

(5RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]карбонил]-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



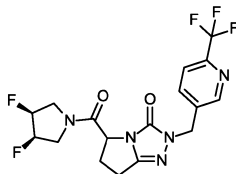
Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 78% чистоты, 199 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (34.2 мг, 238 мкмоль), НАТУ (98.1 мг, 258 мкмоль) и триэтиламин (170 мкл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Снова добавили НАТУ (98.1 мг, 258 мкмоль), триэтиламин (55 мкл, 400 мкмоль) и (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (17.1 мг, 119 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.7 мг (59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f$ =1.01 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =384  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 173.

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



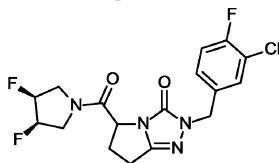
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 228 мкмоль) в ТГФ (2.4 мл) при комнатной температуре. Затем добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (39.4 мг, 274 мкмоль), НАТУ (113 мг, 297 мкмоль) и триэтиламин (190 мкл, 1.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 80.3 мг (84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.24 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =418  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 174.

(5RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]карбонил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



Предоставили (5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 87% чистоты, 209 мкмоль) в ТГФ (2.2 мл) при комнатной температуре. Затем добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (36.1 мг, 251 мкмоль), НАТУ (103 мг, 272 мкмоль) и триэтиламин (180 мкл, 1.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 62.9 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

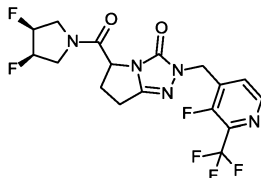
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.40 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =401  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).



## Пример 175.

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



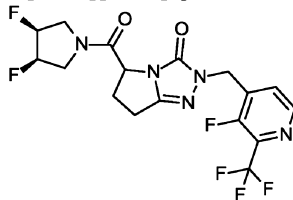
Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (66.0 мг, 183 мкмоль) в ТГФ (1.9 мл) при комнатной температуре. Затем добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (31.5 мг, 220 мкмоль), NATU (90.5 мг, 238 мкмоль) и триэтиламин (150 мкл, 1.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили NATU (90.5 мг, 238 мкмоль), триэтиламин (150 мкл, 1.1 ммоль) и (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (52.5 мг, 366 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 53.0 мг (63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=436$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 176.

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (энантиомер 1)



(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 53 мг растворили в 3 мл ацетонитрила и 1 мл этанола (нагретый); объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AS-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 9.2 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 12.4 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Энантиомер 1.

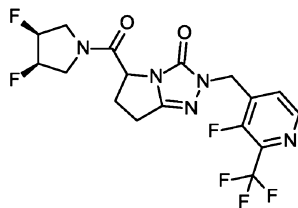
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.22$  мин, е.е.=99% [колонка: Daicel Chiraltek® AS, 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=436$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 177.

(5RS)-5-[[[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил]карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (энантиомер 2)



(5RS)-5-[[[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил]карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 53 мг растворили в 3 мл ацетонитрила и 1 мл этанола (нагретый); объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AS-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 9.2 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 12.4 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Энантиомер 2.

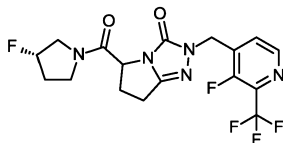
Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t$ =3.86 мин, е.е.=98% [колонка: Daicel Chiraltek® AS, 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 40:60; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.71 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =436 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 178.

(5RS)-5-[[[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



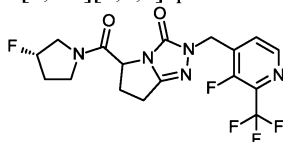
Предоставили (5S)-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (66.0 мг, 182 мкмоль) в ТГФ (1.9 мл) при комнатной температуре. Затем добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (27.5 мг, 219 мкмоль), НАТУ (90.2 мг, 237 мкмоль) и триэтиламин (150 мкл, 1.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (13.7 мг, 109 мкмоль), НАТУ (90.2 мг, 237 мкмоль) и триэтиламин (150 мкл, 1.1 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 60.9 мг (78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.69 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =418 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 179.

(5RS)-5-[[[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (изомер 1)



(5RS)-5-{{[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-{{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 60 мг растворили в 3 мл ацетонитрила и 1 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AS-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 10.7 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 15.6 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

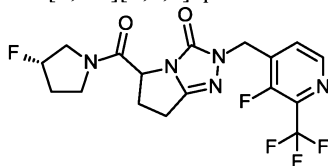
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.20$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiraltek® AS, 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=418$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 180.

(5RS)-5-{{[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-{{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (изомер 2)



(5RS)-5-{{[(3S)-3-Фторпирролидин-1-ил]карбонил}-2-{{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 60 мг растворили в 3 мл ацетонитрила и 1 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AS-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 10.7 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 15.6 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

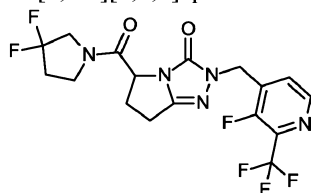
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=3.51$  мин, d.e.=97.4% [колонка: Daicel Chiraltek® AS, 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=418$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 181.

(5RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



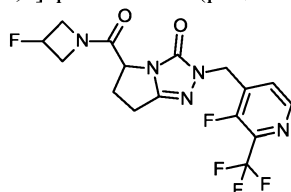
Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (66.0 мг, 182 мкмоль) в ТГФ (1.9 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (31.4 мг, 219 мкмоль), НАТУ (90.2 мг, 237 мкмоль) и триэтиламин (150 мкл, 1.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (15.7 мг, 109 мкмоль), НАТУ (90.2 мг, 237 мкмоль) и триэтиламин (150 мкл, 1.1 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 38.9 мг (49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=436$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 182.

(5RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



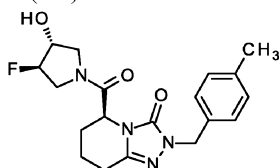
Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоновую кислоту (66.0 мг, 182 мкмоль) в ТГФ (1.9 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 3-фторацетидингидрохлорид (24.4 мг, 219 мкмоль), НАТУ (90.2 мг, 237 мкмоль) и триэтиламин (150 мкл, 1.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили 3-фторацетидингидрохлорид (12.2 мг, 109 мкмоль), НАТУ (90.2 мг, 237 мкмоль) и триэтиламин (150 мкл, 1.1 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 39.0 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=404$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 183.

(5S)-5-{[(3R,4R)-3-Фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



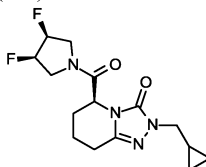
Предоставили (5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 327 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (161 мг, 425 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (280 мкл, 1.6 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R,4R)-4-фторпирролидин-3-олгидрохлорид (55.6 мг, 393 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 10). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 27.0 мг (22% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.19 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =375  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 184.

(5S)-2-(Циклопропилметил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



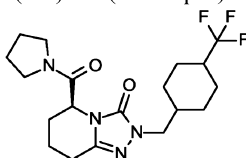
В атмосфере аргона: предоставили (5S)-2-(циклопропилметил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (115 мг, 460 мкмоль) в ТГФ (8.5 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (228 мг, 599 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (240 мкл, 1.4 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (79.3 мг, 553 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме и осадок растворили водой и ацетонитрилом и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 53.3 мг (35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.56 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =327  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 185.

(5S)-5-(Пирролидин-1-илкарбонил)-2-{[транс/цис-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[цис/транс-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров, 2 изомера) (445 мг, 1.26 ммоль) в ТГФ (13 мл) при комнатной температуре. Затем добавили пирролидин (120 мкл, 1.5 ммоль), НАТУ (621 мг, 1.63 ммоль) и триэтиламин (880 мкл, 6.3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×40 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 158 мг (31% теор. вых.) смеси диастереоизомеров (2 изомера).

(5S)-5-(Пирролидин-1-илкарбонил)-2-{[транс/цис-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 158 мг растворили в 15 мл метанол; объем вводимой пробы: 1 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×30 мм; растворитель: диоксид углерода/этанол 70:30; поток: 80 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 56 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 54 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

#### Изомер 1.

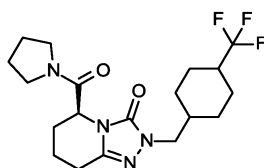
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=0.85$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IB, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 70:30; поток: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=401$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 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).

#### Пример 186.

(5S)-5-(Пирролидин-1-илкарбонил)-2-{[транс/цис-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5S)-5-(Пирролидин-1-илкарбонил)-2-{[транс/цис-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 158 мг растворили в 15 мл метанол; объем вводимой пробы: 1 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×30 мм; растворитель: диоксид углерода/этанол 70:30; поток: 80 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 56 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 54 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

#### Изомер 2.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=1.84$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IB, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 70:30; поток: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм].

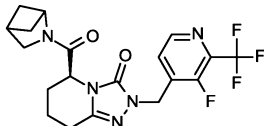
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=401$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 187.

(5S)-5-(2-Азабицикло[2.1.1]гекс-2-илкарбонил)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



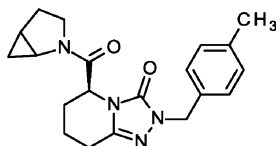
Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (126 мг, 319 мкмоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (157 мг, 414 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (560 мкл, 3.2 ммоль). После 10 мин перемешивания добавили 2-3-азабицикло[2.1.1]гексан-трифторуксусную кислоту (75.4 мг, 382 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/с 0.1% муравьиной кислоты-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 23.6 мг (17% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.31 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =426 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 188.

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-Азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5S)-5-[(цис)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 85 мг растворили в 5 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 20:80; поток: 20 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 32.5 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 38.2 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

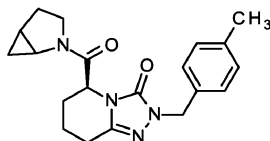
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =4.02 мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralpak® AY-3-3 мкм 50×6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 20:80; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.40 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =353 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 189.

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5S)-5-[(цис)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 85 мг растворили в 5 мл этанола; объемом вводимой пробы: 0.4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 20:80; поток: 20 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 32.5 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 38.2 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Изомер 2.

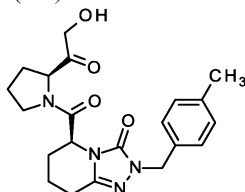
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=5.66$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralpak® AY-3-3 мкм 50×6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 20:80; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.40$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=353$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 190.

(5S)-5-{[(2S)-2-гликолоилпирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили 2-[(2S)-1-{[(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил]карбонил}пирролидин-2-ил]-2-оксоэтил-ацетат (124 мг, 282 мкмоль) в ТГФ (1.5 мл) и воде (1.5 мл) и добавили гидроксид лития (16.9 мг, 706 мкмоль), растворенный в воде. Реакционную смесь после 30 мин перемешивания при комнатной температуре разбавили водой, 1N соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 11). Сохраняющие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 21.7 мг (19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

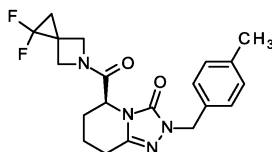
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=399$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).



## Пример 191.

(5S)-5-[(1,1-Дифтор-5-азаспиро[2.3]гекс-5-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



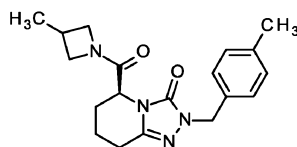
Предоставили (5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 174 мкмоль) в дихлорметане (4.0 мл) и ДМФ (7.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (85.8 мг, 226 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (42 мкл, 240 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 1,1-дифтор-5-азаспиро-[2.3]гексангидрохлорид (32.5 мг, 209 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 22.0 мг (30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=389$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 192.

(5S)-5-[(3-Метилацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



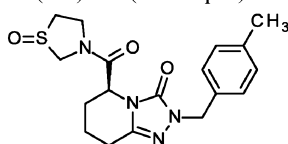
Предоставили (5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 174 мкмоль) в ДМФ (4.0 мл) и дихлорметане (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (85.8 мг, 226 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (79 мкл, 450 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3-метилацетидингидрохлорид (22.5 мг, 209 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 39.3 мг (63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_f=1.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=341$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 193.

(5S)-2-(4-Метилбензил)-5-{[(1RS)-1-оксидо-1,3-тиазолидин-3-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5S)-2-(4-Метилбензил)-5-{[(1RS)-1-оксидо-1,3-тиазолидин-3-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 24.8 мг растворили в 1.5 мл этанола;

объем вводимой пробы: 1.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: этанол; поток: 15 мл/мин; температура 60°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 8.0 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 10 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

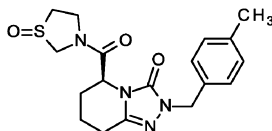
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=9.22$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: этанол; поток: 15 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=375$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 194.

(5S)-2-(4-Метилбензил)-5-[[1(1RS)-1-оксидо-1,3-тиазолидин-3-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5S)-2-(4-Метилбензил)-5-[[1(1RS)-1-оксидо-1,3-тиазолидин-3-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 24.8 мг растворили в 1.5 мл этанола; объем вводимой пробы: 1.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: этанол; поток: 15 мл/мин; температура 60°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 8.0 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 10 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

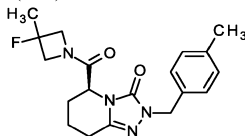
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=11.44$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: этанол; поток: 15 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=375$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 195.

(5S)-5-[(3-Фтор-3-метилацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 174 мкмоль) в ДМФ (2.0 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (79 мкл, 450 мкмоль) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (85.8 мг, 226 мкмоль) и дихлорметан (1.0 мл). После 15 мин перемешивания добавили 3-фтор-3-метилацетидингидрохлорид (24.0 мг, 191 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 23.9 мг (38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

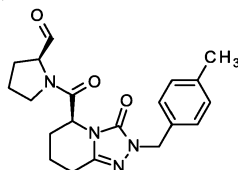
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=359$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 196.

(2S)-1-{[(5S)-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил]карбонил}пирролидин-2-карбальдегид



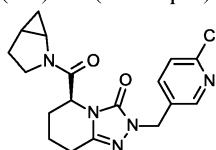
Предоставили дихлорид шавелевой кислоты (20 мкл, 230 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) и охладили до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Затем накапали раствор из диметилсульфоксида (36 мкл, 500 мкмоль) и дихлорметана (1 мл) и повторно перемешивали в течение 15 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Накапали (5S)-5-{[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]карбонил}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (77.8 мг, 210 мкмоль), растворенный в дихлорметане (2 мл), и реакционную смесь повторно перемешивали в течение дополнительных 60 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Накапали триэтиламин (150 мкл, 1.1 ммоль) и повторно перемешивали в течение дополнительных 20 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь довели до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавили водой. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; растворитель: метанол/дихлорметан 10/90). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 48.9 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=369$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 197.

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-Азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (68.0 мг, 220 мкмоль) в ТГФ (3.7 мл) при комнатной температуре. Затем добавили НАТУ (109 мг, 286 мкмоль), (1RS,5SR)-2-азабицикло[3.1.0]гексангидрохлорид (31.6 мг, 264 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 660 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 63.0 мг (77% теор. вых.) смеси диастереоизомеров (2 изомера).

Смесь диастереоизомеров (2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 63 мг растворили в 2 мл ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IF 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 20:80; поток: 20 мл/мин; температура  $30^{\circ}\text{C}$ ; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 15.3 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 17.2 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.91$  мин, d.e.>99% [колонка: Daicel Chiralpak® IF, 50×4.6 мм;

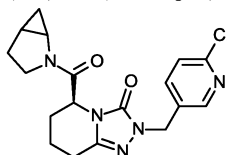
растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=374$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 198.

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-Азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-Азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 63 мг растворили в 2 мл ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IF 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 20:80; поток: 20 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 15.3 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 17.2 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

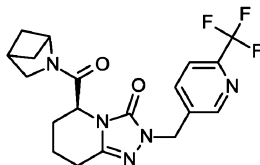
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=4.28$  мин, d.e.=98% [колонка: Daicel Chiralpak® IF, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=374$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 199.

(5S)-5-(2-Азабицикло[2.1.1]гекс-2-илкарбонил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (112 мг, 327 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (161 мг, 425 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (570 мкл, 3.3 ммоль). После 10 мин перемешивания добавили 2-3-азабицикло[2.1.1]гексан-трифторуксусную кислоту (77.4 мг, 393 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 24.2 мг (18% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

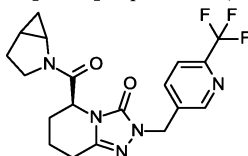
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=408$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 200.

(5S)-5-[(1R,5SR)-2-Азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (251 мг, 733 мкмоль) в ТГФ (12 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (362 мг, 953 мкмоль), (1R,5S)-2-азабицикло[3.1.0]гексангидрохлорид (105 мг, 880 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (380 мкл, 2.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HATU (279 мг, 733 мкмоль), (1R,5SR)-2-азабицикло[3.1.0]гексангидрохлорид (88 мг, 733 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (127 мкл, 1.7 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 20 ч. Реакционную смесь сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 54.0 мг (18% теор. вых.) смеси диастереоизомеров (2 изомера).

Смесь диастереоизомеров (2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 54 мг растворили в 20 мл метанол; объем вводимой пробы: 1 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: диоксид углерода/метанол 80:20; поток: 80 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 20.2 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 21.3 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

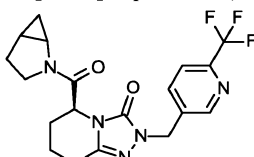
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=5.41$  мин, d.e.>99.5% [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/метанол 80:20; поток: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.32$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=408$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 201.

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-Азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 54 мг растворили в 20 мл метанол; объем вводимой пробы: 1 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: диоксид углерода/метанол 80:20; поток: 80 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 20.2 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 21.3 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

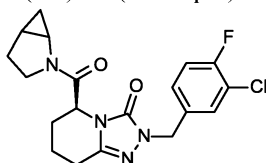
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=6.82$  мин, d.e.>99.5% [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/метанол 80:20; поток: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=408$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 202.

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-Азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



Предоставили (5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (533 мг, 1.64 ммоль) в ТГФ (1.5 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (809 мг, 2.13 ммоль), (1RS,5SR)-2-азабицикло[3.1.0]гексангидрохлорид (235 мг, 1.96 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (860 мкл, 4.9 ммоль). Снова добавили HATU (622 мг, 1.64 ммоль), (1RS,5SR)-2-азабицикло[3.1.0]гексангидрохлорид (196 мг, 1.63 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (287 мкл, 1.6 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 20 ч. Реакционную смесь сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 112 мг (18% теор. вых.) смеси диастереоизомеров (2 изомера).

Смесь диастереоизомеров (2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 112 мг растворили в 2 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.35 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 40:60; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 42.1 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 63.6 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

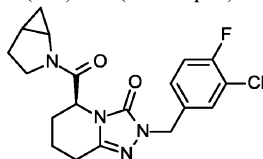
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=7.43$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 203.

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-Азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-Азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 112 мг растворили в 2 мл этанола; объемом вводимой пробы: 0.35 мл; колонка: Daicelandrel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 40:60; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 42.1 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 63.6 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Изомер 2.

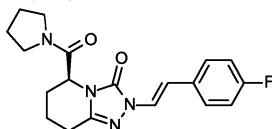
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=10.06$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 204.

(5S)-2-[(E)-2-(4-Фторфенил)винил]-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(E)-2-(4-фторфенил)винил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (195 мг, 643 мкмоль) в ТГФ (6.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (317 мг, 836 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (560 мкл, 3.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (64 мкл, 770 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×40 мм; растворитель: ацетонитрил/с 0.1% муравьиной кислоты-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 68.5 мг (30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

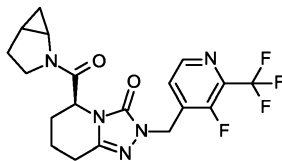
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=357$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 205.

(5S)-5-[(1R,5SR)-2-Азабицикло[3.1.0]гекс-2-илкарбонил]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



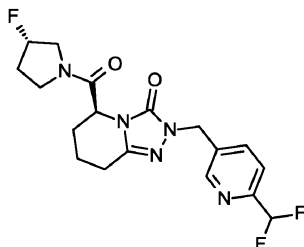
Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (52.0 мг, 144 мкмоль) в ТГФ (130 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (71.3 мг, 188 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (76 мкл, 430 мкмоль) и (1R,5SR)-2-азабицикло[3.1.0]гексангидрохлорид (20.7 мг, 173 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 35.0 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.40 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =426  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 206.

(5S)-2-{[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5-{[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 25% чистоты, 77.1 мкмоль) в ТГФ (800 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили (3S)-3-фторпирролидин (8.24 мг, 92.5 мкмоль), HATU (38.1 мг, 100 мкмоль) и триэтиламин (54 мкл, 390 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 15.8 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

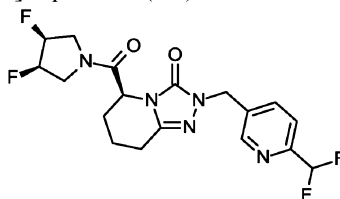
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.05 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =396  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).



Пример 207.

(5S)-2-{{[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5-[[3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



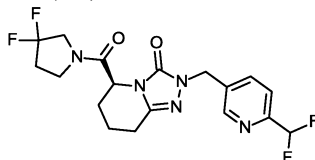
Предоставили (5S)-2-{{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 25% чистоты, 77.1 мкмоль) в ТГФ (800 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидин (9.91 мг, 92.5 мкмоль), НАТУ (38.1 мг, 100 мкмоль) и триэтиламин (54 мкл, 390 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 16.4 мг (49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=414$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 208.

(5S)-2-{{[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



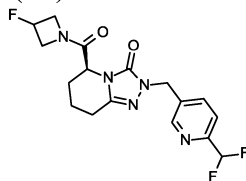
Предоставили (5S)-2-{{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 25% чистоты, 77.1 мкмоль) в ТГФ (800 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили 3,3-дифторпирролидин (9.91 мг, 92.5 мкмоль), НАТУ (38.1 мг, 100 мкмоль) и триэтиламин (54 мкл, 390 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 24.3 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=414$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 209.

(5S)-2-{{[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



## Предоставили

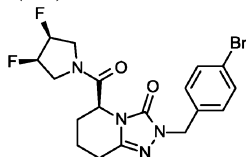
(5S)-2-{{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 25% чистоты, 77.1 мкмоль) в ТГФ (800 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили 3-фторацетидин (6.95 мг, 92.5 мкмоль), НАТУ (38.1 мг, 100 мкмоль) и триэтиламин (54 мкл, 390 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 23.2 мг (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.01 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =382  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 210.

(5S)-2-(4-Бромбензил)-5-{{[3R,4S]-3,4-дифторпирролидин-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



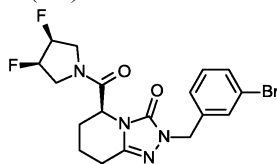
Предоставили (5S)-2-(4-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (134 мг, 47% чистоты, 179 мкмоль) в ТГФ (2.6 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (88.1 мг, 232 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (250 мкл, 1.4 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (30.8 мг, 214 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 54.3 мг (69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.47 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =441  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 211.

(5S)-2-(3-Бромбензил)-5-[[[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



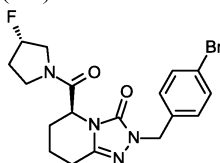
Предоставили (5S)-2-(3-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (128 мг, 59% чистоты, 215 мкмоль) в ТГФ (3.1 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (106 мг, 279 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (300 мкл, 1.7 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (37.0 мг, 258 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 23.2 мг (24% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=441$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 212.

(5S)-2-(4-Бромбензил)-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-(4-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (134 мг, 47% чистоты, 179 мкмоль) в ТГФ (2.6 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (88.1 мг, 232 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (250 мкл, 1.4 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (26.9 мг, 214 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 51.7 мг (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

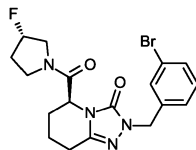
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.40$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=423$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 213.

(5S)-2-(3-Бромбензил)-5-[[3-(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-(3-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (128 мг, 59% чистоты, 215 мкмоль) в ТГФ (3.1 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (106 мг, 279 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (300 мкл, 1.7 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (32.4 мг, 258 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили.

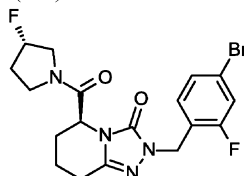
Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 55.5 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.40$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=423$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 214.

(5S)-2-(4-Бром-2-фторбензил)-5-[[3-(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



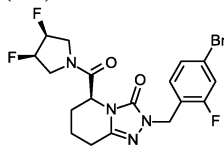
Предоставили (5S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (85.0 мг, 223 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (110 мг, 290 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (33.6 мг, 267 мкмоль), и реакционную смесь в течение выходных дней перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 49.1 мг (50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=441$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 215.

(5S)-2-(4-Бром-2-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



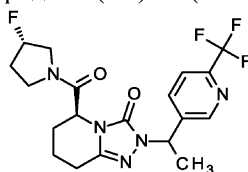
Предоставили (5S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (85.0 мг, 223 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (110 мг, 290 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (38.4 мг, 267 мкмоль), и реакционную смесь в течение выходных дней перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 50.6 мг (49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.54 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =459  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 216.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (изомер 1) (75.0 мг, 210 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (104 мг, 274 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.1 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (31.7 мг, 253 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 32.5 мг (36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

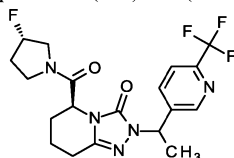
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.36 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =428  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 217.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



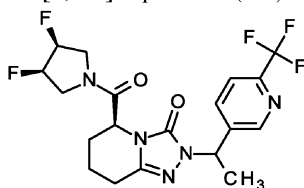
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (изомер 2) (65.0 мг, 177 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (87.2 мг, 230 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 880 мкмоль). После 5 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (26.7 мг, 212 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 30.2 мг (40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=428$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 218.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (изомер 1) (75.0 мг, 210 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (104 мг, 274 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.1 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (36.3 мг, 253 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 32.4 мг (35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

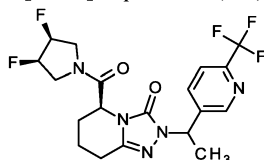
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=446$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 219.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (изомер 2) (65.0 мг, 177 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре.

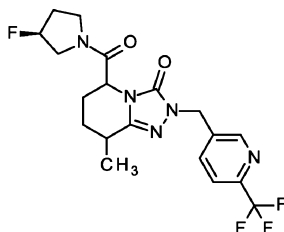
Затем добавили HBTU (87.2 мг, 230 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 880 мкмоль). После 5 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (30.5 мг, 212 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 11.6 мг (15% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=446$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 220.

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



Предоставили (5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}октагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 279 мкмоль) в дихлорметане (2.0 мл) и ДМФ (4.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (138 мг, 363 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 670 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (38.5 мг, 307 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредст-

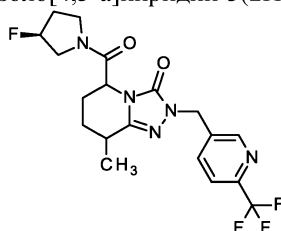
вом препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 76.0 мг (64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.39 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =428  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 221.

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 60 мг растворили в 1 мл этанола и 1 мл ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 20 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 18.4 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 18.5 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

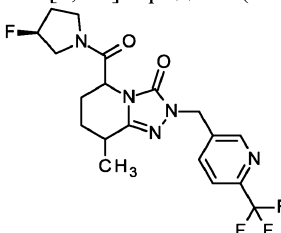
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =1.95 мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® ID-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 70:30; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.40 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =428  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 222.

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 60 мг растворили в 1 мл этанола и 1 мл ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм,



250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 20 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 18.4 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 18.5 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

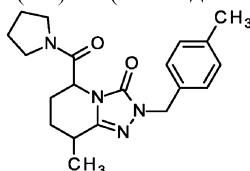
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.22$  мин, d.e.=100% [колонок: Daicel Chiralcel® ID-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 70:30; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.39$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=428$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 223.

(5RS,8RS)-8-Метил-2-(4-метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



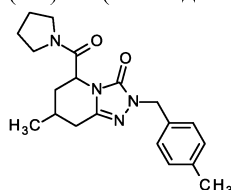
Предоставили (5RS,8RS)-8-Метил-2-(4-Метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (27.3 мг, 90.6 мкмоль) в ДМФ (1.5 мл) и дихлорметане (750 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (44.7 мг, 118 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (22 мкл, 130 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (9.1 мкл, 110 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 18.0 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=355$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 224.

(5RS,7RS)-7-Метил-2-(4-метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-7-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 199 мкмоль) с пирролидином (25 мкл, 300 мкмоль) в пиридине/ДМФ (5/1) (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (121 мг, 319 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили

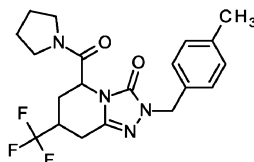
ли 23.0 мг (29% теор. вых.) указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров.

LC-MS (метод 1):  $R_f=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=355$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 225.

(5RS,7RS)-2-(4-Метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



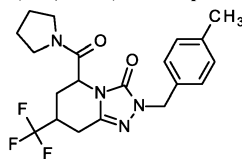
Предоставили (5RS,7RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (98.0 мг, 276 мкмоль) с пирролидином (25 мкл, 300 мкмоль) в пиридине/ДМФ (5/1) (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (115 мг, 303 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 37.4 мг (33% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемат) и 8.7 мг (8% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемат) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.69$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=409$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 226.

(5RS,7RS)-2-(4-Метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат)



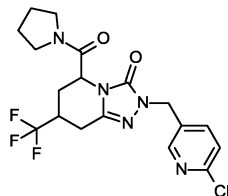
Предоставили (5RS,7RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (98.0 мг, 276 мкмоль) с пирролидином (25 мкл, 300 мкмоль) в пиридине/ДМФ (5/1) (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (115 мг, 303 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 37.4 мг (33% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемат) и 8.7 мг (8% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемат) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=409$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 227.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (88.0 мг, 234 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (115 мг, 304 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (23 мкл, 280 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 10.2 мг (10% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 43.7 мг (44% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

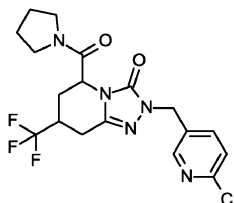
Диастереоизомер 1, рацемат:

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.37$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=430$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 228.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (88.0 мг, 234 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (115 мг, 304 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (23 мкл, 280 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 10.2 мг (10% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 43.7 мг (44% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

Диастереоизомер 2, рацемат:

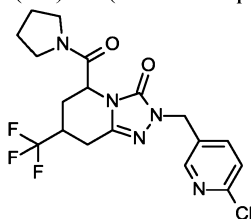
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.45$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=430$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 229.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 42 мг растворили в 2 мл этанола и 2 мл н-гептан; объем вводимой пробы: 0.40 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 14.7 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 16.1 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 1.

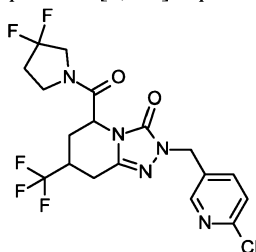
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =4.99 мин, е.е.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IB, 250×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.47 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =430  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 230.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (88.0 мг, 234 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (115 мг, 304 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (40.2 мг, 280 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 10.2 мг диастереоизомера 1 (рацемат) (9% теор. вых.), который элюировали в первую очередь, и 48 мг (44% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

Diastereomer 2 (рацемат):

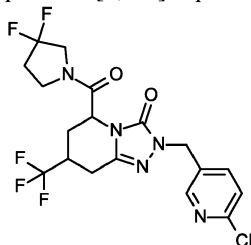
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.56 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =466  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 231.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 48 мг растворили в 2 мл этанола и 1.5 мл н-гептан; объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 40:60; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 16.7 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 17.5 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 1.

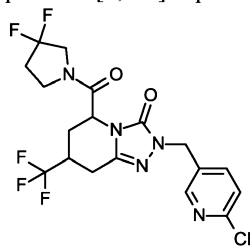
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=5.80$  мин, е.е.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 40:60; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 232.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 48 мг растворили в 2 мл этанола и 1.5 мл н-гептан; объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 40:60; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 16.7 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 17.5 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=6.78$  мин, е.е.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 40:60; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

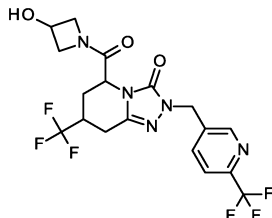
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 233.

(5RS,7RS)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; 2 изомера)



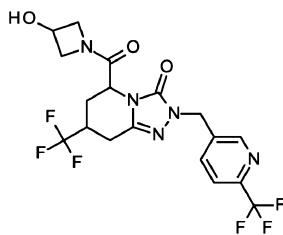
Предоставили (5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (53.0 мг, 129 мкмоль) в дихлорметане (1.0 мл) и ДМФ (2.0 мл) при 0°C. Затем добавили 1-[[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (63.7 мг, 168 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (59 мкл, 340 мкмоль). Nach 60 мин перемешивания при 0°C добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (17.0 мг, 155 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 20.5 мг (34% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.32$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 234.

(5RS,7RS)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,7RS)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 20.5 мг растворили в 1 мл этанола и 1 мл изопропанол; объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 20 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 6.1 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 7.4 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.34$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralpak® IB-3-3 мкм 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/изопропанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

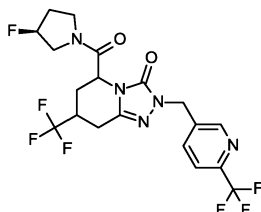
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 235.

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 1; 2 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 244 мкмоль) и (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (33.7 мг, 268 мкмоль) в дихлорметане (2.0 мл) и ДМФ (4.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 580 мкмоль) и HBTU (120 мг, 317 мкмоль). После 30 мин перемешивания при комнатной температуре добавили насыщенный водный раствор хлорида аммония и диэтиловый эфир. Органическую фазу разделили, и водную фазу дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 9.5 мг (8% теор. вых.) смесь диастереоизомеров 1; (2 изомера), который элюировали в первую очередь и 81.0 мг (69% теор. вых.) смеси диастереоизомеров 2; (2 изомера), которую элюировали спустя некоторое время.

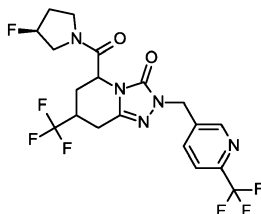
Смесь диастереоизомеров 1 (2 изомера):

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 236.

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2; 2 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 244 мкмоль) и (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (33.7 мг, 268 мкмоль) в дихлорметане (2.0 мл) и ДМФ (4.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 580 мкмоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (120 мг, 317 мкмоль). После 30 мин перемешивания при комнатной температуре добавили насыщенный водный раствор хлорида аммония и диэтиловый эфир. Органическую фазу разделили, и водную фазу дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и

получили 9.5 мг (8% теор. вых.) смеси диастереоизомеров 1; (2 изомера), которую элюировали в первую очередь и 81.0 мг (69% теор. вых.) смеси диастереоизомеров 2; (2 изомера), которую элюировали спустя некоторое время.

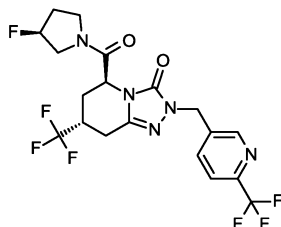
Смесь диастереоизомеров 2 (2 изомера):

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 237.

(5S,7R)-5--{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,7RS)-5--{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он смесь диастереоизомеров 2 (2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 66 мг растворили в 6 мл изопропанол; объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 40:60; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 28.8 мг (5S,7R)-5--{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (изомер 1), который элюировали в первую очередь, и 28.8 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1:

значение удельного вращения: +42.51 (589 нм, 0.5450 г/100 см<sup>3</sup> MeOH).

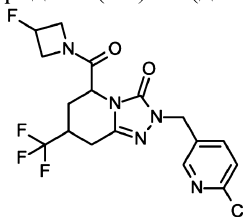
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=1.38$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralpak® IB-3-3 мкм 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/изопропанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 238.

(5RS,7RS)-2-{[6-Хлорпиридин-3-ил]метил}-5-{[3-фторацетидин-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



Предоставили

(5RS,7RS)-2-{[6-хлорпиридин-3-ил]метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-



гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (88.0 мг, 234 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили НВТУ (115 мг, 304 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3-фторацетидингидрохлорид (31.3 мг, 280 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 7.90 мг (8% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 31 мг (30% теор. вых.) мг диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

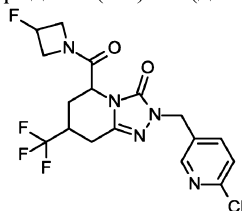
Диастереоизомер 1, рацемат:

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=434$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 239.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (88.0 мг, 234 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили НВТУ (115 мг, 304 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3-фторацетидингидрохлорид (31.3 мг, 280 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 7.90 мг (8% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 31 мг (30% теор. вых.) мг диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

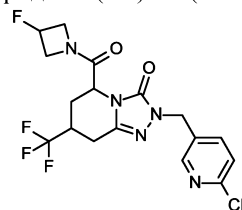
Диастереоизомер 2, рацемат:

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=434$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 240.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 30 мг растворили в 2.5 мл этанола и 1.5 мл н-гептан; объем вводимой пробы: 0.7 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×20 мм; раствори-

тель: н-гептан/этанол 40:60; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 8 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 8.8 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 1.

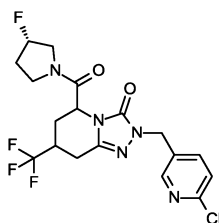
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=4.56$  мин, е.е.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.36$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=434$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 241.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[3(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 1; 2 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (88.0 мг, 234 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (115 мг, 304 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (35.2 мг, 280 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 11.2 мг (30% теор. вых.) смеси диастереоизомера 1 (2 изомера), которую элюировали в первую очередь, и 54 мг (30% теор. вых.) смеси диастереоизомера 2 (2 изомера), которую элюировали спустя некоторое время.

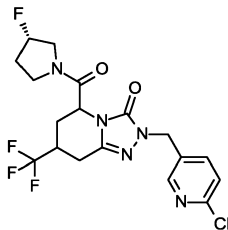
Смесь диастереоизомеров 1 (2 изомера):

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=448$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 242.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2; 2 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (88.0 мг, 234 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (115 мг, 304 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (35.2 мг, 280 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 11.2 мг (30% теор. вых.) смеси диастереоизомера 1 (2 изомера), которую элюировали в первую очередь, и 54 мг (30% теор. вых.) смеси диастереоизомера 2 (2 изомера), которую элюировали спустя некоторое время.

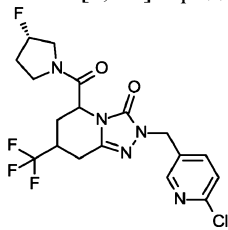
Смесь диастереоизомеров 2 (2 изомера):

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=448$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 243.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 54 мг растворили в 1 мл этанола и 1 мл ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.01 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 20 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 15.1 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 15.9 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.65$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

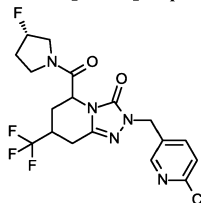
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.44$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=448$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 244.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 54 мг растворили в 1 мл этанола и 1 мл ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.01 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 20 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 15.1 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 15.9 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

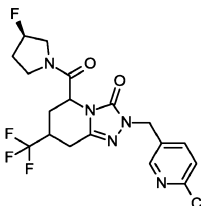
Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t$ =3.15 мин, d.e.=93% [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.45 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 245.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[[(3R)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2; 2 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (88.0 мг, 234 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (115 мг, 304 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R)-3-фторпирролидингидрохлорида (35.2 мг, 280 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 20.1 мг (10% теор. вых.) смеси диастереоизомера 1 (2 изомера), которую элюировали в первую очередь, и 46 мг (44% теор. вых.) смеси диастереоизомера 2 (2 изомера), которую элюировали спустя некоторое время.

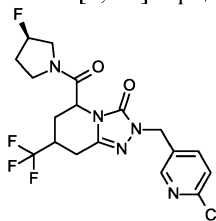
Смесь диастереоизомеров 2 (2 изомера):

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=448$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 246.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[3(R)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[3(R)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2, 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 45.8 мг растворили в 2.5 мл этанола, 2.5 мл н-гептана и 1 мл дихлорметана; объем вводимой пробы: 0.4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 19.8 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 16 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

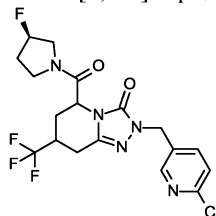
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=7.02$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=448$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 247.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[3(R)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[3(R)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2, 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 45.8 мг растворили в 2.5 мл этанола, 2.5 мл н-гептана и 1 мл дихлорметана; объем вводимой пробы: 0.4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 19.8 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 16 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

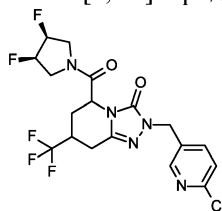
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=9.14$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=448$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 248.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[3(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (88.0 мг, 234 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (115 мг, 304 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (40.2 мг, 280 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 15.5 мг (13% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 59 мг (54% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

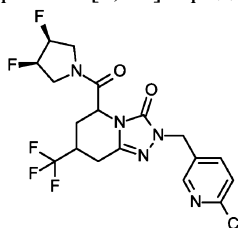
Диастереоизомер 1, рацемат:

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 249.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[3(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-

гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (88.0 мг, 234 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (115 мг, 304 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.2 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (40.2 мг, 280 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 15.5 мг (13% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 59 мг (54% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

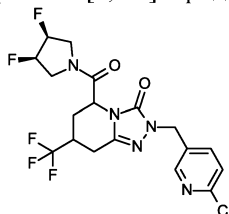
Диастереоизомер 2, рацемат:

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 250.

(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 59 мг растворили в 3 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.05 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 20 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 13.8 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 15.8 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 1.

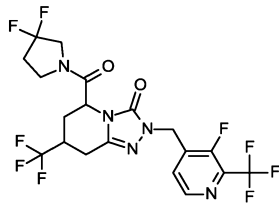
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=1.89$  мин, e.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 251.

(5RS,7RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат)



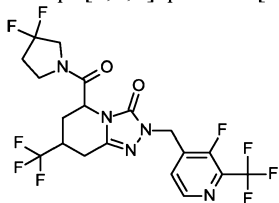
Предоставили (5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (93.0 мг, 217 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (107 мг, 282 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (37.4 мг, 261 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 9.3 мг (6% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 75.8 мг (66% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=518$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 252.

(5RS,7RS)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,7RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 75.8 мг растворили в 3 мл изопропанола в ультразвуковой ванне, затем добавили 3 мл н-гептана; объем вводимой пробы: 0.8 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 11.4 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 13.3 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Энантиомер 2.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=7.07$  мин, e.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: изогексан/изопропанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=518$   $[M+H]^+$ .

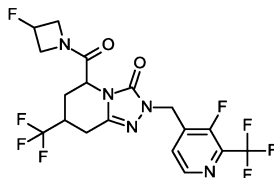
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.82), -0.008 (16.00), 0.008 (15.76), 0.146 (1.87), 1.260 (0.77), 2.165 (0.72), 2.180 (0.62), 2.205 (0.86), 2.252 (0.57), 2.281 (1.01), 2.296 (1.15), 2.322 (1.87), 2.327 (2.44), 2.332 (1.96), 2.366 (1.72), 2.397 (0.72), 2.409 (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).

Пример 253.

(5RS,7RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (93.0 мг, 217 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (107 мг, 282 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3-фторацетидингидрохлорид (29.1 мг, 261 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 6.7 мг (6% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 65.5 мг (62% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

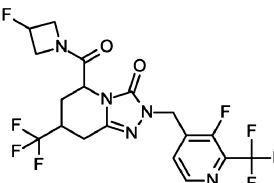
Диастереоизомер 1, рацемат:

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.70 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =486  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 254.

(5RS,7RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (93.0 мг, 217 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (107 мг, 282 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили 3-фторацетидингидрохлорид (29.1 мг, 261 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 6.7 мг (6% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 65.5 мг (62% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюи-

ровали спустя некоторое время.

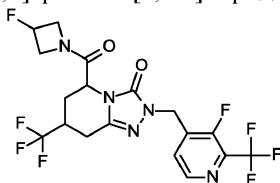
Диастереоизомер 2, рацемат:

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=486$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 255.

(5RS,7RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,7RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 65.5 мг растворили в 3 мл изопропанола, затем добавили 1 мл дихлорметана и 2 мл н-гептана; объем вводимой пробы: 0.4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 5.7 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 5.4 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

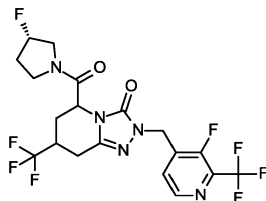
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=7.09$  мин, е.е.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=486$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 256.

(5RS,7RS)-5-[[3(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2; 2 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (93.0 мг, 217 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (107 мг, 282 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (32.7 мг, 261 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфа-

том натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 8.8 мг (7% теор. вых.) смеси диастереоизомера 1 (2 изомера), которую элюировали в первую очередь, и 68.3 мг (63% теор. вых.) смеси диастереоизомера 2 (2 изомера), которую элюировали спустя некоторое время.

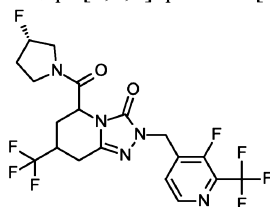
Смесь диастереоизомеров 2, 2 изомера:

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=500$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 257.

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 68.3 мг растворили в 3 мл ацетонитрила и 2 мл этанола (нагретый); объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 30.7 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 27.2 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

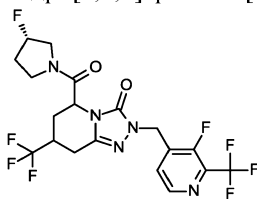
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.17$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiraltek® IB 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=500$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 258.

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 68.3 мг растворили в 3 мл ацетонитрила и 2 мл этанола (нагретый); объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 30.7 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 27.2 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

ца: 68.3 мг растворили в 3 мл ацетонитрила и 2 мл этанола (нагретый); объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 30.7 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 27.2 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

#### Изомер 2.

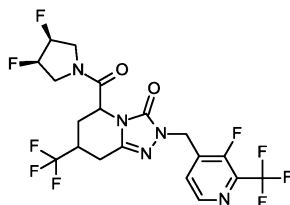
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=3.68$  мин, d.e.=97.8% [колонка: Daicel Chiraltek® IB 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=500$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

#### Пример 259.

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (93.0 мг, 217 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (107 мг, 282 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (37.4 мг, 261 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 8.5 мг (8% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 72 мг (64% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

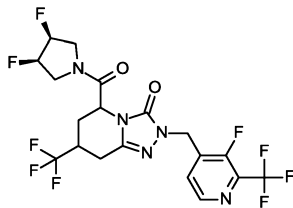
#### Диастереоизомер 1, рацемат:

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=518$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 260.

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (93.0 мг, 217 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (107 мг, 282 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (37.4 мг, 261 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу 10% промыли водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 8.5 мг (8% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 72 мг (64% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

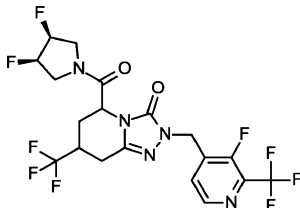
Диастереоизомер 2, рацемат:

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.81 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =518  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 261.

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 72.2 мг растворили в 3 мл ацетонитрила и 2 мл этанола (нагретый); объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 31.3 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 31.2 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 1.

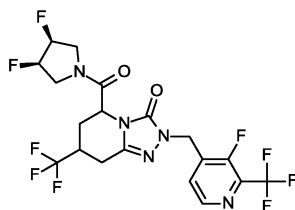
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =2.08 мин, e.e.=99% [колонка: Daicel Chiraltek® IB, 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=518$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 262.

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 72.2 мг растворили в 3 мл ацетонитрила и 2 мл этанола (нагретый); объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 31.3 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 31.2 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

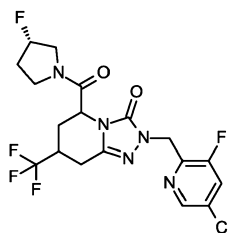
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=4.11$  мин, е.е.=99% [колонка: Daicel Chiraltek® IB 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=518$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 263.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 1; 2 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (55.0 мг, 139 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (68.7

мг, 181 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль). После 5 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (21.0 мг, 167 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 10.5 мг (16% теор. вых.) смеси диастереоизомера 1 (2 изомера), которую элюировали в первую очередь, и 37 мг (51% теор. вых.) смеси диастереоизомера 2 (2 изомера), которую элюировали спустя некоторое время.

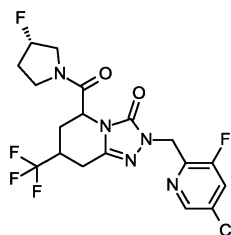
Смесь диастереоизомеров 1, 2 изомера:

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 264.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2; 2 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (55.0 мг, 139 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (68.7 мг, 181 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль). После 5 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (21.0 мг, 167 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 10.5 мг (16% теор. вых.) смеси диастереоизомера 1 (2 изомера), которую элюировали в первую очередь, и 37 мг (51% теор. вых.) смеси диастереоизомера 2 (2 изомера), которую элюировали спустя некоторое время.

Смесь диастереоизомеров 2, 2 изомера:

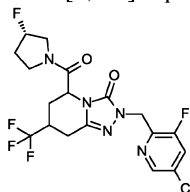
LC-MS (метод 1):  $R_t=1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 265.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 2, 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 37 мг растворили в 2 мл н-гептана и 2 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.9 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 50°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 14.3 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 15.1 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

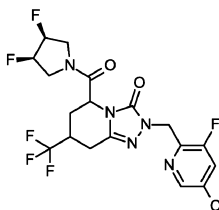
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=6.52$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 266.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (55.0 мг, 139 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (68.7 мг, 181 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль). После 5 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (24.0 мг, 167 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatogex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 23.9 мг (35% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=484$   $[M+H]^+$ .

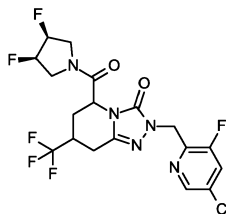
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (1.73), -0.031 (0.56), -0.008 (16.00), 0.008 (13.67), 0.146 (1.63), 2.073 (0.42), 2.145 (0.47), 2.161 (0.47), 2.193 (1.17), 2.256 (0.84), 2.295 (0.56), 2.322 (1.45), 2.327 (1.96), 2.332 (1.45), 2.366 (0.56), 2.439 (0.42), 2.648 (0.42), 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).

Пример 267.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 23.9 мг растворили в 1.5 мл н-гептана и 2 мл этанола; объем вводимой пробы: 1.2 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 8.6 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 9.4 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 1.

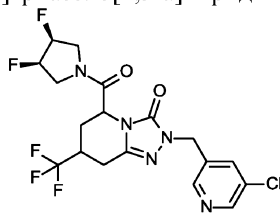
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=1.86$  мин, e.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=484$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 268.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (70.0 мг, 75% чистоты, 139 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (68.7 мг, 181 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль). После 5 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-гидрохлорид (24.0 мг, 167 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 12.6 мг (19% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 9 мг (14% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

Диастереоизомер 1, рацемат:

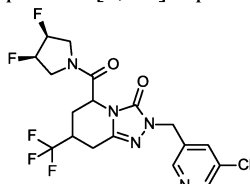
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.41$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 269.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[3(4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 2, рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (70.0 мг, 75% чистоты, 139 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (68.7 мг, 181 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль). После 5 мин перемешивания добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-гидрохлорид (24.0 мг, 167 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). После разделения выделили 12.6 мг (19% теор. вых.) диастереоизомера 1 (рацемата), который элюировали в первую очередь, и 9 мг (14% теор. вых.) диастереоизомера 2 (рацемата), который элюировали спустя некоторое время.

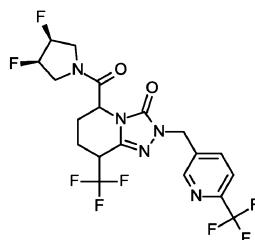
Диастереоизомер 2, рацемат:

LC-MS (метод 3):  $R_t$  = 1.46 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 466  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 270.

(5RS,8RS)-5-[[3(4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-8-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



В атмосфере аргона: 5-[[3(4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-8-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (23.0 мг, 46.4 мкмоль) и палладий на угле (50.0 мг, 10% палладия) суспендировали в этаноле (5.0 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм). Реакционную смесь отфильтровали че-

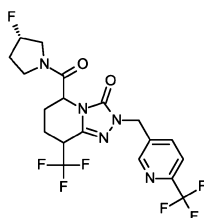
рез целит. Фильтрат сгустили, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 10.6 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=500$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 271.

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



В атмосфере аргона: 5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (165 мг, 346 мкмоль) и палладий на угле (50.0 мг, 10% палладия) суспендировали в этаноле (29 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм). Реакционную смесь отфильтровали через целит. Фильтрат сгустили, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 21.3 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

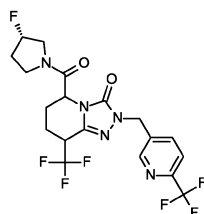
Смесь диастереоизомеров (4 изомера):

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 272.

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-(трифторметил)-2-[[6-

(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 93 мг растворили в 3 мл этанола и 3 мл н-гептана; объем вводимой пробы: 0.58 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 60:40; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 46 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 32.7 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

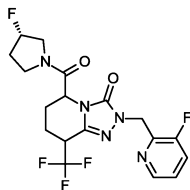
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=1.95$  мин, d.e.=98.4% [колонка: Daicel Chiralpak® IA, 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.54$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 273.

(5RS,8RS)-2-[(3-Фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



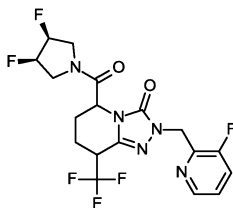
В атмосфере аргона, 2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (50.0 мг, 62% чистоты, 67.1 мкмоль) и палладий на угле (10.0 мг, 10% палладия) суспендировали в этаноле (5.0 мл) и перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм). Реакционную смесь отфильтровали через целит. Фильтрат сгустили, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 0.5 мг (1.7% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 274.

(5*RS*,8*RS*)-5-{[(3*R*,4*S*)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2*H*)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



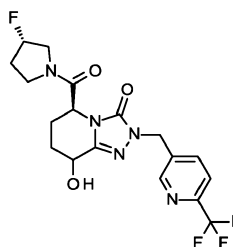
В атмосфере аргона: 2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3*R*,4*S*)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2*H*)-он (95.0 мг, 47% чистоты, 93.1 мкмоль) и палладий на угле (10.0 мг, 10% палладия) суспендировали в этаноле (5.0 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм). Реакционную смесь отфильтровали через целит. Фильтрат сгустили, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 17 мг (41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=450$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 275.

(5*S*,8*RS*)-5-{[(3*S*)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-гидрокси-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2*H*)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5*S*)-5-{[(3*S*)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2*H*)-он (150 мг, 363 мкмоль) в атмосфере аргона в дихлорметане (1.5 мл) при комнатной температуре. Затем при 0°C накапали тетрафтороборат водорода (этиловый эфир-аддукт) (55 мкл, 400 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили и в течение ночи сушили в высоком вакууме. Осадок растворили в ацетонитриле (600 мкл) и при комнатной температуре медленно накапали раствор из железа(II)-(S,S-(2-((S)-2-((S)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-2-ил)пирролидил-1-ил)метил)пиридин)(бис-ацетонитрил) гексафторантимоната (16.9 мг, 18.1 мкмоль) и уксусной кислоты (10 мкл, 180 мкмоль) в ацетонитриле (0.36 мл). Затем при комнатной температуре медленно накапали перекись водорода (27 мкл, 50% раствор в воде, 440 мкмоль) в ацетонитриле (3.3 мл) и в течение 10 мин перемешивали. Снова накапали перекись водорода (27 мкл, 50 мас.% раствор в воде, 440 мкмоль) в ацетонитриле (3.3 мл) и перемешивали в течение дополнительных 10 минут. Еще раз накапали перекись водорода (27 мкл, 50% раствор в воде, 440 мкмоль) в ацетонитриле (3.3 мл) и перемешивали в течение дополнительных 40 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с 1*N* водным раствором гидроксида натрия и в течение 20 мин интенсивно перемешивали при комнатной температуре. Снова разбавили 1*N* водным раствором гидроксида натрия, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором

хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 11). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 15.0 мг (9% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=430$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

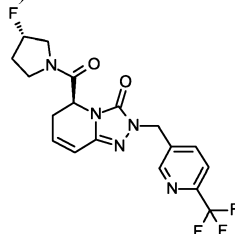
Альтернативный метод.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (400 мг, 968 мкмоль) и сульфат церия(IV) (1.29 г, 3.87 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (1.3 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водного раствора серной кислоты (1.3 мл, 24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, и с помощью 2N водного раствора гидроксида натрия установили значение pH 9. Суспензию отфильтровали, и фильтрат трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 270 мг (59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=430$   $[M+H]^+$ .

Пример 276.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-гидрокси-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) (200 мг, 70% чистоты, 326 мкмоль) в ТГФ (4.8 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 3,3,3-триэтил-1-(метоксикарбонил)дiazатиан-3-ий-1-ид-2,2-диоксид (233 мг, 978 мкмоль) и в течение 45 мин при 90°C в микроволновой печи перемешивали. Снова добавили 3,3,3-триэтил-1-(метоксикарбонил)дiazатиан-3-ий-1-ид-2,2-диоксид (78 мг, 326 мкмоль) добавили и перемешивали в течение дополнительных 2 ч при 90°C в микроволновой печи. Реакционную смесь сгустили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×40 мм; растворитель: ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 9.60 мг (7% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

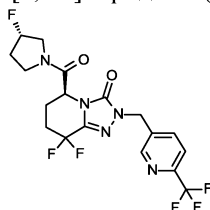
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.28$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=412$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 278.

(5S)-8,8-Дифтор-5--{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



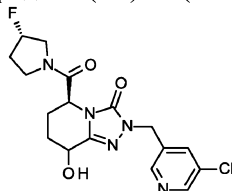
Предоставили (5S)-5--{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион (изомер 1) (33.5 мг, 62% чистоты, 48.6 мкмоль) в атмосфере аргона в дихлорметане (5.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили диэтиламиносеры трифторид (19 мкл, 150 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу четырежды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 7.10 мг (31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f$ =1.52 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =450  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 279.

(5S,8RS)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5--{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5--{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (15.2 мг, 38.8 мкмоль) и сульфат церия(IV) (51.6 мг, 155 мкмоль) суспендировали в трет-бутаноле (52 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водного раствора серной кислоты (52 мкл, 970 мкмоль), и реакционную смесь в течение ночи при 70°C перемешивали. Снова добавили сульфат церия(IV) (25.8 мг, 77.6 мкмоль) и еще один раз перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, и с помощью 2N водного раствора гидроксида натрия установили значение pH 9. Твердое вещество вакуумировали, и фильтрат трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 7.10 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

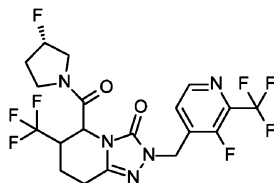
LC-MS (метод 4):  $R_f$ =0.48 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =396  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 280.

(5RS,6RS)-5-{{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров, 2 изомера)



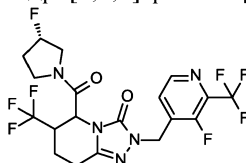
Предоставили (5RS,6RS)-2-{{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (96.0 мг, 224 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (111 мг, 291 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 670 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (33.8 мг, 269 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 72.0 мг (64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.64 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =500  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 281.

(5RS,6RS)-5-{{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,6RS)-5-{{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 68 мг растворили в 6 мл ацетонитрила/этанола (2:1); объем вводимой пробы: 0.4 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OD-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 70:30; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 26.8 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 27.2 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =10.33 мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® OD-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 90:10; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

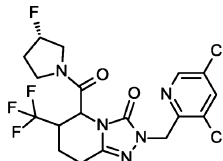
LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.86 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =500  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).



## Пример 282.

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



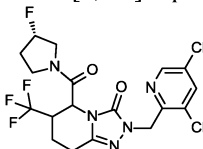
Предоставили (5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (50.0 мг, 122 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (60.0 мг, 158 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (64 мкл, 360 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (18.3 мг, 146 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.4 мг (79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 283.

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 43 мг растворили в 5 мл ацетонитрила/изопропанол (3:2); объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OD-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 19.2 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 18.3 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Изомер 1.

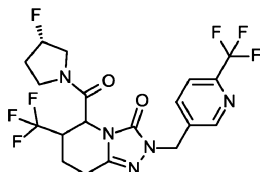
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=3.97$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® ID-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 284.

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)

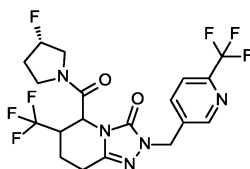


Предоставили (5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (54.0 мг, 132 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (64.9 мг, 171 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (69 мкл, 390 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (19.8 мг, 158 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 51.4 мг (81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$   $[M+H]^+$ .

Пример 285.

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 200 мг растворили в 5 мл ацетонитрила/изопропанол (1:1); объем вводимой пробы: 0.15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250×30 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 60 мл/мин; температура 28°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 69.8 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 71.7 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

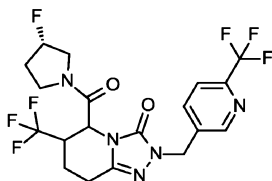
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=1.79$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IB-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.54$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 286.

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 200 мг растворили в 5 мл ацетонитрила/изопропанол (1:1); объем вводимой пробы: 0.15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250×30 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 60 мл/мин; температура 28°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 69.8 мг изомера 1,

который элюировали в первую очередь, и 71.7 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

#### Изомер 2.

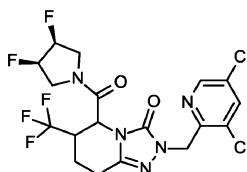
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.10$  мин, d.e.=100% [колонок: Daicel Chiralcel® IB-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.54$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

#### Пример 287.

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифтомметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат)



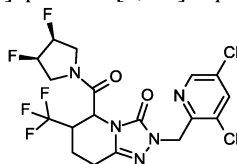
Предоставили (5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифтомметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (50.0 мг, 122 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (60.0 мг, 158 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (64 мкл, 360 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (20.9 мг, 146 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 41.0 мг (67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.66$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=500$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

#### Пример 288.

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифтомметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифтомметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 40 мг растворили в 3.5 мл этанола (в ультразвуковой ванне); объем вводимой пробы: 0.80 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: этанол+0.2% диэтиламина; поток: 15 мл/мин; температура 55°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 19.5 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 18.4 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

#### Энантиомер 2.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=8.73$  мин, e.e.=100% [колонок: Daicel Chiralcel® OX-H-3 250×4.6 мм; растворитель: этанол+0.2% диэтиламина; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

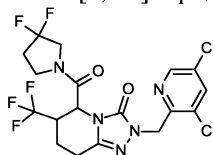
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=500$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 289.

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



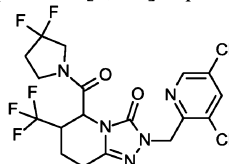
Предоставили (5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (50.0 мг, 122 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и HBTU (60.0 мг, 158 мкмоль) и затем добавили N,N-диизопропилэтиламин (64 мкл, 360 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (20.9 мг, 146 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 43.0 мг (71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.75 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =500  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 290.

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 42 мг растворили в 3.5 мл этанола (в ультразвуковой ванне); объем вводимой пробы: 0.80 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: этанол+0.2% диэтиламина; поток: 15 мл/мин; температура 55°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 17.9 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 17.0 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

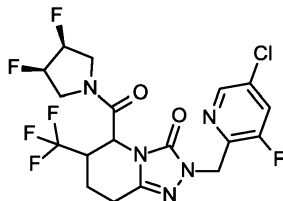
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =9.89 мин, e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® OZ-H-3 250×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 70:30+0.2% диэтиламина; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.74 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =500  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 291.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



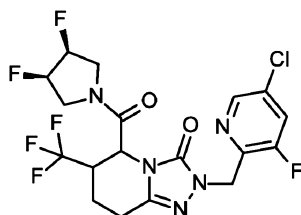
Предоставили (5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (50.0 мг, 127 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (62.5 мг, 165 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (66 мкл, 380 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (21.8 мг, 152 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.0 мг (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.56 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =484  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 292.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 44 мг растворили в 2 мл ацетонитрила/этанола (1:1)+0.2% диэтиламина; объем вводимой пробы: 0.15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 20 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 9.9 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 11.9 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Энантиомер 1.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =1.66 мин, e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IE-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50+0.2% диэтиламина; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

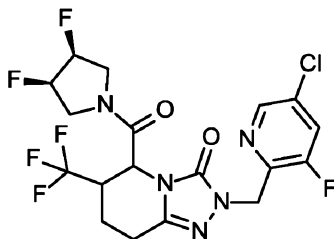
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.55 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =484  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 293.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 44 мг растворили в 2 мл ацетонитрила/этанола (1:1)+0.2% диэтиламина; объем вводимой пробы: 0.15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 20 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 9.9 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 11.9 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

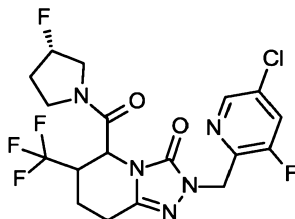
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =1.92 мин, е.е.=97% [колонка: Daicel Chiralcel® IE-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50+0.2% диэтиламина; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.55 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =484  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 294.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (50.0 мг, 127 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (62.5 мг, 165 мкмоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламин (66 мкл, 380 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (19.1 мг, 152 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 39.0 мг (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

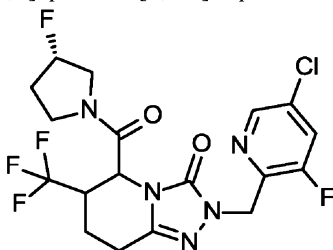
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.50 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =466  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 295.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 38 мг растворили в 2 мл ацетонитрила/этанола (1:1); объем вводимой пробы: 0.15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® ID 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 35:65+0.2% диэтиламина; поток: 20 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 11.3 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 13.0 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

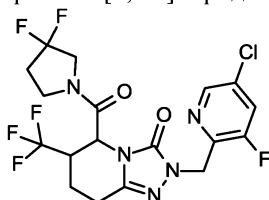
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=1.57$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® ID-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50+0.2% диэтиламина; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 296.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



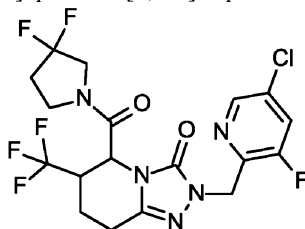
Предоставили (5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (50.0 мг, 127 мкмоль) в ТГФ (1.6 мл) и затем добавили HBTU (62.5 мг, 165 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (66 мкл, 380 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (21.8 мг, 152 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 48.0 мг (78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=484$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 297.

(5*RS*,6*RS*)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2*H*)-он (энантиомер 2)



(5*RS*,6*RS*)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2*H*)-он (диастереоизомер 1, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 48 мг растворили в 2 мл ацетонитрила/метанол (1:1); объем вводимой пробы: 0.20 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 20 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 13.9 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 16.2 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

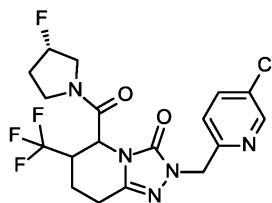
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =1.67 мин, e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.64 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =484  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 298.

(5*RS*,6*RS*)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3*S*)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2*H*)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5*RS*,6*RS*)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (47.0 мг, 125 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (61.5 мг, 162 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (65 мкл, 370 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3*S*)-3-фторпирролидингидрохлорид (18.8 мг, 150 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 31.0 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.44 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

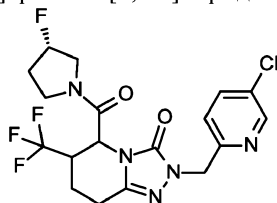
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.01), -0.008 (8.66), 0.008 (8.56), 0.146 (1.01), 1.385 (1.47), 1.946 (1.67), 1.968 (2.28), 2.007 (1.67), 2.045 (3.59), 2.060 (3.29), 2.073 (3.14), 2.110 (2.53), 2.144



(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).

Пример 299.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[[3(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[[3(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 30 мг растворили в 3 мл метанола/трет-бутил метиловый эфир (2:1); объем вводимой пробы: 1.00 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: метанол/трет-бутилметиловый эфир 10:90; поток: 20 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 270 нм]. После разделения выделили 11.1 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 11.3 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

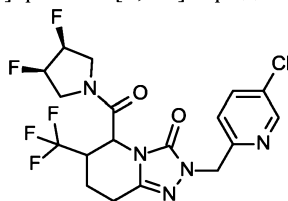
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =6.44 мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IB 50×4.6 мм; растворитель: метанол/трет-бутилметиловый эфир 10:90; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.77 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 300.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[[3(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат)



Предоставили (5RS,6RS)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (47.0 мг, 125 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (61.5 мг, 162 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (65 мкл, 370 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (21.5 мг, 150 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 34.0 мг (59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

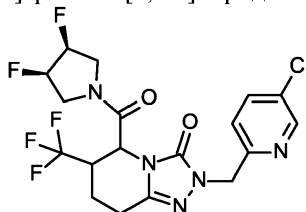
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.50 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =466  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 301.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[[3(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 34 мг растворили в 3 мл метанола/трет-бутилметилового эфира (3:1); объем вводимой пробы: 1.00 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: метанол/трет-бутил метиловый эфир 10:90; поток: 15 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 270 нм]. После разделения выделили 15.3 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 14.3 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

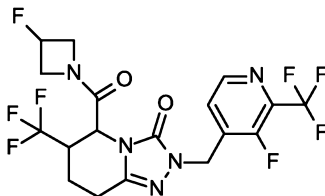
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =5.58 мин, е.е.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IB 50×4.6 мм; растворитель: метанол/трет-бутилметиловый эфир 10:90; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.80 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =466 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 302.

(5RS,6RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



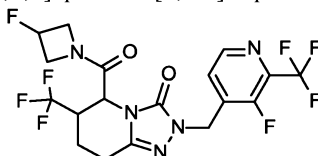
Предоставили (5RS,6RS)-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (96.0 мг, 224 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (111 мг, 291 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 670 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (30.0 мг, 269 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 25.0 мг (23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=486$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 303.

(5RS,6RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,6RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 23 мг растворили в изопропанол/дихлорметан/н-гептане (3:1:2); объем вводимой пробы: 0.50 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250×30 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 60:40; поток: 60 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 10.5 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 11.8 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 1.

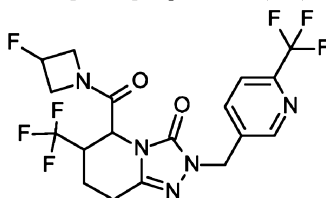
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=4.70$  мин, e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IB-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 60:40; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=486$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 304.

(5RS,6RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1, рацемат)



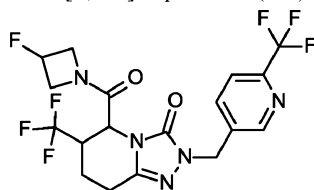
Предоставили (5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (54.0 мг, 132 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (64.9 мг, 171 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (69 мкл, 390 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (17.6 мг, 158 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сушили в вакууме и получили 47.9 мг (78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=468$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 305.

(5RS,6RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,6RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 46 мг растворили в ацетонитрил/этанол (3:1); объем вводимой пробы: 0.30 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IE 5 мкм, 250×30 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 16.9 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 21.7 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Энантиомер 2.

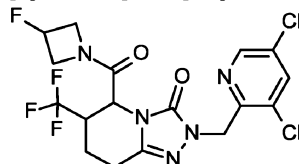
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =2.09 мин, е.е.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IE-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.80 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =468 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 306.

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат)

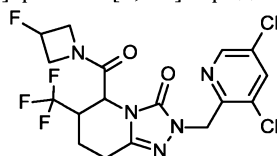


Предоставили (5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (50.0 мг, 122 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (60.0 мг, 158 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (64 мкл, 360 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (16.3 мг, 146 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.3 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.82 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =468 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 307.

(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 40 мг растворили в ацетонитриле/этанол (3:1); объем вводимой пробы: 0.40 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IE 5 мкм, 250×30 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 17.6 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 18.1 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Энантиомер 1.

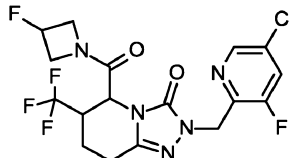
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.65$  мин, е.е.=100% [колонок: Daicel Chiralcel® IE-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=468$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 308.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат)



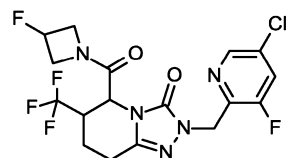
Предоставили (5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (50.0 мг, 127 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (62.5 мг, 165 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (66 мкл, 380 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (17.0 мг, 152 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 37.0 мг (65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=452$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 309.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 36 мг растворили в 3 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.80 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: этанол+0.2% диэтиламина; поток: 15 мл/мин; температура 55°C; УФ-детектирование: 235 нм]. После разделения выделили 13.7 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 11.7 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Энантиомер 2.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=7.56$  мин, е.е.=100% [колонок: Daicel Chiralcel® OZ-H 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 70:30+0.2% диэтиламина; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

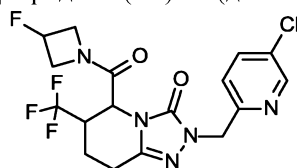
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=452$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 310.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат)



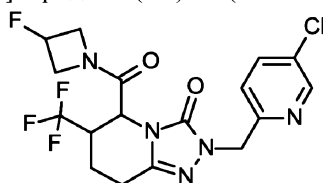
Предоставили (5RS,6RS)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (47.0 мг, 125 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (61.5 мг, 162 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (65 мкл, 370 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (16.7 мг, 150 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 30.0 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.40$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=434$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 311.

(5RS,6RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 30 мг растворили в 3 мл этанола/ацетонитрила (1:2); объем вводимой пробы: 0.25 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол (50:50); поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 12.30 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 12.1 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

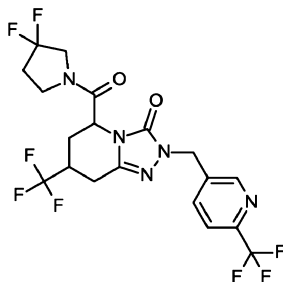
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.51$  мин, e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=140.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=433$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 312.

(5RS,7RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат)



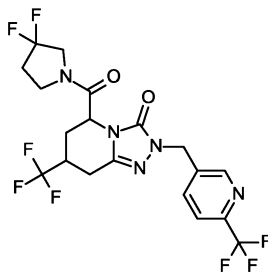
Предоставили (5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 90% чистоты, 219 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (108 мг, 285 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 660 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (37.7 мг, 263 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент) и выделили диастереоизомер 1. Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 78.2 мг (71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.69 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =500  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 313.

(5RS,7RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,7RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 77 мг растворили в 2 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.50 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол (50:50); поток: 20 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 24.0 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 28.8 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Изомер 1.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =1.33 мин, e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IE-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

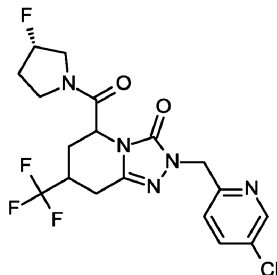
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.69 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =500  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 314.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[[3(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



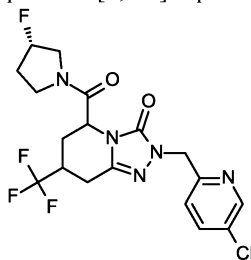
Предоставили (5RS,7RS)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (206 мг, 546 мкмоль) в ТГФ (8.0 мл) и затем добавили HBTU (269 мг, 710 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (290 мкл, 1.6 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (82.3 мг, 656 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 221 мг (90% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.44$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=448$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 315.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[[3(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[[3(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 218 мг растворили в 5 мл этанола/н-гептана (3:2); объем вводимой пробы: 0.23 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол (50:50); поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 100 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 90 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=4.14$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.44$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=448$   $[M+H]^+$ .

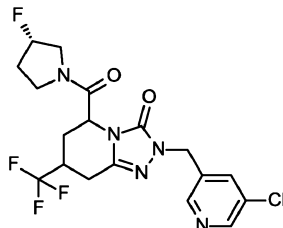
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.94), -0.008 (16.00), 0.008 (15.60), 0.146 (1.94), 1.234 (0.71), 2.002 (0.62), 2.140 (1.85), 2.175 (3.31), 2.211 (2.03), 2.245 (2.95), 2.295 (3.92), 2.327 (3.31), 2.366 (1.41), 2.670 (2.64), 2.709 (2.95), 2.718 (2.95), 2.732 (1.98), 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).

Пример 316.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



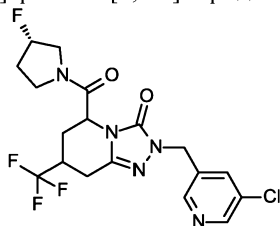
Предоставили (5RS,7RS)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (625 мг, 1.66 ммоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (818 мг, 2.16 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (870 мкл, 5.0 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (250 мг, 1.99 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 296 мг (38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.44 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 317.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 296 мг растворили в 9 мл этанола/н-гептана (7:2); объем вводимой пробы: 0.20 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол (30:70); поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 110 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 101 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =3.16 мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IE 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

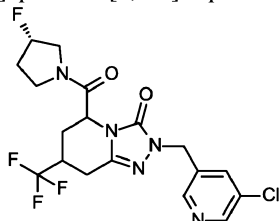
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.40 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 318.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 296 мг растворили в 9 мл этанола/н-гептана (7:2); объем вводимой пробы: 0.20 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IE 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол (30:70); поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 110 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 101 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

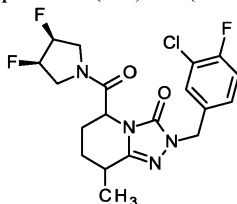
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =4.32 мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IE 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.40 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 319.

(5RS,8RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[[[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



Предоставили (5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 79% чистоты, 233 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (115 мг, 302 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (40.1 мг, 279 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 44.0 мг (44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

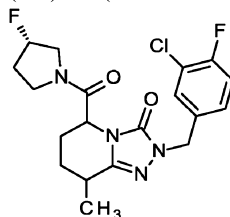
LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.87 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =429  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 320.

(5RS,8RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



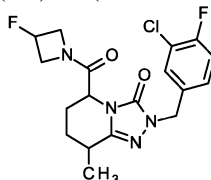
Предоставили (5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 79% чистоты, 233 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (115 мг, 302 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (35.0 мг, 279 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 55.0 мг (58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=411$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 321.

(5RS,8RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



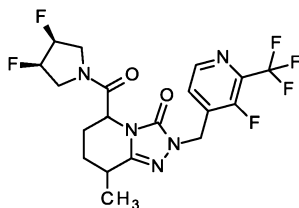
Предоставили (5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 79% чистоты, 233 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (115 мг, 302 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (31.1 мг, 279 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 48.0 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=397$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 322.

(5RS,8RS)-5-{-[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{-[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



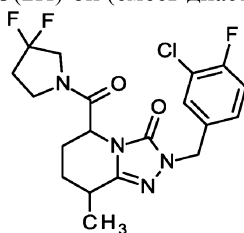
Предоставили (5RS,8RS)-2-{-[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (80.0 мг, 214 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (105 мг, 278 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 640 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (36.8 мг, 256 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 38.0 мг (38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=464$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 323.

(5RS,8RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



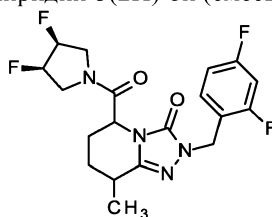
Предоставили (5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 79% чистоты, 233 мкмоль) в ТГФ и затем добавили HBTU (115 мг, 302 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (40.1 мг, 279 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 14.0 мг (14% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=429$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 324.

(5RS,8RS)-2-(2,4-Дифторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



## Предоставили

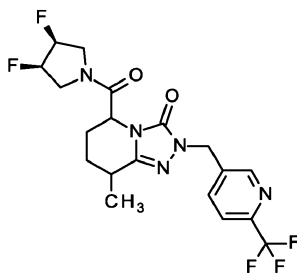
(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (80.0 мг, 247 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (122 мг, 322 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 740 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (42.6 мг, 297 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.0 мг (45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=413$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 325.

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



Предоставили (5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (80.0 мг, 225 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (111 мг, 292 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 670 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (38.7 мг, 269 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 70.0 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

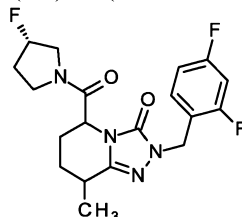
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=446$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 326.

(5RS,8RS)-2-(2,4-Дифторбензил)-5-[[3(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



Предоставили

(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (80.0 мг, 247 мкмоль) в ТГФ и затем добавили HBTU (122 мг, 322 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 740 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (37.3 мг, 297 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент).

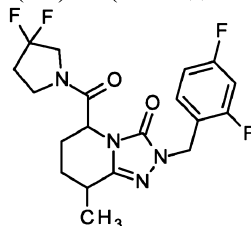
Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 50.0 мг (51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.43 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =395 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 327.

(5RS,8RS)-2-(2,4-Дифторбензил)-5-[[3,3-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



Предоставили

(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (80.0 мг, 247 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (122 мг, 322 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 740 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (42.6 мг, 297 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 30.0 мг (29% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

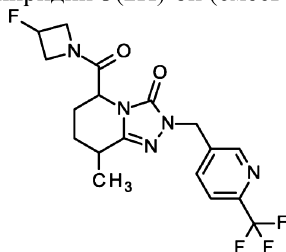
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.57 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =413 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 328.

(5RS,8RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-8-метил-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



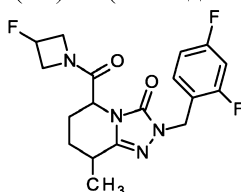
Предоставили (5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (50.0 мг, 140 мкмоль) в ТГФ (500 мкл) и затем добавили HBTU (69.2 мг, 182 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (73 мкл, 420 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (18.8 мг, 168 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 35.0 мг (60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.34$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=414$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 329.

(5RS,8RS)-2-(2,4-Дифторбензил)-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



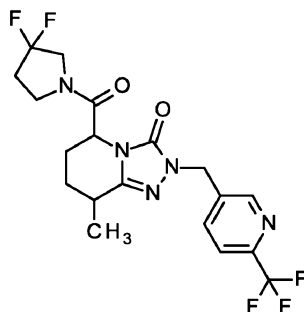
Предоставили (5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (80.0 мг, 247 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (122 мг, 322 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 740 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (33.1 мг, 297 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 55.0 мг (58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=381$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 330.

(5RS,8RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8-метил-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



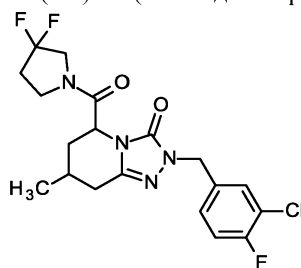
Предоставили (5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 281 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (138 мг, 365 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 840 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (48.4 мг, 337 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 60.0 мг (48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.81 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =446  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 331.

(5RS,7RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (70.0 мг, 206 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (102 мг, 268 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 620 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (35.5 мг, 247 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 47.8 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.69 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =429  $[M+H]^+$ .

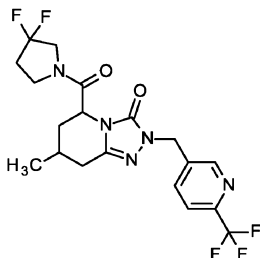
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.30), -0.008 (11.60), 0.008 (9.50), 0.146 (1.20), 1.025 (12.50), 1.041 (12.80), 1.343 (1.20), 1.371 (1.30), 1.873 (1.00), 2.073 (0.90), 2.158 (2.40), 2.188 (2.00), 2.198 (2.80), 2.228 (3.60), 2.327 (2.40), 2.366 (1.70), 2.413 (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).

Пример 332.

(5RS,7RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-метил-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



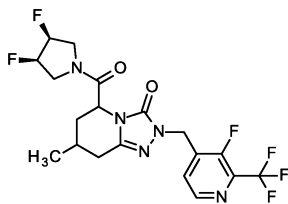
Предоставили (5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 281 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (138 мг, 365 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 840 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (48.4 мг, 337 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 106 мг (85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=446$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 333.

(5RS,7RS)-5-{{(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил}карбонил}-2-{{3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил}-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-2-{{3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил}метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (81.4 мг, 90% чистоты, 196 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (96.5 мг, 254 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 590 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (33.7 мг, 235 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 41.5 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

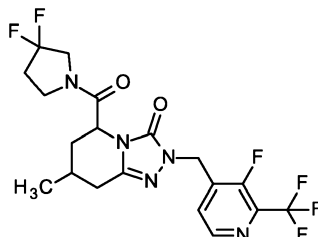
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=464$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 334.

(5RS,7RS)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



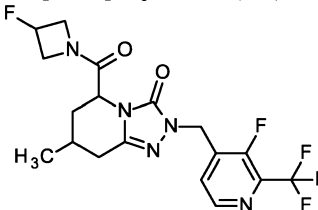
Предоставили (5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (81.4 мг, 90% чистоты, 196 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (96.5 мг, 254 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 590 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (33.7 мг, 235 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 36.3 мг (40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=464$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 335.

(5RS,7RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 1; рацемат)



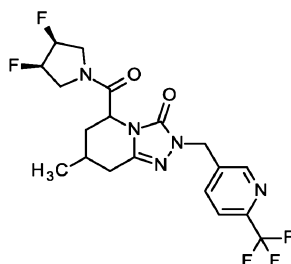
Предоставили (5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (81.4 мг, 90% чистоты, 196 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (96.5 мг, 254 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 590 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (26.2 мг, 235 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 38.9 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 336.

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 1; рацемат)



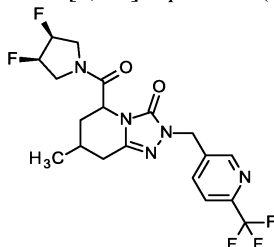
Предоставили (5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (78.8 мг, 221 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (109 мг, 288 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 880 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (38.1 мг, 265 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 78.9 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.76 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =446  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 337.

(5S,7S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 66.7 мг растворили в 7 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OD-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол (60:40); поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 21.7 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 26.4 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 1.

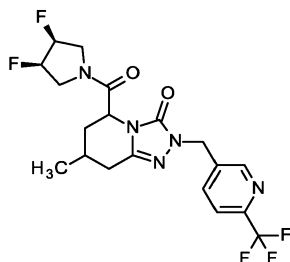
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =2.78 мин, е.е.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IB-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 15):  $R_t=1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=446$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 338.

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 66.7 мг растворили в 7 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OD-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол (60:40); поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 21.7 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 26.4 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

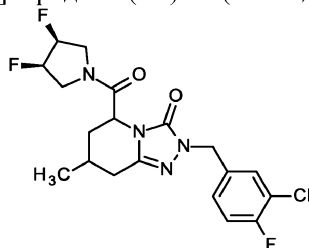
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.98$  мин, е.е.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IB-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=446$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 339.

(5RS,7RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



Предоставили (5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (70.0 мг, 206 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (85.9 мг, 227 мкмоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламин (110 мкл, 620 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре

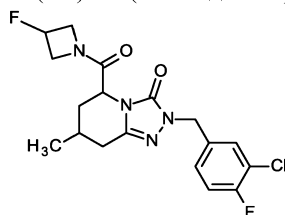
добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (35.5 мг, 247 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 54.2 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=429$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 340.

(5RS,7RS)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



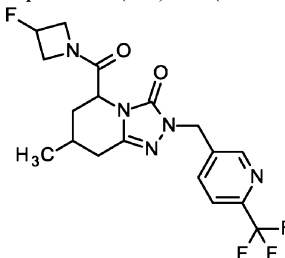
Предоставили (5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (70.0 мг, 206 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (85.9 мг, 227 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 620 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (27.6 мг, 247 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 57.2 мг (69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=397$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 341.

(5RS,7RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-7-метил-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



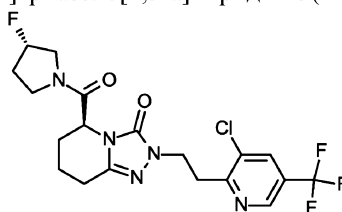
Предоставили (5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (39.8 мг, 112 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (55.1 мг, 145 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (78 мкл, 450 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (15.0 мг, 134 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 7.20 мг (16% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=414$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 342.

(5S)-2-{2-[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



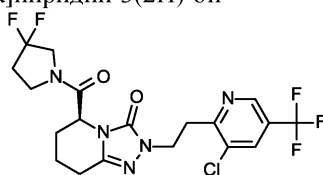
Предоставили (5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (75.0 мг, 72% чистоты, 138 мкмоль) в ТГФ (1.5 мл) и затем добавили HBTU (99.6 мг, 263 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 620 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (29.5 мг, 235 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 50.9 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.45$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=462$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 343.

(5S)-2-{2-[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (65.0 мг, 166 мкмоль) в ТГФ (2.5 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (82.0 мг, 216 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (87 мкл, 500 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (28.7 мг, 200 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова HBTU (82.0 мг, 216 мкмоль) и добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (28.7 мг, 200 мкмоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 33.3 мг (42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

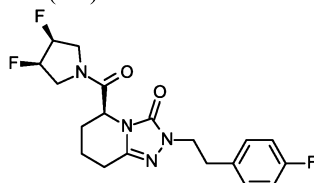
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=480$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 344.

(5S)-5-[[[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-[2-(4-фторфенил)этил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



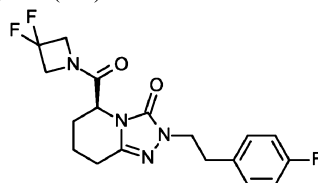
Предоставили (5S)-2-[2-(4-фторфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (73.1 мг, 240 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (118 мг, 311 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (41.3 мг, 287 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (90 мг, 240 мкмоль), (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (34.4 мг, 239 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (43 мкл, 240 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 62.3 мг (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=395$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 345.

(5S)-5-[(3,3-Дифторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[2-(4-фторфенил)этил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



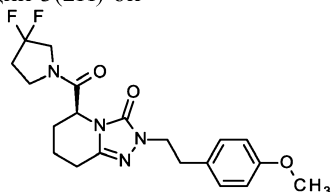
Предоставили (5S)-2-[2-(4-Фторфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (73.1 мг, 240 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (118 мг, 311 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторацетидингидрохлорид (37.2 мг, 287 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 56.0 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.40$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=381$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 346.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-[2-(4-метоксифенил)этил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



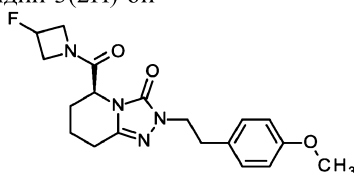
Предоставили (5S)-2-[2-(4-метоксифенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (92.0 мг, 290 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (143 мг, 377 мкмоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламин (150 мкл, 870 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (49.9 мг, 348 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 51.6 мг (92% чистоты, 40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=407$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 347.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[2-(4-метоксифенил)этил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[2-(4-метоксифенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (92.0 мг, 290 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (143 мг, 377 мкмоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламин (150 мкл, 870 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (38.8 мг, 348 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 58.3 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=375$   $[M+H]^+$ .

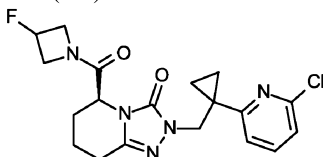
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.49), 0.146 (0.54), 1.717 (7.02), 1.909 (1.85), 1.922 (2.69), 1.934 (2.88), 1.943 (2.71), 1.955 (2.23), 1.977 (2.25), 1.995 (3.16), 2.012 (2.77), 2.029 (1.85), 2.047 (0.94), 2.072 (7.93), 2.327 (0.82), 2.366 (0.75), 2.572 (5.35), 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).

Пример 348.

(5S)-2-{{[1-(6-Хлорпиридин-2-ил)циклопропил]метил}-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



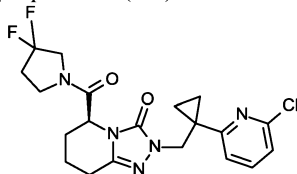
Предоставили (5S)-2-{{[1-(6-хлорпиридин-2-ил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 172 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (84.8 мг, 224 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (90 мкл, 520 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (23.0 мг, 206 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 12.1 мг (17% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.35 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =406  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 349.

(5S)-2-{{[1-(6-Хлорпиридин-2-ил)циклопропил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



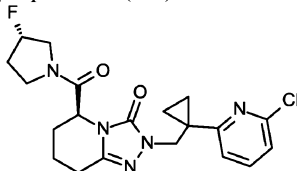
Предоставили (5S)-2-{{[1-(6-хлорпиридин-2-ил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 172 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (84.8 мг, 224 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (90 мкл, 520 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (29.6 мг, 206 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 19.6 мг (26% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.81 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =438  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 350.

(5S)-2-{{[1-(6-Хлорпиридин-2-ил)циклопропил]метил}-5-[[3(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{{[1-(6-хлорпиридин-2-ил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-

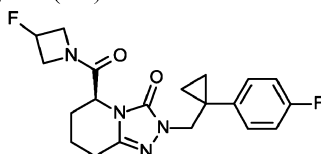
гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 172 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (84.8 мг, 224 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (90 мкл, 520 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (25.9 мг, 206 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 22.5 мг (31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=420$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 351.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[1-(4-фторфенил)циклопропил]-метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



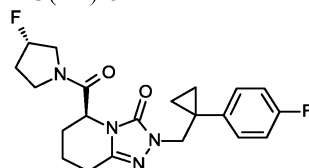
Предоставили (5S)-2-{[1-(4-фторфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.0 мг, 241 мкмоль) в ТГФ (4.0 мл) и затем добавили HBTU (119 мг, 314 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (32.3 мг, 290 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 40.8 мг (44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=389$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 352.

(5S)-2-{[1-(4-Фторфенил)циклопропил]метил}-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{[1-(4-фторфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.0 мг, 241 мкмоль) в ТГФ (4.0 мл) и затем добавили HBTU (119 мг, 314 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (36.4 мг, 290 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 44.6 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

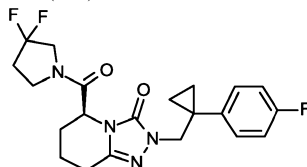
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=403$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 353.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[1-(4-фторфенил)циклопропил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



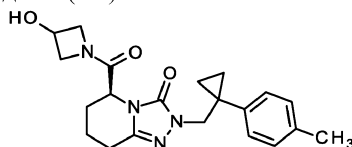
Предоставили (5RS)-2-{[1-(4-Фторфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.0 мг, 241 мкмоль) в ТГФ (4.0 мл) и затем добавили HBTU (119 мг, 314 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (41.6 мг, 290 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.1 мг (45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.61 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =421 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 354.

(5S)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[1-(4-метилфенил)циклопропил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{[1-(4-метилфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (45.0 мг, 137 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (67.8 мг, 179 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (72 мкл, 410 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (18.1 мг, 165 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 19.1 мг (36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

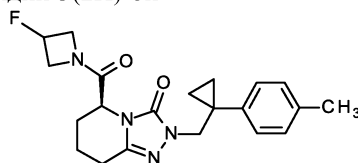
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.32 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =383 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 355.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[1-(4-метилфенил)циклопропил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



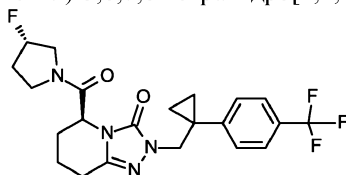
Предоставили (5S)-2-{[1-(4-метилфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (45.0 мг, 137 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (67.8 мг, 179 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (72 мкл, 410 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (1:1) (18.4 мг, 165 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 17.3 мг (33% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.57 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =385 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 356.

(5S)-5-[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-({1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}метил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



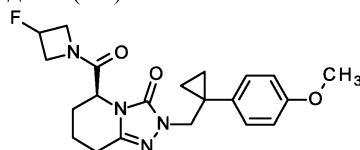
Предоставили (5S)-3-оксо-2-({1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (57.4 мг, 151 мкмоль) в ТГФ (1.4 мл) и затем добавили HBTU (74.2 мг, 196 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (79 мкл, 450 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (1:1) (22.7 мг, 181 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 38.5 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.94 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =453 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 357.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[1-(4-метоксифенил)циклопропил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{[1-(4-метоксифенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (93.2 мг, 50% чистоты, 136 мкмоль) в ТГФ (1.2 мл) и затем добавили HBTU (134 мг, 353 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 810 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (18.2 мг, 163 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи

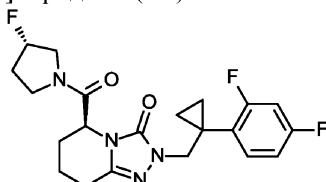
при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 38.1 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=401$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 358.

(5S)-2- $\{[1-(2,4\text{-Дифторфенил})\text{циклопропил}]\text{метил}\}$ -5- $\{[(3S)\text{-}3\text{-фторпирролидил-1-ил}]\text{карбонил}\}$ -5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



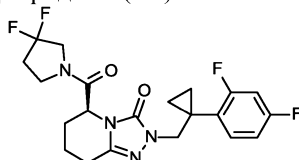
Предоставили (5S)-2- $\{[1-(2,4\text{-дифторфенил})\text{циклопропил}]\text{метил}\}$ -3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (78.0 мг, 223 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (110 мг, 290 мкмоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламин (120 мкл, 670 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (28.0 мг, 223 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 42.3 мг (45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.52$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=421$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 359.

(5S)-2- $\{[1-(2,4\text{-Дифторфенил})\text{циклопропил}]\text{метил}\}$ -5- $\{[(3,3\text{-дифторпирролидил-1-ил})\text{карбонил}]\}$ -5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



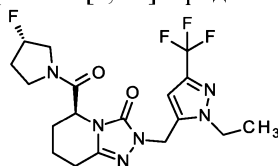
Предоставили (5S)-2- $\{[1-(2,4\text{-дифторфенил})\text{циклопропил}]\text{метил}\}$ -3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (78.0 мг, 100% чистоты, 223 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (110 мг, 290 мкмоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламин (120 мкл, 670 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (32.1 мг, 223 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 42.2 мг (43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.66$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=439$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 360.

(5S)-2-{{[1-Этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-5-{{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



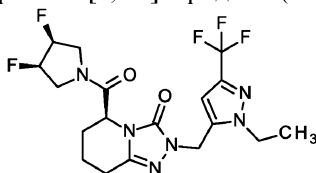
Предоставили (5S)-2-{{[1-Этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (99.9 мг, 91% чистоты, 254 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (125 мг, 330 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 760 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (1:1) (38.2 мг, 304 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 49.2 мг (45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.39 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =431  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 361.

(5S)-5-{{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{{[1-Этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]метил}}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



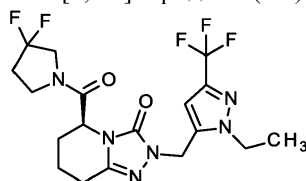
Предоставили (5S)-2-{{[1-Этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (99.9 мг, 91% чистоты, 254 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (125 мг, 330 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 760 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (43.7 мг, 304 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.8 мг (40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.46 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =449  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 362.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он



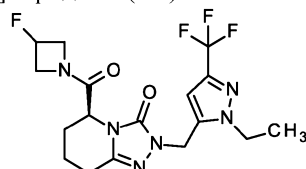
Предоставили (5S)-2-{[1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (99.9 мг, 91% чистоты, 254 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (125 мг, 330 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 760 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (43.7 мг, 304 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 49.8 мг (43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=449$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 363.

(5S)-2-{[1-Этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он



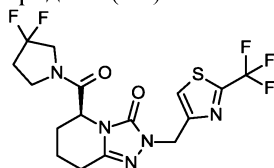
Предоставили (5S)-2-{[1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (99.9 мг, 91% чистоты, 254 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (125 мг, 330 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 760 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (33.9 мг, 304 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 50.6 мг (48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.36$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=417$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 364.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



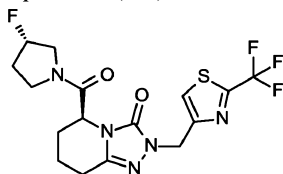
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 144 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (70.8 мг, 187 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (75 мкл, 430 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (24.7 мг, 172 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 12.0 мг (19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.43 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =438  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 365.

(5S)-5-[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 287 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (142 мг, 373 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 860 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (43.3 мг, 345 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 28.0 мг (23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

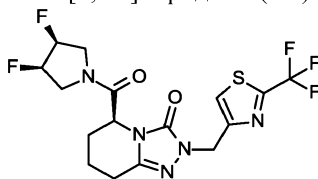
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.29 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =420  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).



## Пример 366.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



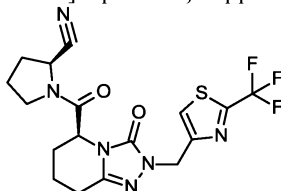
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 287 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (142 мг, 373 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 860 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (49.5 мг, 345 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 25.0 мг (20% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.37 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =438  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 367.

(2S)-1-{[(5S)-3-Оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил]карбонил}пирролидин-2-карбонитрил



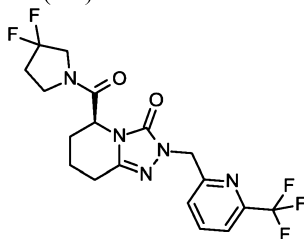
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 144 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (70.8 мг, 187 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (75 мкл, 430 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (2S)-пирролидин-2-карбонитрилгидрохлорид (22.8 мг, 172 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 20.0 мг (33% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.36 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =427  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 368.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



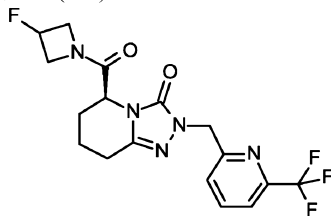
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (63.9 мг, 187 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (92.0 мг, 243 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (98 мкл, 560 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (32.2 мг, 224 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 35.5 мг (44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 369.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



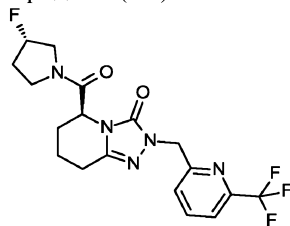
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (63.9 мг, 187 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (92.0 мг, 243 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (98 мкл, 560 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (25.0 мг, 224 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили N,N-диизопропилэтиламин (30 мкл, 171 мкмоль) и 3-фторацетидингидрохлорид (10.0 мг, 90 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 48.0 мг (64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.67$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=400$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 370.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



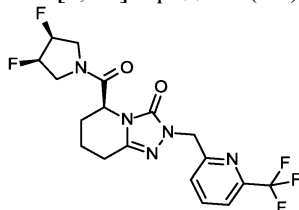
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (63.9 мг, 187 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (92.0 мг, 243 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (98 мкл, 560 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (28.1 мг, 224 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили N,N-диизопропилэтиламин (30 мкл, 171 мкмоль) и 3-фторацетидингидрохлорид (10.0 мг, 90 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.8 мг (58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.69 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =414  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 371.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



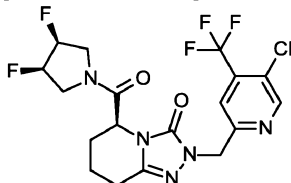
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (63.9 мг, 187 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (92.0 мг, 243 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (98 мкл, 560 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (32.2 мг, 224 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 35.4 мг (44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.72 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =432  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 372.

(5S)-2-{{[5-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-{{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



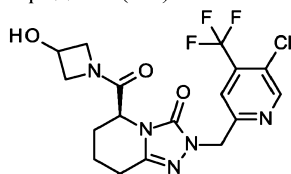
Предоставили (5S)-2-{{[5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (70.0 мг, 186 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (91.6 мг, 242 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (97 мкл, 560 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (32.0 мг, 223 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 дней при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 53.4 мг (62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.51 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =466  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 373.

(5S)-2-{{[5-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3-гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



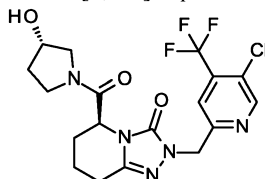
Предоставили (5S)-2-{{[5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (70.0 мг, 186 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (91.6 мг, 242 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (97 мкл, 560 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (24.4 мг, 223 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 дней при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.0 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.20 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =432  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 374.

(5S)-2-{{[5-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-{{[(3S)-3-гидроксипирролидил-1-ил]карбонил}}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{{[5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (70.0 мг, 186 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и

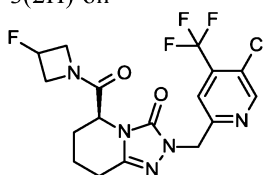
затем добавили HBTU (91.6 мг, 242 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (97 мкл, 560 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-пирролидин-3-олгидрохлорид (27.6 мг, 223 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 дней при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 47.2 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.22 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =446  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 375.

(5S)-2-{[5-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



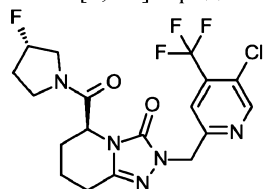
Предоставили (5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (70.0 мг, 186 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (91.6 мг, 242 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (97 мкл, 560 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (24.9 мг, 223 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 дней при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 42.0 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.41 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =434  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 376.

(5S)-2-{[5-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (70.0 мг, 186 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (91.6 мг, 242 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (97 мкл, 560 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (28.0 мг, 223 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 дней при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 50.3 мг (60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

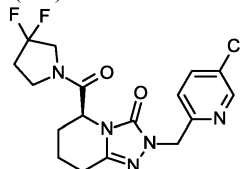
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.44 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 377.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



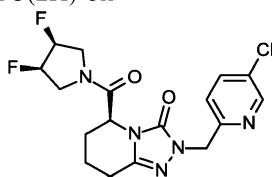
Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 324 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (160 мг, 421 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (170 мкл, 970 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (55.8 мг, 389 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили N,N-диизопропилэтиламин (170 мкл, 970 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 47.0 мг (36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.24 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =398  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 378.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 324 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (160 мг, 421 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (170 мкл, 970 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (55.8 мг, 389 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 10.0 мг (8% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

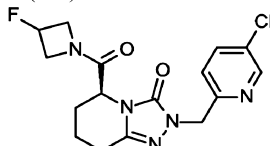
LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.64 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =398  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 379.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



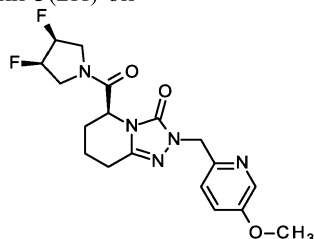
Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 324 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (160 мг, 421 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (170 мкл, 970 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (43.4 мг, 389 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 11). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.00 мг (1% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.04 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =366  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 380.

(5S)-5-[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (45.0 мг, 148 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (72.9 мг, 192 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (77 мкл, 440 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (25.5 мг, 177 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 11.0 мг (19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

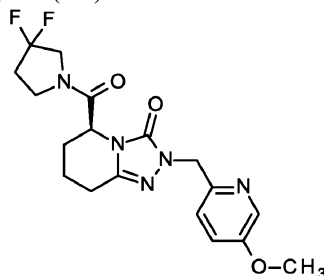
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.15 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =394  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 381.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили

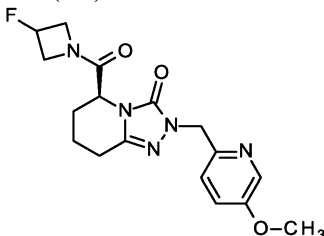
(5S)-2-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (45.0 мг, 148 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (72.9 мг, 192 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (77 мкл, 440 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (25.5 мг, 177 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 14.0 мг (23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=394$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 382.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили

(5S)-2-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (45.0 мг, 148 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (72.9 мг, 192 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (77 мкл, 440 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (19.8 мг, 177 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 14.0 мг (26% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

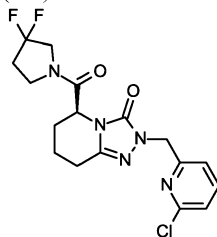
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=362$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).



## Пример 383.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



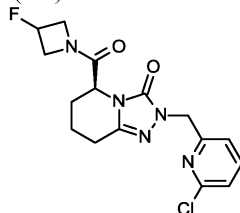
Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (62.9 мг, 204 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (100 мг, 265 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 610 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (35.1 мг, 244 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 52.6 мг (65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.24 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =398  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 384.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



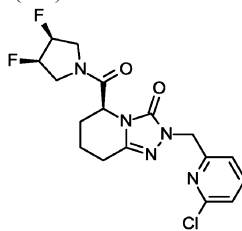
Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (62.9 мг, 204 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (100 мг, 265 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 610 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (27.3 мг, 244 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.5 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.04 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =366  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 385.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



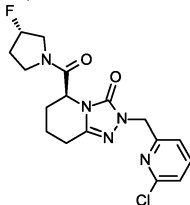
Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (62.9 мг, 204 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (100 мг, 265 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 610 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (35.1 мг, 244 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 60.4 мг (75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.17 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =398  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 386.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



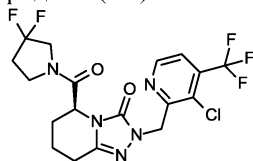
Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (62.9 мг, 204 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (100 мг, 265 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 610 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (30.7 мг, 244 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (38 мг, 102 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (18 мкл, 102 мкмоль) и перемешивали в течение ночи. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 53.3 мг (69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.09 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =380  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 387.

(5S)-2-{{[3-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



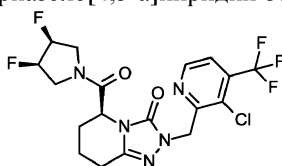
Предоставили (5S)-2-{{[3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (47.0 мг, 125 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (61.5 мг, 162 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (65 мкл, 370 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (21.5 мг, 150 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 18.5 мг (32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 388.

(5S)-2-{{[3-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



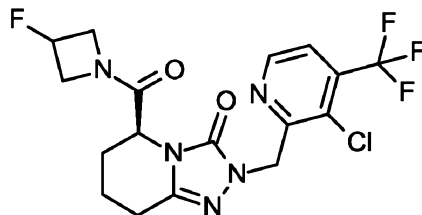
Предоставили (5S)-2-{{[3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 133 мкмоль) в ТГФ (3.1 мл) и затем добавили HBTU (65.4 мг, 173 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (69 мкл, 400 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (22.9 мг, 159 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 37.0 мг (60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.40$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 389.

(5S)-2-{[3-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



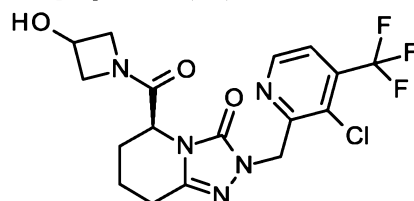
Предоставили (5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 133 мкмоль) в ТГФ (3.1 мл) и затем добавили HBTU (65.4 мг, 173 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (69 мкл, 400 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (17.8 мг, 159 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 30.0 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.30 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =434  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 390.

(5S)-2-{[3-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3-гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



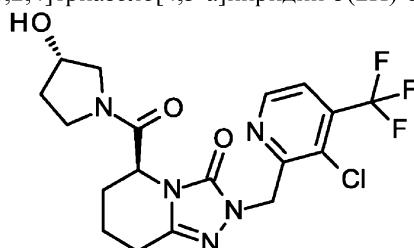
Предоставили (5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 133 мкмоль) в ТГФ (3.1 мл) и затем добавили HBTU (65.4 мг, 173 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (69 мкл, 400 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (17.4 мг, 159 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 26.0 мг (45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.11 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =432  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 391.

(5S)-2-{{[3-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-{{[(3S)-3-гидроксипирролидил-1-ил]карбонил}}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



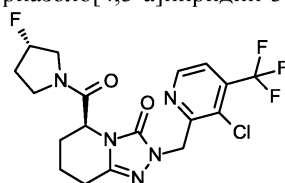
Предоставили (5S)-2-{{[3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 133 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (65.4 мг, 173 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (69 мкл, 400 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-пирролидин-3-олгидрохлорид (19.7 мг, 159 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 11.0 мг (19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.12 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =446  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 392.

(5S)-2-{{[3-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-{{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



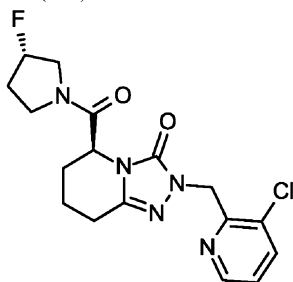
Предоставили (5S)-2-{{[3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (53.0 мг, 141 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (69.4 мг, 183 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (74 мкл, 420 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидин (15.0 мг, 169 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 10). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 11.0 мг (17% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.33 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 393.

(5S)-2-[(3-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



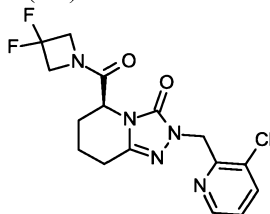
Предоставили (5S)-2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (102 мг, 330 мкмоль) в ТГФ (4.0 мл) и затем добавили HBTU (163 мг, 430 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (170 мкл, 990 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (49.8 мг, 396 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 58.1 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=0.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=380$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 394.

(5S)-2-[(3-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



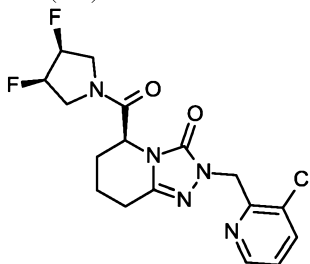
Предоставили (5S)-2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (102 мг, 330 мкмоль) в ТГФ (4.0 мл) и затем добавили HBTU (163 мг, 430 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (170 мкл, 990 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторацетидингидрохлорид (51.4 мг, 396 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 75.6 мг (60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=384$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 395.

(5S)-2-[(3-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



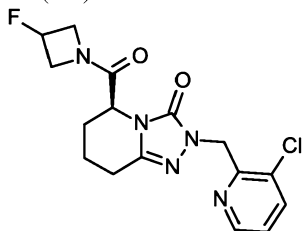
Предоставили (5S)-2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (102 мг, 330 мкмоль) в ТГФ (4.0 мл) и затем добавили HBTU (163 мг, 430 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (170 мкл, 990 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (56.9 мг, 396 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 61.2 мг (47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.05 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =398  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 396.

(5S)-2-[(3-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (102 мг, 330 мкмоль) в ТГФ (4.0 мл) и затем добавили HBTU (163 мг, 430 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (170 мкл, 990 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (44.2 мг, 396 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 44.7 мг (37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

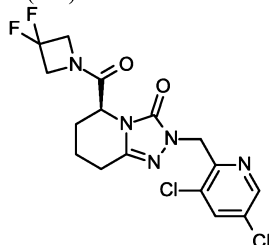
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =0.95 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =366  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 397.

(5S)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



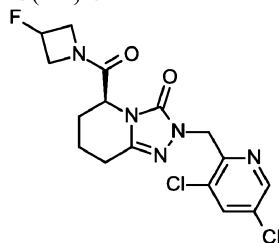
Предоставили (5S)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (42.1 мг, 123 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и затем добавили HBTU (93.1 мг, 245 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (85 мкл, 490 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторацетидингидрохлорид (23.8 мг, 184 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 43.8 мг (85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.32 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =418  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 398.

(5S)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (42.1 мг, 123 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и затем добавили HBTU (93.1 мг, 245 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (85 мкл, 490 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (20.5 мг, 184 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 37.5 мг (76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

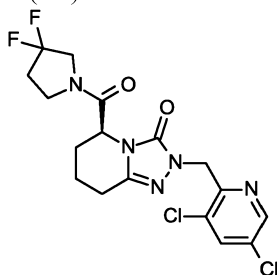
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.20 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =400  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).



## Пример 399.

(5S)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



## Предоставили

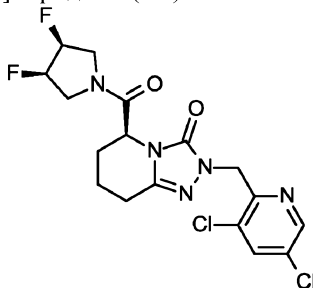
(5S)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (42.1 мг, 123 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и затем добавили HBTU (93.1 мг, 245 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (85 мкл, 490 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (26.4 мг, 184 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 34.3 мг (65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.73 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =432  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 400.

(5S)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



## Предоставили

(5S)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (42.1 мг, 123 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и затем добавили HBTU (93.1 мг, 245 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (85 мкл, 490 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (26.4 мг, 184 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.2 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

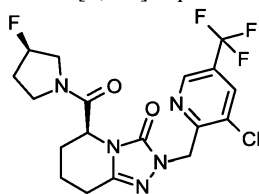
LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.70 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =432  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 401.

(5S)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-{[(3R)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



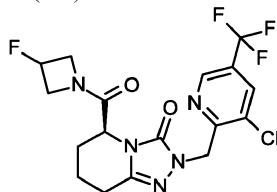
Предоставили (5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (45.0 мг, 119 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (59.0 мг, 155 мкмоль) и триэтиламин (50 мкл, 360 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R)-3-фторпирролидингидрохлорид (18.0 мг, 143 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 27.0 мг (50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.35 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 402.

(5S)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



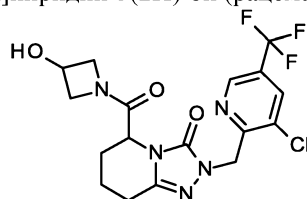
Предоставили (5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (45.0 мг, 119 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (59.0 мг, 155 мкмоль) и триэтиламин (50 мкл, 360 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3-фторацетидингидрохлорид (16.0 мг, 143 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 14.0 мг (27% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.72 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =434  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 403.

(5RS)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3-гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



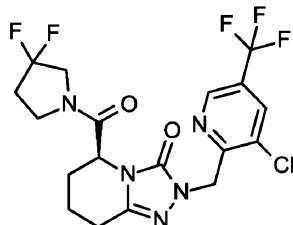
Предоставили (5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (45.0 мг, 119 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (59.0 мг, 155 мкмоль) и триэтиламин (50 мкл, 360 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (15.7 мг, 143 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Снова добавили HATU (59.0 мг, 155 мкмоль) и триэтиламин (50 мкл, 360 мкмоль) и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 10). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 800 мкг (2% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.12 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =432  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 404.

(5S)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



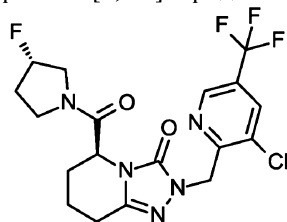
Предоставили (5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (35.0 мг, 92.9 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и затем добавили HBTU (45.8 мг, 121 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (16.0 мг, 111 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 33.8 мг (78% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.50 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =466  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 405.

(5S)-2-{{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[[3(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



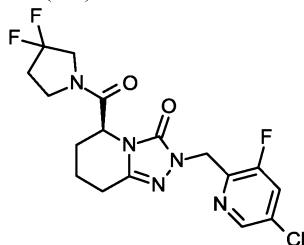
Предоставили (5S)-2-{{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (35.0 мг, 92.9 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и затем добавили HBTU (45.8 мг, 121 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (14.0 мг, 111 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 25.0 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.36 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 406.

(5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[[3,3-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



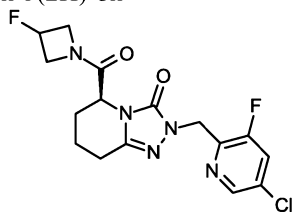
Предоставили (5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (79.3 мг, 243 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (120 мг, 316 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 730 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (41.8 мг, 291 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (120 мг, 316 мкмоль), 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (41.8 мг, 291 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 730 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 71.0 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.32 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =416  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 407.

(5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



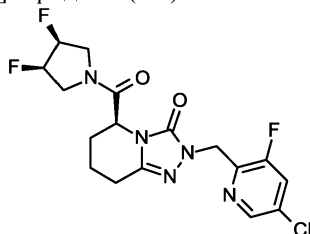
Предоставили (5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (79.3 мг, 243 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (120 мг, 316 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 730 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (32.5 мг, 291 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (120 мг, 316 мкмоль), 3-фторацетидингидрохлорид (32.5 мг, 291 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 730 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 64.1 мг (69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.13 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =384  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 408.

(5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (79.3 мг, 243 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (120 мг, 316 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 730 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (41.8 мг, 291 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (120 мг, 316 мкмоль), (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (41.8 мг, 291 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 730 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 61.7 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

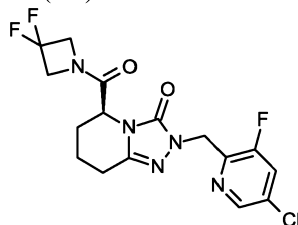
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.25 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =416  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 409.

(5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



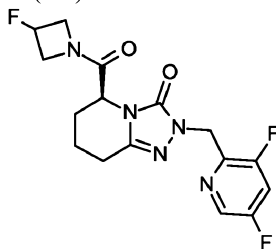
Предоставили (5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (79.3 мг, 243 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (120 мг, 316 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 730 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторацетидингидрохлорид (37.7 мг, 291 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (120 мг, 316 мкмоль), 3,3-дифторацетидингидрохлорид (37.7 мг, 291 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 730 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 78.3 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.19$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=402$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 410.

(5S)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (34.2 мг, 90% чистоты, 99.2 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и затем добавили HBTU (48.9 мг, 129 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (52 мкл, 300 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (13.3 мг, 119 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 25.9 мг (71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

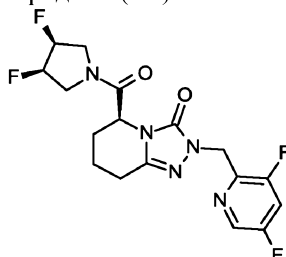
LC-MS (метод 3):  $R_t=0.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=368$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 411.

(5S)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



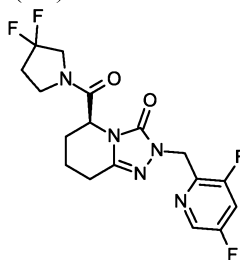
Предоставили (5S)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (34.2 мг, 90% чистоты, 99.2 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и затем добавили HBTU (48.9 мг, 129 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (52 мкл, 300 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (17.1 мг, 119 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 19.7 мг (50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.06 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =400  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 412.

(5S)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (34.2 мг, 90% чистоты, 99.2 мкмоль) в ТГФ (1.0 мл) и затем добавили HBTU (48.9 мг, 129 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (52 мкл, 300 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (17.1 мг, 119 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент).

Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 19.9 мг (50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

значение удельного вращения: -19.10 (589 нм, 0.5200г/100 см<sup>3</sup> Chloroform).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =3.77 мин, е.е.=98.5% [колонок: Daicel Chiralpak® AZ-3 3  $\mu\text{m}$  50×4.6 мм; растворитель: изогексан/изопропанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

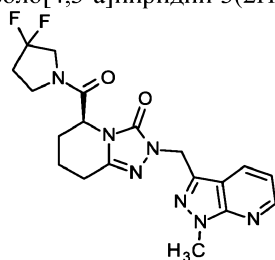
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.14 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =400  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 413.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-[(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он



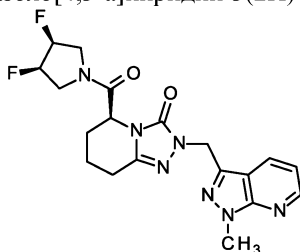
Предоставили (5S)-2-[(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (38.0 мг, 116 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили НВТУ (57.1 мг, 150 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (60 мкл, 350 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (19.9 мг, 139 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили НВТУ (57.1 мг, 150 мкмоль) и 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (19.9 мг, 139 мкмоль). После 6 ч перемешивания добавили N,N-диизопропилэтиламин (60 мкл, 350 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 38.9 мг (93% чистоты, 75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=418$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 414.

(5S)-5-[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-[(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он



Предоставили (5S)-2-[(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (38.0 мг, 116 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили НВТУ (57.1 мг, 150 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (60 мкл, 350 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (19.9 мг, 139 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили НВТУ (57.1 мг, 150 мкмоль) и 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (19.9 мг, 139 мкмоль). После 6 ч перемешивания добавили N,N-диизопропилэтиламин (60 мкл, 350 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 33.6 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

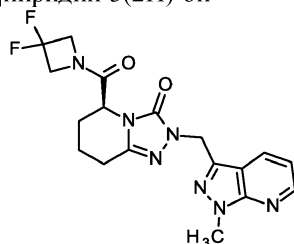
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=418$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).



## Пример 415.

(5S)-5-[(3,3-Дифторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он



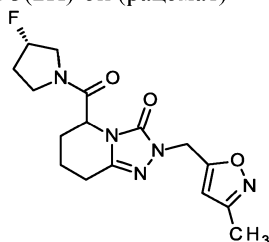
Предоставили (5S)-2-[(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (38.0 мг, 116 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (57.1 мг, 150 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (60 мкл, 350 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторацетидингидрохлорид (18.0 мг, 139 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 11.8 мг (25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=404$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 416.

(5RS)-5-[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



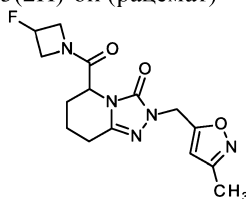
Предоставили (5RS)-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (60.0 мг, 216 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (123 мг, 323 мкмоль) и триэтиламин (90 мкл, 650 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидин (28.8 мг, 323 мкмоль), и реакционную смесь в течение перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 24.3 мг (32% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=350$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 417.

(5RS)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



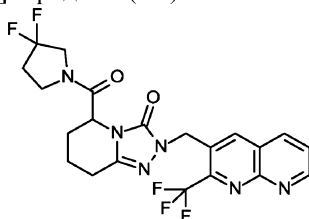
Предоставили (5RS)-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (60.0 мг, 216 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (123 мг, 323 мкмоль) и триэтиламин (90 мкл, 650 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили 3-фторацетидингидрохлорид (36.1 мг, 323 мкмоль), и реакционную смесь в течение перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 19.2 мг (27% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=336$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 418.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



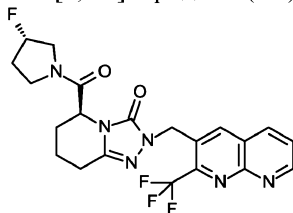
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 127 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (62.7 мг, 165 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (66 мкл, 380 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (21.9 мг, 153 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 23.1 мг (38% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.28$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=483$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 419.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



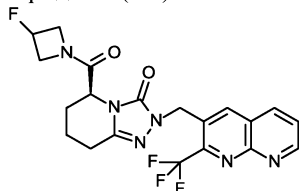
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 127 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (62.7 мг, 165 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (66 мкл, 380 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (1:1) (19.2 мг, 153 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 36.2 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=465$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 420.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



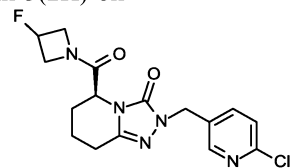
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 127 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (62.7 мг, 165 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (66 мкл, 380 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (17.0 мг, 153 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 20.0 мг (35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=451$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 421.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 162 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (79.8 мг, 211 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (85 мкл, 490 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (21.7 мг, 194 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок



Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 162 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (79.8 мг, 211 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (85 мкл, 490 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (21.7 мг, 194 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок

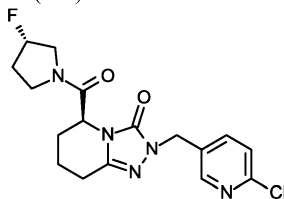
очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 21.0 мг (35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=366$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 422.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



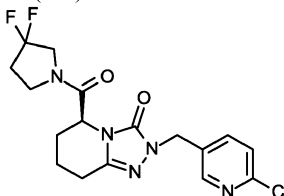
Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 162 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (79.8 мг, 211 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (85 мкл, 490 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (24.4 мг, 194 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 32.1 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=380$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 423.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 162 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (79.8 мг, 211 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (85 мкл, 490 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (27.9 мг, 194 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 32.2 мг (50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

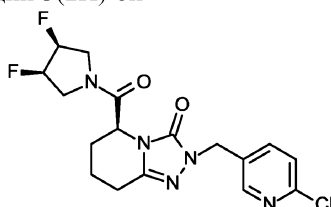
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.66$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 424.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



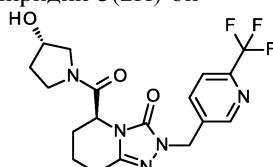
Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (70.0 мг, 227 мкмоль) в ТГФ (4.0 мл) и затем добавили HBTU (112 мг, 295 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 680 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (39.1 мг, 272 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 66.6 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.10 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =398  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 425.

(5S)-5-{[(3S)-3-Гидрокси-пирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 175 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HATU (86.6 мг, 228 мкмоль) и триэтиламин (73 мкл, 530 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-пирролидин-3-олгидрохлорид (26.0 мг, 210 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 10). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.00 мг (92% чистоты, 1% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

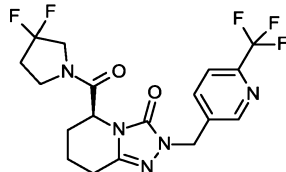
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =0.99 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =412  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 426.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



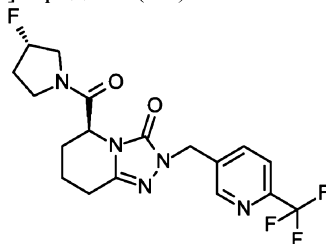
Предоставили (5S)-3-оксо-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 85% чистоты, 248 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (122 мг, 323 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 750 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (42.8 мг, 298 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (122 мг, 323 мкмоль) и 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (42.8 мг, 298 мкмоль). После перемешивания в течение 48 ч при комнатной температуре добавили N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 750 мкмоль) и перемешивали в течение ночи. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 79.6 мг (72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=1.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 427.

(5S)-5-[[[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-оксо-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (1000 мг, 2.92 ммоль) в ТГФ (18 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (1.44 г, 3.80 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1.5 мл, 8.8 ммоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (404 мг, 3.21 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили N,N-диизопропилэтиламин (1.5 мл, 8.8 ммоль) и снова перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 797 мг (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

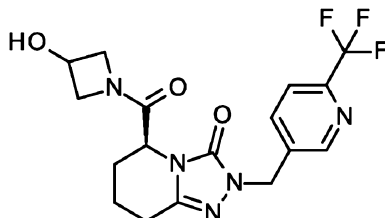
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.23$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=414$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 428.

(5S)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



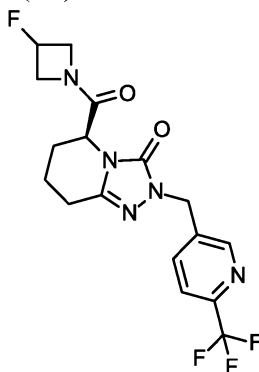
Предоставили (5S)-3-оксо-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (65.0 мг, 190 мкмоль) в ТГФ при комнатной температуре. Затем добавили HATU (93.9 мг, 247 мкмоль) и триэтиламин (79 мкл, 570 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (25.0 мг, 228 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 10). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.00 мг (1% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 429.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-Оксо-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 292 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (144 мг, 380 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 880 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (39.1 мг, 351 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 74.0 мг (63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

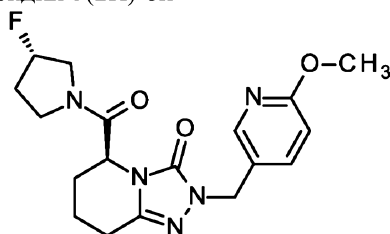
LC-MS (метод 1):  $R_t=0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=400$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 430.

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



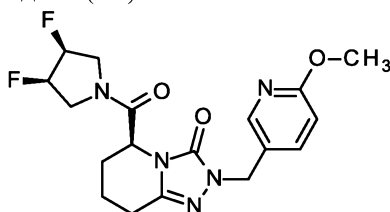
Предоставили (5S)-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (390 мг, 1.28 ммоль) в ТГФ (5.0 мл) и затем добавили HBTU (632 мг, 1.67 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (670 мкл, 3.8 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (193 мг, 1.54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 98.9 мг (20% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=376$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 431.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (390 мг, 1.28 ммоль) в ТГФ (5.0 мл) и затем добавили HBTU (632 мг, 1.67 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (670 мкл, 3.8 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (221 мг, 1.54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 111 мг (22% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

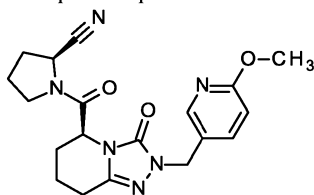
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=394$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).



## Пример 432.

(2S)-1-((5S)-2-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил)карбонил)пирролидин-2-карбонитрил



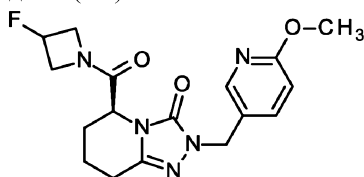
Предоставили (5S)-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбовоную кислоту (390 мг, 1.28 ммоль) в ТГФ (5.0 мл) и затем добавили HBTU (632 мг, 1.67 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (670 мкл, 3.8 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (2S)-пирролидин-2-карбонитрилгидрохлорид (204 мг, 1.54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 109 мг (18% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=383$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 433.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



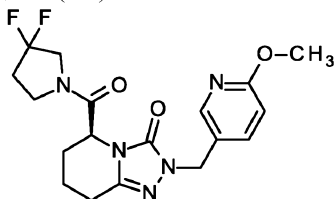
Предоставили (5S)-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбовоную кислоту (390 мг, 1.28 ммоль) в ТГФ (5.0 мл) и затем добавили HBTU (632 мг, 1.67 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (670 мкл, 3.8 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (172 мг, 1.54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 82.9 мг (18% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.55$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=362$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 434.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбовоную кислоту (390 мг, 1.28 ммоль) в ТГФ (5.0 мл) и затем добавили HBTU (632 мг, 1.67 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (670 мкл, 3.8 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (221 мг, 1.54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствори-

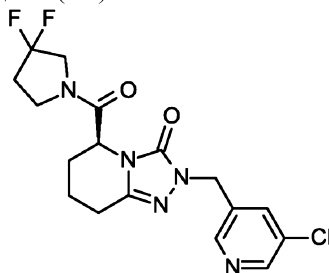
тель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 113 мг (22% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=394$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 435.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



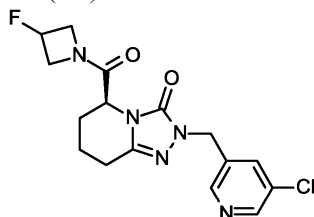
Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.3 мг, 260 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (128 мг, 338 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 780 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (44.8 мг, 312 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 32.0 мг (31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 436.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.3 мг, 260 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (128 мг, 338 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 780 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (34.8 мг, 312 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (49 мг, 130 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (23 мкл, 125 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 49.1 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

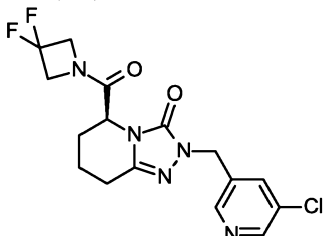
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=366$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 437.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



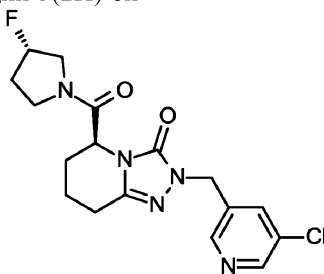
Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.3 мг, 260 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (128 мг, 338 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 780 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторацетидингидрохлорид (40.4 мг, 312 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (49 мг, 130 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (23 мкл, 125 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.8 мг (47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.31 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =384  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 438.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.3 мг, 260 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (128 мг, 338 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 780 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (39.2 мг, 312 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (49 мг, 130 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (23 мкл, 125 мкмоль) и перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.6 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

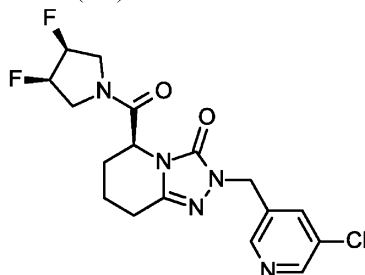
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.16 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =380  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 439.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



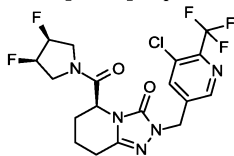
Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.3 мг, 260 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (128 мг, 338 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 780 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (44.8 мг, 312 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (49 мг, 130 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (23 мкл, 125 мкмоль) и перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Снова добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигекса-фторо-фосфат (49 мг, 130 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (23 мкл, 125 мкмоль) и (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (19 мг, 130 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 15.1 мг (15% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.18 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =398  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 440.

(5S)-2-[[5-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[[5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (35.0 мг, 92.9 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (45.8 мг, 121 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (16.0 мг, 111 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре.

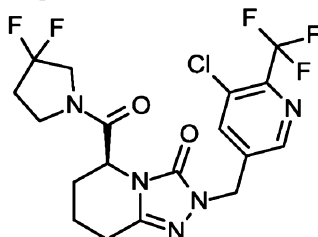
Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 25.0 мг (58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.53 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =466  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 441.

(5S)-2-{[5-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



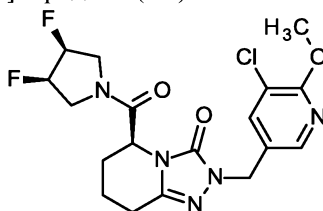
Предоставили (5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (35.0 мг, 92.9 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (45.8 мг, 121 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (16.0 мг, 111 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 27.0 мг (62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.60 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =466  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 442.

(5S)-2-{[(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил]-5-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{[(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.0 мг, 236 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (116 мг, 307 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 710 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (40.7 мг, 283 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 37.0 мг (37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

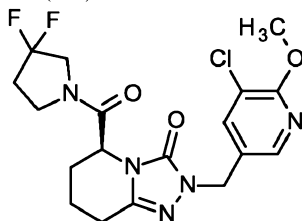
LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.72 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =428  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 443.

(5S)-2-[(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



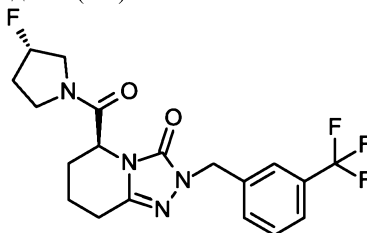
Предоставили (5S)-2-[(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.0 мг, 236 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили НВТУ (116 мг, 307 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 710 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (40.7 мг, 283 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 35.0 мг (35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.41$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=428$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 444.

(5S)-5-[[3-(3-Фторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



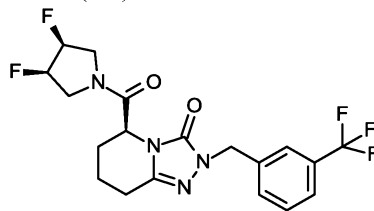
Предоставили (5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (70.0 мг, 205 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили НАТУ (101 мг, 267 мкмоль) и триэтиламин (86 мкл, 620 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (30.9 мг, 246 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 36.9 мг (44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=413$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 445.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



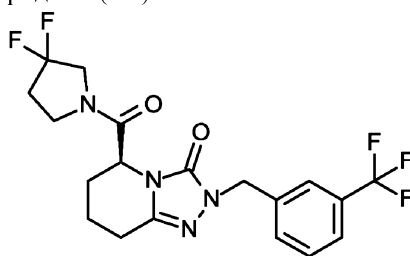
Предоставили (5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 176 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (86.7 мг, 229 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (92 мкл, 530 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (30.3 мг, 211 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 41.9 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.85 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =431  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 446.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 176 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (86.7 мг, 229 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (92 мкл, 530 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (30.3 мг, 211 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 38.0 мг (50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

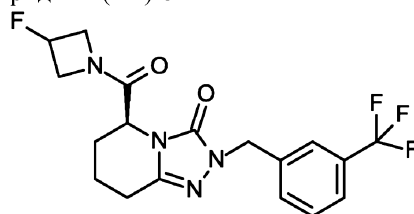
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.62 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =431  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 447.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



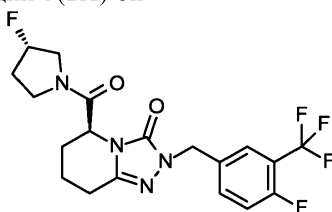
Предоставили (5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 176 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (86.7 мг, 229 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (92 мкл, 530 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (23.5 мг, 211 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 30.5 мг (44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.80 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =399  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 448.

(5S)-5-[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



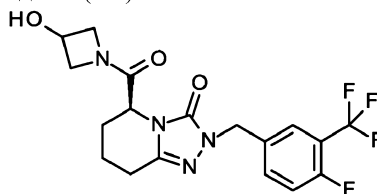
Предоставили (5S)-2-[4-Фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (61.0 мг, 170 мкмоль) в ТГФ (2.1 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (83.9 мг, 221 мкмоль) и триэтиламин (71 мкл, 510 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (25.6 мг, 204 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 38.0 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.53 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =431  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 449.

(5S)-2-[4-Фтор-3-(трифторметил)бензил]-5-[(3-гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он





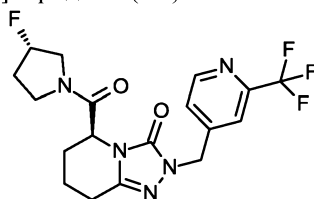
Предоставили (5S)-2-[4-Фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 167 мкмоль) в ТГФ при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (82.3 мг, 217 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (87 мкл, 500 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (22.0 мг, 200 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 32.0 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.29$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=415$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 450.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



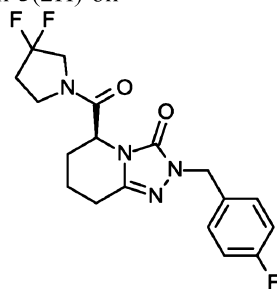
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 292 мкмоль) в ДМФ (3.3 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (144 мг, 380 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 880 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (44.0 мг, 351 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 65.8 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=414$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 451.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



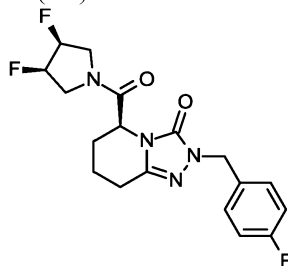
Предоставили (5S)-2-(4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (62.8 мг, 215 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл, 25 ммоль) и затем добавили HBTU (106 мг, 280 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 650 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (37.1 мг, 259 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 34.6 мг (42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.38 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =381 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 452.

(5S)-5-[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



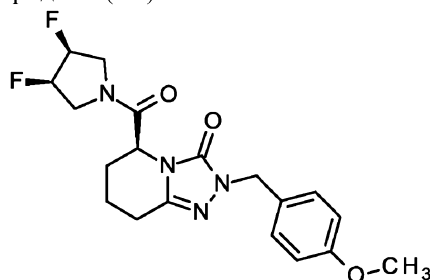
Предоставили (5S)-2-(4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (62.8 мг, 215 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (106 мг, 280 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 650 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (37.1 мг, 259 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 63.3 мг (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.30 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =381 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 453.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-(4-метоксибензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



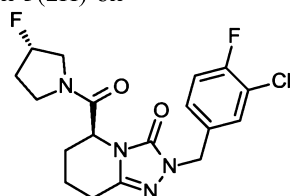
Предоставили (5S)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (258 мг, 50% чистоты, 425 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) и затем добавили HBTU (210 мг, 553 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (220 мкл, 1.3 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (73.3 мг, 510 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.0 мг (27% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.70 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =393  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 454.

(5S)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



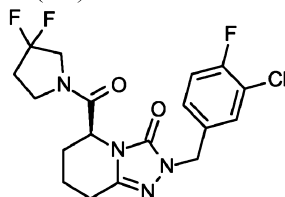
Предоставили (5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 184 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (90.8 мг, 239 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (96 мкл, 550 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (27.8 мг, 221 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 39.0 мг (53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.44 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =397  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 455.

(5S)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



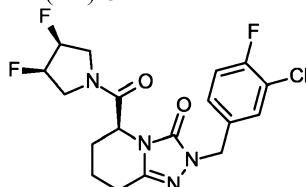
Предоставили (5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 184 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (90.8 мг, 239 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (96 мкл, 550 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (31.7 мг, 221 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 58.0 мг (76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.58 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =415  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 456.

(5S)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



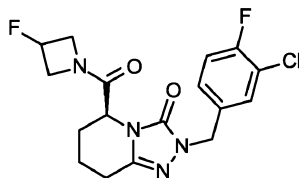
Предоставили (5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 184 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (90.8 мг, 239 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (96 мкл, 550 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (31.7 мг, 221 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 53.0 мг (69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.47 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =415  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 457.

(5S)-2-(3-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



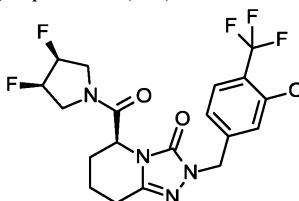
Предоставили (5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 184 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (90.8 мг, 239 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (96 мкл, 550 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (24.7 мг, 221 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 38.0 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.37 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =383  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 458.

(5S)-2-[3-Хлор-4-(трифторметил)бензил]-5-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



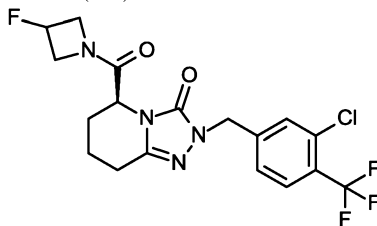
Предоставили (5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (43.8 мг, 117 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (57.5 мг, 152 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (61 мкл, 350 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (20.1 мг, 140 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 34.5 мг (64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.93 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =465  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 459.

(5S)-2-[3-Хлор-4-(трифторметил)бензил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



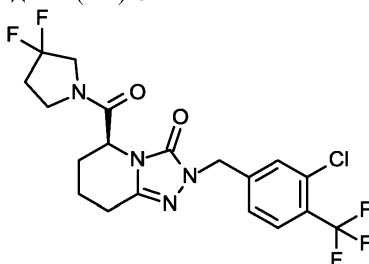
Предоставили (5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (43.8 мг, 117 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (57.5 мг, 152 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (61 мкл, 350 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (15.6 мг, 140 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 30.2 мг (58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=433$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 460.

(5S)-2-[3-Хлор-4-(трифторметил)бензил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



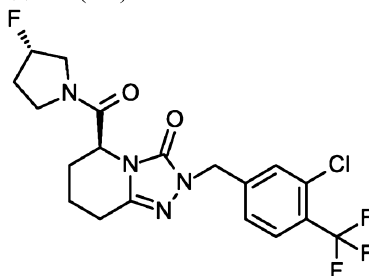
Предоставили (5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (43.8 мг, 117 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (57.5 мг, 152 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (61 мкл, 350 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (20.1 мг, 140 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 35.4 мг (65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=465$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 461.

(5S)-2-[3-Хлор-4-(трифторметил)бензил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



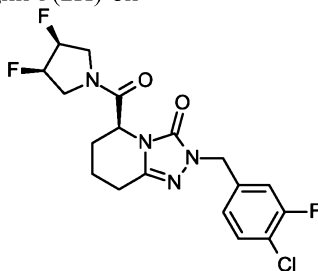
Предоставили (5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (43.8 мг, 117 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (57.6 мг, 152 мкмоль) и триэтиламин (49 мкл, 350 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (17.6 мг, 140 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 44.7 мг (86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=447$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 462.

(5S)-2-(4-Хлор-3-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.0 мг, 233 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (115 мг, 303 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (40.2 мг, 280 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 58.0 мг (60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

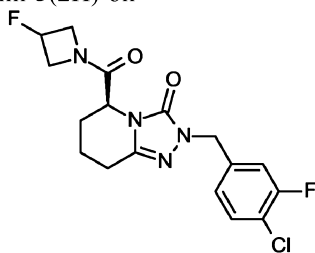
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.48$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=415$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 463.

(5S)-2-(4-Хлор-3-фторбензил)-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



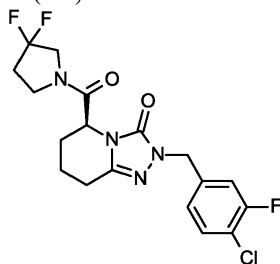
Предоставили (5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.0 мг, 233 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (115 мг, 303 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (31.2 мг, 280 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 36.0 мг (40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.38$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=383$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 464.

(5S)-2-(4-Хлор-3-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.0 мг, 246 мкмоль) в ТГФ и затем добавили HBTU (121 мг, 319 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 740 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (42.3 мг, 295 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 32.0 мг (31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

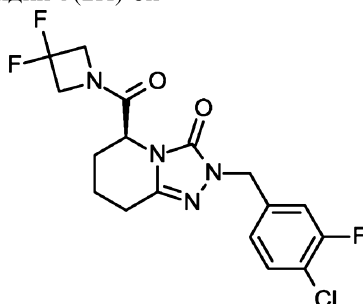
LC-MS (метод 3):  $R_f=1.56$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=415$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).



Пример 465.

(5S)-2-(4-Хлор-3-фторбензил)-5-[(3,3-дифторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



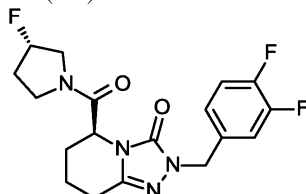
Предоставили (5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (80.0 мг, 246 мкмоль) в ТГФ и затем добавили HBTU (121 мг, 319 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 740 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторацетидингидрохлорид (38.2 мг, 295 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 69.0 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f$ =1.51 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =401 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 466.

(5S)-2-(3,4-Дифторбензил)-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



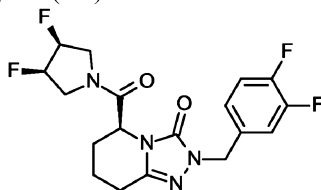
Предоставили (5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 194 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (95.6 мг, 252 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 580 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (29.2 мг, 233 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 42.0 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f$ =0.74 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =381 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 467.

(5S)-2-(3,4-Дифторбензил)-5-[[[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



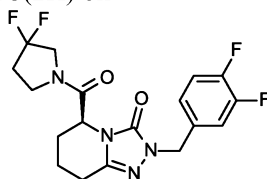
Предоставили (5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 194 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (95.6 мг, 252 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 580 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (33.4 мг, 233 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 65.0 мг (84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=399$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 468.

(5S)-2-(3,4-Дифторбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



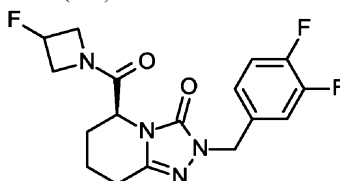
Предоставили (5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 194 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (95.6 мг, 252 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 580 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (33.4 мг, 233 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.0 мг (58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_f=0.81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=399$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 469.

(5S)-2-(3,4-Дифторбензил)-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 194 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (95.6 мг,

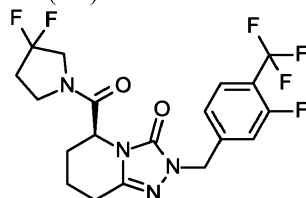
252 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 580 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (26.0 мг, 233 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.0 мг (65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.28$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=367$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 470.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



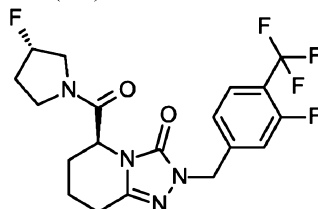
Предоставили (5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 167 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (82.3 мг, 217 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (87 мкл, 500 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (28.8 мг, 200 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 37.0 мг (49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=449$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 471.

(5S)-5-[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



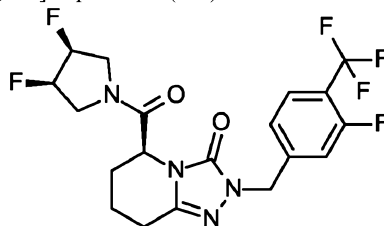
Предоставили (5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 167 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (82.3 мг, 217 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (87 мкл, 500 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (25.2 мг, 200 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 44.0 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=431$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 472.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



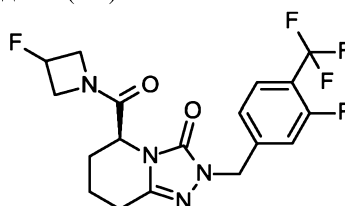
Предоставили (5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 167 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (82.3 мг, 217 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (87 мкл, 500 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (28.8 мг, 200 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 43.0 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.86 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =449  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 473.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 167 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (82.3 мг, 217 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (87 мкл, 500 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (22.4 мг, 200 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 29.0 мг (42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

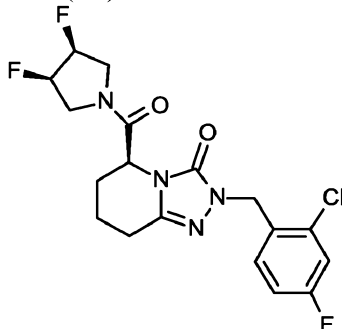
LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.82 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =417  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 474.

(5S)-2-(2-Хлор-4-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



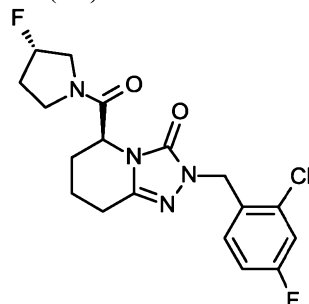
Предоставили (5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (63.2 мг, 185 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили НВТУ (91.4 мг, 241 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 740 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (31.9 мг, 222 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 70.0 мг (91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.43$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=415$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 475.

(5S)-2-(2-Хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (63.2 мг, 185 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили НВТУ (91.4 мг, 241 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 740 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (27.9 мг, 222 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 63.6 мг (86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

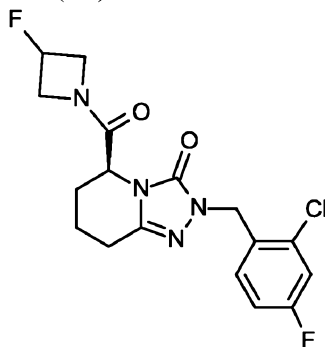
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=397$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 476.

(5S)-2-(2-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



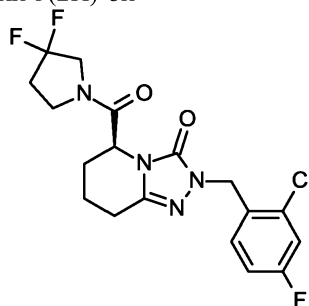
Предоставили (5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (63.2 мг, 185 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (91.4 мг, 241 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 740 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (24.8 мг, 222 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 57.0 мг (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.70 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =383  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 477.

(5S)-2-(2-Хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (63.2 мг, 185 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (91.4 мг, 241 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 740 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (31.9 мг, 222 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили

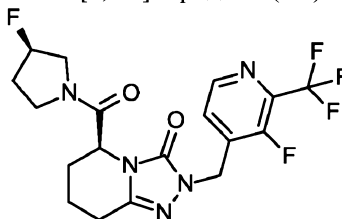
ли 64.5 мг (84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =1.09 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =415  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 478.

(5S)-5-{[(3R)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



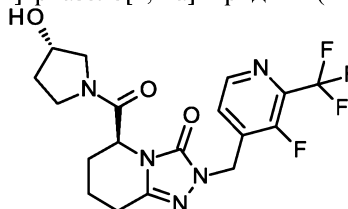
Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 167 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (82.3 мг, 217 мкмоль) и триэтиламин (70 мкл, 500 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3R)-3-фторпирролидингидрохлорид (25.1 мг, 200 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 37.0 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.31 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =432  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 479.

(5S)-2-{[3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5-{[(3S)-3-гидрокси-пирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (30.0 мг, 83.3 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (37.9 мг, 99.9 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (44 мкл, 250 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили (3S)-пирролидин-3-ол (9.43 мг, 108 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили

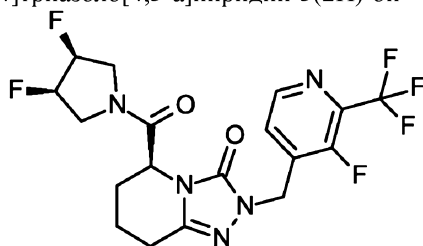
ли 17.0 мг (48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.09 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =430  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 480.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



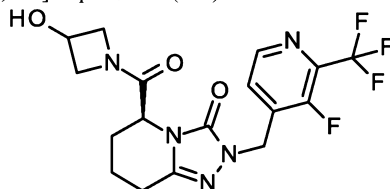
Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (1.19 г, 3.15 ммоль) в ТГФ (25 мл) и затем добавили HBTU (1.55 г, 4.09 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1.6 мл, 9.4 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидин (371 мг, 3.46 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 1.04 г (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.37 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =450  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 481.

(5S)-2-{[3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5-[(3-гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (30.0 мг, 83.3 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (41.1 мг, 108 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (44 мкл, 250 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (10.9 мг, 99.9 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме, и осадок



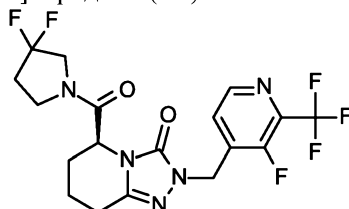
очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 10). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 10.0 мг (29% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=416$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 482.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



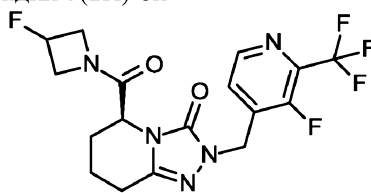
Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (180 мг, 53% чистоты, 266 мкмоль) в ТГФ (2.4 мл) и затем добавили HBTU (263 мг, 692 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (280 мкл, 1.6 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (91.8 мг, 639 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 106 мг (89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.45$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=450$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 483.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (30.0 мг, 83.3 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (41.1 мг, 108 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (44 мкл, 250 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (11.1 мг, 99.9 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 15.0 мг (43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

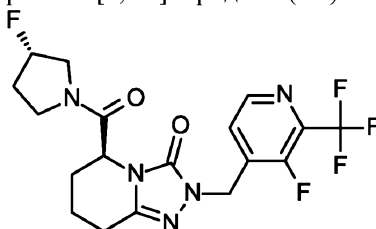
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=418$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 484.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



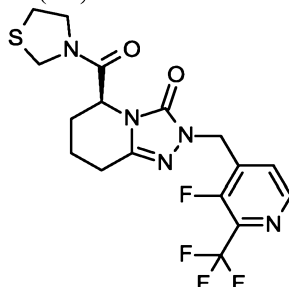
Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (180 мг, 53% чистоты, 266 мкмоль) в ТГФ (2.4 мл) и затем добавили HBTU (263 мг, 692 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (280 мкл, 1.6 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (80.3 мг, 639 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 98.9 мг (86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 485.

(5S)-2-{[3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5-(1,3-тиазолидин-3-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



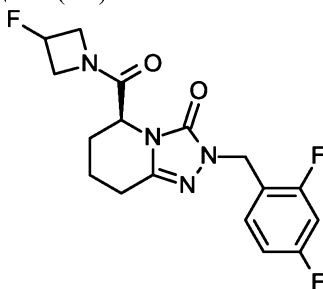
Предоставили (5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 278 мкмоль) в ТГФ (2.1 мл, 26 мкмоль) и затем добавили HBTU (137 мг, 361 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 830 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 1,3-тиазолидин (29.7 мг, 333 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 61.0 мг (51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.40$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 486.

(5S)-2-(2,4-Дифторбензил)-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



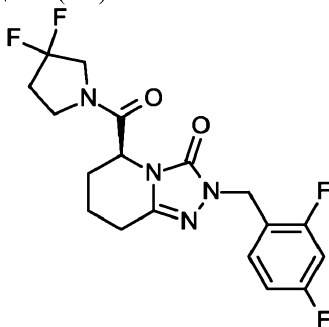
Предоставили (5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 194 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (95.6 мг, 252 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 780 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (26.0 мг, 233 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 53.1 мг (75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.22 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =367  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 487.

(5S)-2-(2,4-Дифторбензил)-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



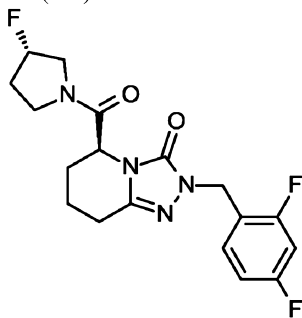
Предоставили (5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 194 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (95.6 мг, 252 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 780 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (33.4 мг, 233 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 68.6 мг (89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.42 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =399  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 488.

(5S)-2-(2,4-Дифторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



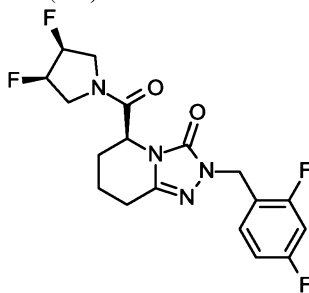
Предоставили (5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 194 мкмоль) в ТГФ (3.1 мл) и затем добавили HBTU (95.6 мг, 252 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 780 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (29.2 мг, 233 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 71.0 мг (96% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.26 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =381  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 489.

(5S)-2-(2,4-Дифторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 194 мкмоль) в ТГФ (3.1 мл) и затем добавили HBTU (95.6 мг, 252 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 780 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (33.4 мг, 233 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 70.3 мг (91% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

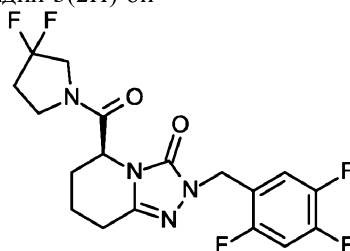
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.34 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =399  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 490.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



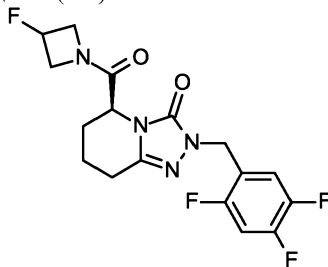
Предоставили (5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 153 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили НВТУ (75.3 мг, 199 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (80 мкл, 460 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (26.3 мг, 183 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 34.2 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.50 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =417  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 491.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 153 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили НВТУ (75.3 мг, 199 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (80 мкл, 460 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (20.5 мг, 183 мкмоль), и реакционную смесь

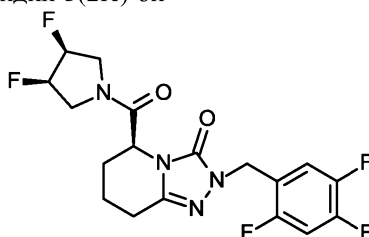
перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 27.2 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=385$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 492.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



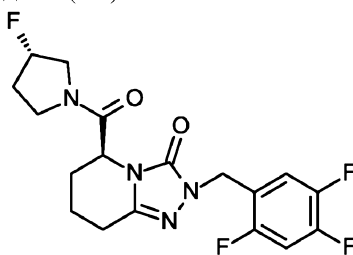
Предоставили (5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 153 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили НВТУ (75.3 мг, 199 мкмоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламин (80 мкл, 460 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (26.3 мг, 183 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 29.0 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.41$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=417$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 493.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (50.0 мг, 153 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили НВТУ (75.3 мг, 199 мкмоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламин (80 мкл, 460 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (23.0 мг, 183 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 24.7 мг (41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

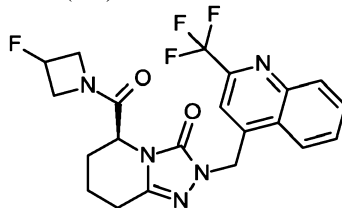
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=399$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 494.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



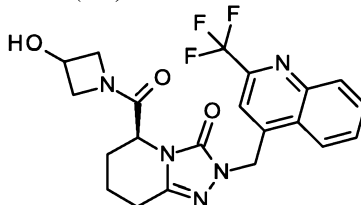
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 153 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (69.6 мг, 184 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (80 мкл, 460 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3-фторацетидингидрохлорид (25.6 мг, 229 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 дней при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции стигули в вакууме и получили 63.7 мг (93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.50 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =450  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 495.

(5S)-5-[(3-Гидроксиацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



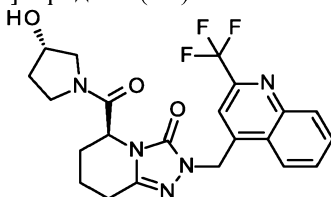
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 153 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (75.4 мг, 199 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (80 мкл, 460 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили ацетидин-3-олгидрохлорид (20.1 мг, 184 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 дней при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции стигули в вакууме и получили 41.4 мг (61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.29 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 496.

(5S)-5-{{[(3S)-3-гидроксипирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



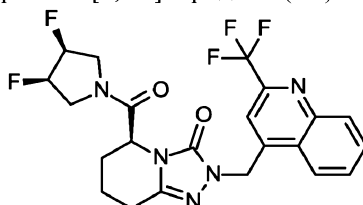
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 153 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл, 37 ммоль) и затем добавили HBTU (75.4 мг, 199 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (80 мкл, 460 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-пирролидин-3-олгидрохлорид (22.7 мг, 184 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 дней при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 62.3 мг (88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=462$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 497.

(5S)-5-{{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 153 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (75.4 мг, 199 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (80 мкл, 460 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (26.3 мг, 184 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 дней при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 62.0 мг (84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

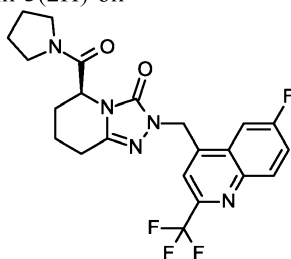
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=482$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).



Пример 498.

(5S)-2-{[6-Фтор-2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



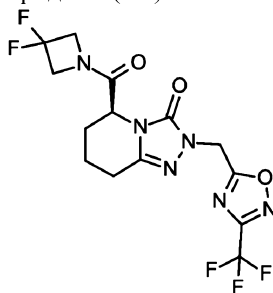
Предоставили (5S)-2-{[6-Фтор-2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (44.0 мг, 107 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HATU (53.0 мг, 139 мкмоль) и триэтиламин (45 мкл, 320 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (11 мкл, 130 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 28.6 мг (58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.65 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =464  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 499.

(5S)-5-[(3,3-Дифторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (85.0 мг, 82% чистоты, 209 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (103 мг, 272 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 630 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторацетидингидрохлорид (32.5 мг, 251 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 46.8 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

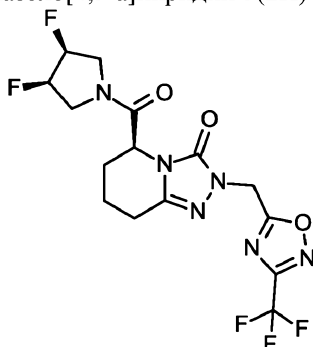
LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.73 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =409  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 500.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



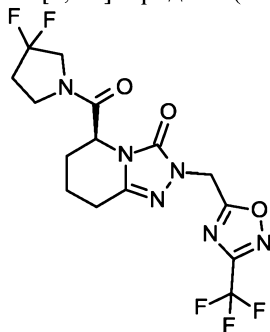
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (85.0 мг, 82% чистоты, 209 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (103 мг, 272 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 630 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (36.0 мг, 251 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 49.1 мг (56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.72 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =423  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 501.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (85.0 мг, 82% чистоты, 209 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (103 мг, 272 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 630 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (36.0 мг, 251 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 69.8 мг (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

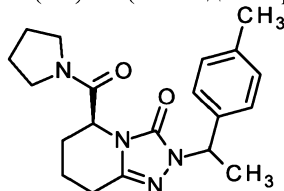
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.44 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =423  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 502.

(5S)-2-[(1RS)-1-(4-Метилфенил)этил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров, 2 изомера)



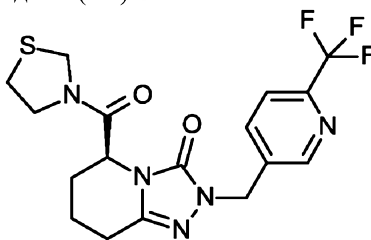
Предоставили (5S)-2-[(1RS)-1-(4-метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (изомер 1) (58.0 мг, 192 мкмоль) в ТГФ (2.3 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (94.9 мг, 250 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 770 мкмоль). После 15 мин перемешивания добавили пирролидин (19 мкл, 230 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 49.8 мг (73% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=355$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 503.

(5S)-5-(1,3-Тиазолидин-3-илкарбонил)-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



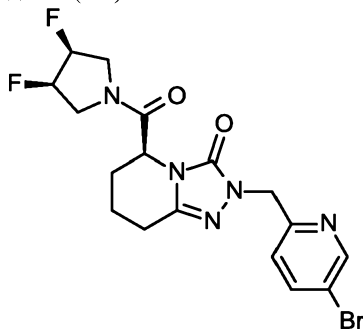
Предоставили (5S)-3-оксо-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 292 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (144 мг, 380 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 880 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 1,3-тиазолидин (31.3 мг, 351 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 36.5 мг (30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=414$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 504.

(5S)-2-[(5-Бромпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



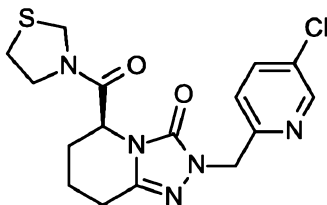
Предоставили (5S)-2-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 283 мкмоль) в ТГФ (23 мкл) и затем добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (48.8 мг, 340 мкмоль) и (200 мкл, 1.4 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили HBTU (140 мг, 368 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 36.5 мг (30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=442$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 505.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-(1,3-тиазолидин-3-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



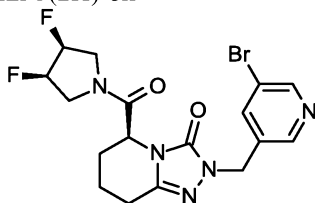
Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 324 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (160 мг, 421 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (170 мкл, 970 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 1,3-тиазолидин (34.7 мг, 389 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 45.0 мг (37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.15$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=380$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 506.

(5S)-2-[(5-Бромпиридин-3-ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



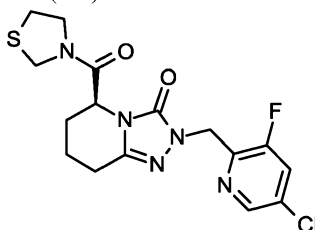
Предоставили (5S)-2-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 283 мкмоль) в ТГФ (1.7 мл) и затем добавили HBTU (140 мг, 368 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (250 мкл, 1.4 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (48.8 мг, 340 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 51.1 мг (41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f$ =1.19 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =442  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 507.

(5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-(1,3-тиазолидин-3-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



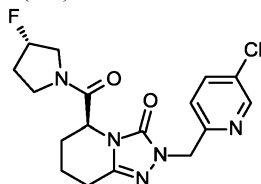
Предоставили (5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 306 мкмоль) в ТГФ (4.6 мл) и затем добавили HBTU (139 мг, 367 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 920 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 1,3-тиазолидин (35.5 мг, 398 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 40.0 мг (33% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f$ =1.19 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =398  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 508.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



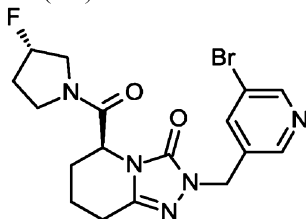
Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 324 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (160 мг, 421 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (280 мкл, 1.6 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (48.8 мг, 389 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 67.0 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.06 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =380  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 509.

(5S)-2-[(5-Бромпиридин-3-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



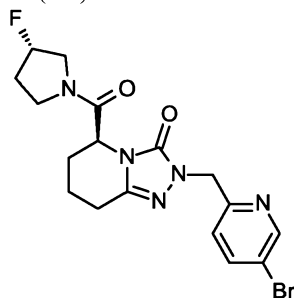
Предоставили (5S)-2-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 283 мкмоль) в ТГФ (1.7 мл) и затем добавили HBTU (140 мг, 368 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (250 мкл, 1.4 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (42.7 мг, 340 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 42.7 мг (36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.05 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =424  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 510.

(5S)-2-[(5-Бромпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



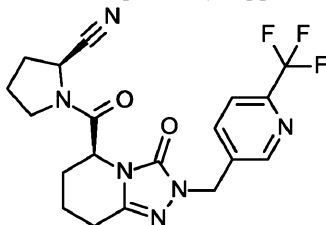
Предоставили (5S)-2-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 283 мкмоль) в ТГФ (23 мкл) и затем добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (42.7 мг, 340 мкмоль) и (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (200 мкл, 1.4 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили HBTU (140 мг, 368 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 56.0 мг (47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.13 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =424  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 511.

(2S)-1-{[(5S)-3-Оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил]карбонил}пирролидин-2-карбонитрил



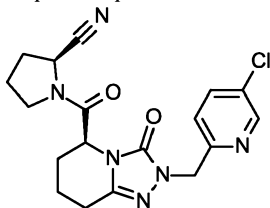
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (97.0 мг, 283 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (140 мг, 368 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 850 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (2S)-пирролидин-2-карбонитрилгидрохлорид (45.1 мг, 340 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 36.0 мг (30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =0.97 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =421  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 512.

(2S)-1-((5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил)карбонил)пирролидин-2-карбонитрил



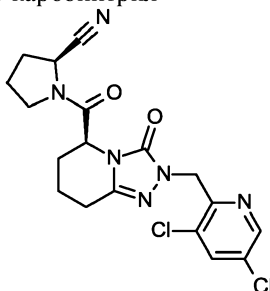
Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 324 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (160 мг, 421 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (170 мкл, 970 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (2S)-пирролидин-2-карбонитрил (37.4 мг, 389 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 31.0 мг (25% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=387$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 513.

(2S)-1-((5S)-2-[(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил)карбонил)пирролидин-2-карбонитрил



Предоставили (5S)-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (70.0 мг, 204 мкмоль) в ТГФ (1.7 мл) и затем добавили HBTU (155 мг, 408 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 820 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (2S)-пирролидин-2-карбонитрилгидрохлорид (40.6 мг, 306 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 10). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 7.50 мг (94% чистоты, 8% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

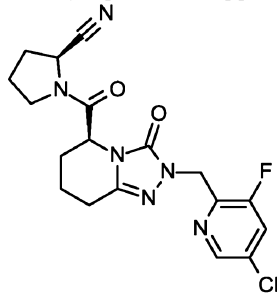
LC-MS (метод 4):  $R_t=0.70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=421$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).



Пример 514.

(2S)-1-((5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил)карбонил)пирролидин-2-карбонитрил



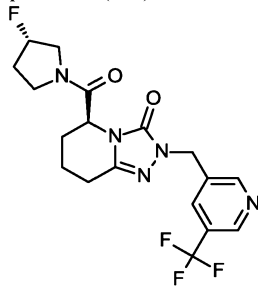
Предоставили (5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 306 мкмоль) в ТГФ (4.6 мл) и затем добавили HBTU (139 мг, 367 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 920 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (2S)-пирролидин-2-карбонитрил (38.3 мг, 398 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 35.0 мг (28% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.19 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =405  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 515.

(5S)-5-[[[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (46.5 мг, 136 мкмоль) в ТГФ (11 мкл) и затем добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (20.5 мг, 163 мкмоль) и (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (95 мкл, 680 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили HBTU (67.0 мг, 177 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 11). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 29.5 мг (53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

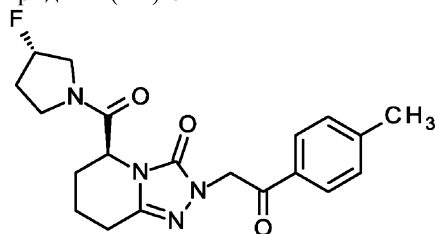
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.16 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =414  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 516.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



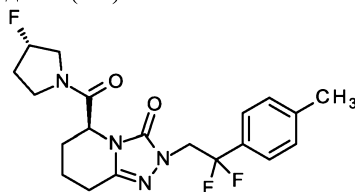
Предоставили (5S)-2-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (121 мг, 383 мкмоль) в ТГФ (7.0 мл) и затем добавили HBTU (189 мг, 498 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (1:1) (57.7 мг, 459 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 77.3 мг (52% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.27 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =387  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 517.

(5S)-2-[2,2-Дифтор-2-(4-метилфенил)этил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (51.5 мг, 133 мкмоль) растворили в 1,2-дихлорэтаноле (2.0 мл), диэтиламиносеры трифторид (1.0 мл, 90% чистоты, 6.8 ммоль) и добавили 1 каплю этанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 70°C. Реакционную смесь накапали в водный насыщенный раствор гидрокарбоната натрия. Добавили дихлорметан, и органическую фазу разделили. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 16.8 мг (31% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

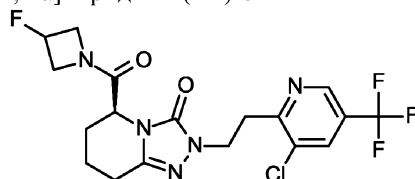
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.49 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =409  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Следующие примеры 518-546 выполняют, как описано в примере 517.

Пример 518.

(5S)-2-{2-[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



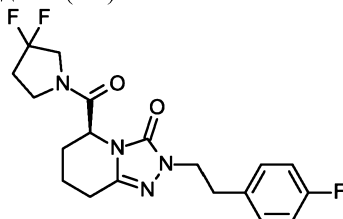
(5S)-2-{2-[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-

гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновая кислота (75.0 мг, 72% чистоты, 138 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 620 мкмоль), HBTU (99.6 мг, 263 мкмоль), 3-фторацетидингидрохлорид (1:1) (26.2 мг, 235 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 44.1 мг (71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.43 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =448  $[M+H]^+$   $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 519.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-[2-(4-фторфенил)этил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



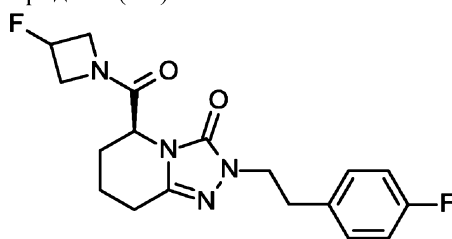
(5S)-2-[2-(4-Фторфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (73.1 мг, 240 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU (118 мг, 311 мкмоль), 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (1:1) (41.3 мг, 287 мкмоль). Перемешивание в течение 72 ч при комнатной температуре. После очистки получили 53.2 мг (56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.48 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =395  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 520.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[2-(4-фторфенил)этил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



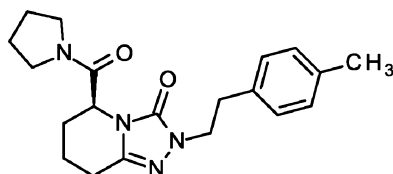
(5S)-2-[2-(4-Фторфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (73.1 мг, 240 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU (118 мг, 311 мкмоль), 3-фторацетидингидрохлорид (1:1) (32.1 мг, 287 мкмоль). Перемешивание в течение 72 ч при комнатной температуре. После очистки получили 37.7 мг (43% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.49 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =363  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 521.

(5S)-2-[2-(4-Метилфенил)этил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



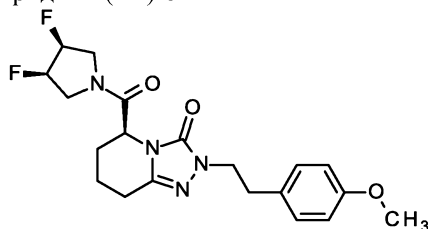
(5S)-2-[2-(4-метилфенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (200 мг, 664 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (460 мкл, 2.7 ммоль), HBTU (327 мг, 863 мкмоль), пирролидин (66 мкл, 800 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 163 мг (69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.45$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=355$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 522.

(5S)-5-[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-[2-(4-метоксифенил)этил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



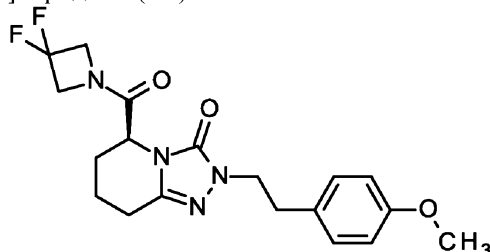
(5S)-2-[2-(4-Метоксифенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (92.0 мг, 290 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 870 мкмоль), HBTU (143 мг, 377 мкмоль), (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (49.9 мг, 348 мкмоль). Перемешивание в течение 72 ч при комнатной температуре. После очистки получили 71.1 мг (60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=407$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 523.

(5S)-5-[(3,3-Дифторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[2-(4-метоксифенил)этил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



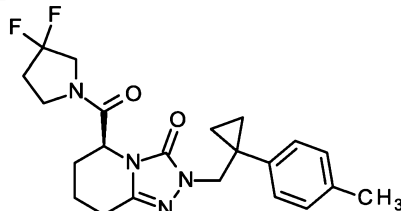
(5S)-2-[2-(4-метоксифенил)этил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (92.0 мг, 290 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 870 мкмоль), HBTU (143 мг, 377 мкмоль), 3,3-дифторацетидингидрохлорид (45.1 мг, 348 мкмоль). Перемешивание в течение 72 ч при комнатной температуре. После очистки получили 64.5 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=393$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 524.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[1-(4-метилфенил)циклопропил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



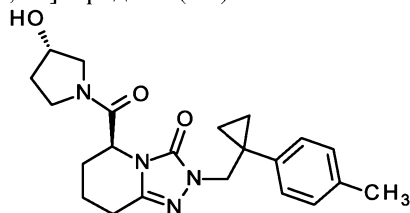
(5S)-2-{[1-(4-Метилфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (45.0 мг, 137 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (72 мкл, 410 мкмоль), HBTU (67.8 мг, 179 мкмоль), 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (23.7 мг, 165 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 27.3 мг (48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=417$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 525.

(5S)-5-[(3S)-3-Гидрокси-пирролидил-1-ил]карбонил]-2-{[1-(4-метилфенил)циклопропил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



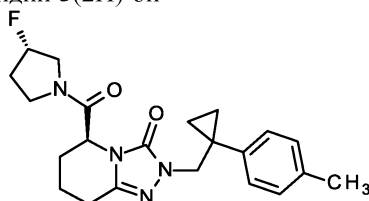
(5S)-2-{[1-(4-Метилфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (45.0 мг, 137 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (72 мкл, 410 мкмоль), HBTU (67.8 мг, 179 мкмоль), (3S)-пирролидин-3-олгидрохлорид (1:1) (20.4 мг, 165 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 24.4 мг (45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=397$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 526.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[1-(4-метилфенил)циклопропил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[1-(4-Метилфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (45.0 мг, 137 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (72 мкл, 410 мкмоль), HBTU (67.8 мг, 179 мкмоль), (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (20.7 мг, 165 мкмоль).

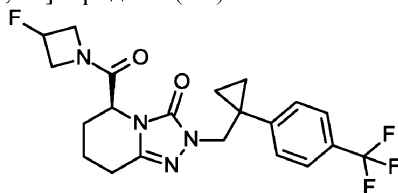
Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 21.6 мг (39% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.58 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =399  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 527.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-({1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}метил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



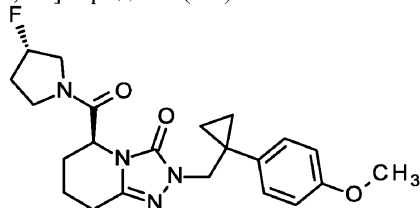
(5S)-3-Оксо-2-({1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (57.4 мг, 151 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (79 мкл, 450 мкмоль), HBTU (74.2 мг, 196 мкмоль), 3-фторацетидингидрохлорид (20.1 мг, 181 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 37.9 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.92 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =439  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 528.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[1-(4-метоксифенил)циклопропил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



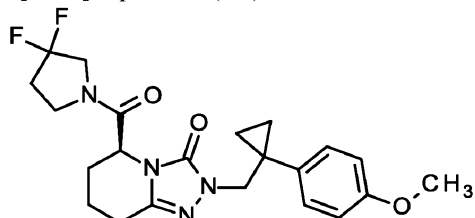
(5S)-2-{[1-(4-Метоксифенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (93.2 мг, 50% чистоты, 136 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 810 мкмоль), HBTU (134 мг, 353 мкмоль), (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (1:1) (20.4 мг, 163 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 42.9 мг (76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=415$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 529.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[1-(4-метоксифенил)циклопропил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



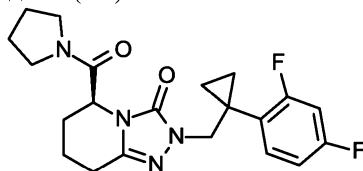
(5S)-2-{[1-(4-Метоксифенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (93.2 мг, 50% чистоты, 136 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 810 мкмоль), HBTU (134 мг, 353 мкмоль), 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (1:1) (23.4 мг, 163 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 41.1 мг (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=433$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 530.

(5S)-2-{[1-(2,4-Дифторфенил)циклопропил]метил}-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



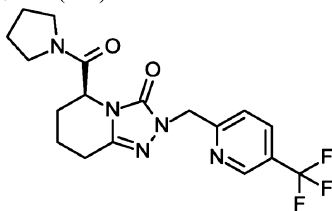
(5S)-2-{[1-(2,4-дифторфенил)циклопропил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (78.0 мг, 223 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 670 мкмоль), HBTU (110 мг, 290 мкмоль), пирролидин (22 мкл, 270 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 9.80 мг (11% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=403$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 531.

(5S)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



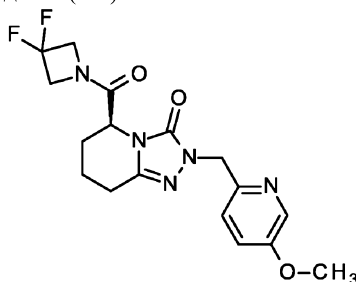
(5S)-3-Оксо-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 175 мкмоль), триэтиламин (73 мкл, 530 мкмоль), НАТУ (86.6 мг, 228 мкмоль), пирролидин (15.0 мг, 210 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 51.6 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.23 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =396  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 532.

(5S)-5-[(3,3-Дифторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



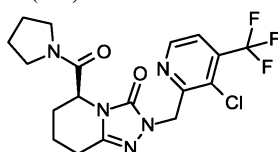
(5S)-2-[(5-Метоксипиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (45.0 мг, 148 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (77 мкл, 440 мкмоль), НВТУ (72.9 мг, 192 мкмоль), 3,3-дифторацетидингидрохлорид (23.0 мг, 177 мкмоль). Перемешивание в течение 72 ч при комнатной температуре. После очистки получили 20.0 мг (36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.54 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =380  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 533.

(5S)-2-{{3-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



(5S)-2-{{3-Хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (53.0 мг, 141 мкмоль), триэтиламин (59 мкл, 420 мкмоль), НАТУ (69.5 мг, 183 мкмоль), пирролидин (14 мкл, 170 мкмоль). Перемешивание в те-



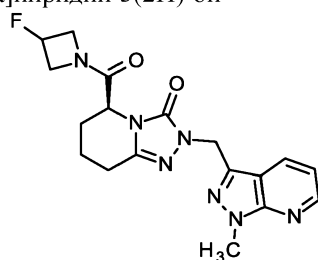
чение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 40.0 мг (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=430$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 534.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он



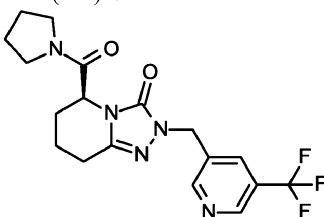
(5S)-2-[(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (38.0 мг, 116 мкмоль),  $N,N$ -диизопропилэтиламин (60 мкл, 350 мкмоль), HBTU (57.1 мг, 150 мкмоль), 3-фторацетидингидрохлорид (1:1) (15.5 мг, 139 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 24.7 мг (100% чистоты, 55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=386$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 535.

(5S)-5-(Пирролидил-1-илкарбонил)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он



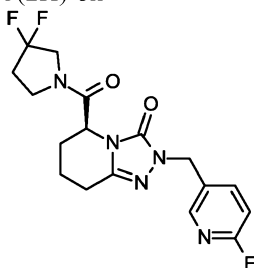
(5S)-3-Оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-карбоновую кислоту (35.4 мг, 103 мкмоль), триэтиламин (43 мкл, 310 мкмоль), HATU (59.0 мг, 155 мкмоль), пирролидин (13 мкл, 160 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 16.7 мг (41% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=396$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 536.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-[(6-фторпиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



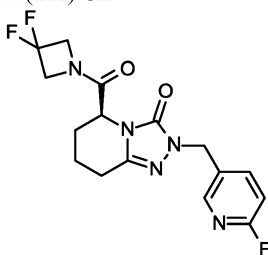
(5S)-2-[(6-фторпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 205 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 620 мкмоль), HBTU (101 мг, 267 мкмоль), 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (35.4 мг, 246 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 43.3 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.05 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =382  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 537.

(5S)-5-[(3,3-дифторацетидин-1-ил)карбонил]-2-[(6-фторпиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



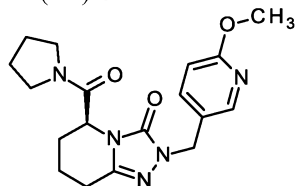
(5S)-2-[(6-Фторпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (60.0 мг, 205 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 620 мкмоль), HBTU (101 мг, 267 мкмоль), 3,3-дифторацетидингидрохлорид (31.9 мг, 246 мкмоль). Перемешивание в течение 72 ч при комнатной температуре. После очистки получили 41.5 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.20 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =368  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 538.

(5S)-2-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метил]-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



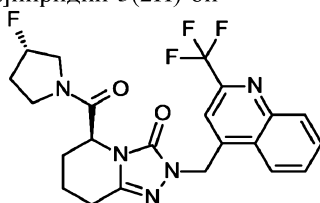
(5S)-2-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (467 мг, 1.53 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (800 мкл, 4.6 ммоль), HBTU (757 мг, 2.00 ммоль), пирролидин (150 мкл, 1.8 ммоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 40.0 мг (95% чистоты, 7% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.58$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=358$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 539.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



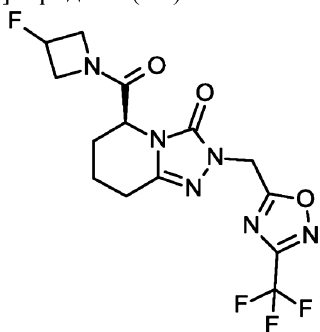
(5S)-3-Оксо-2-{[2-(трифторметил)хинолин-4-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (38.5 мг, 98.1 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (51 мкл, 290 мкмоль), HBTU (48.4 мг, 128 мкмоль), (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (14.8 мг, 118 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 30.9 мг (68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.54$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=464$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 540.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



(5S)-3-Оксо-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (85.0 мг, 82% чистоты, 209 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 630 мкмоль), HBTU (103 мг, 272 мкмоль), 3-

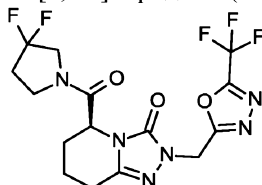
фторацетидингидрохлорид (28.0 мг, 251 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 53.0 мг (65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.24$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 541.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



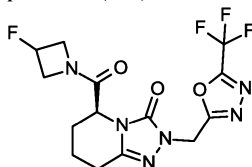
(5S)-3-Оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 80% чистоты, 240 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU (118 мг, 312 мкмоль), 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (1:1) (41.4 мг, 288 мкмоль). Перемешивание в течение 72 ч при комнатной температуре. После очистки получили 18.0 мг (18% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.27$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=423$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 542.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



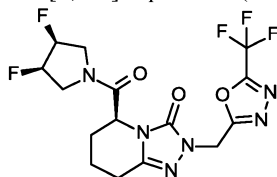
(5S)-3-Оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 80% чистоты, 240 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU (118 мг, 312 мкмоль), 3-фторацетидингидрохлорид (32.1 мг, 288 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 21.0 мг (22% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=391$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 543.

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



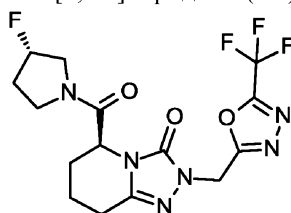
(5S)-3-Оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 80% чистоты, 240 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU (118 мг, 312 мкмоль), (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (1:1) (41.4 мг, 288 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 30.0 мг (30% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.23 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =423  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 544.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



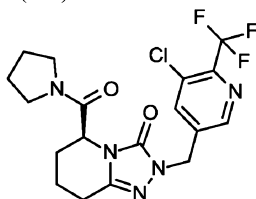
(5S)-3-Оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (100 мг, 80% чистоты, 240 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU (118 мг, 312 мкмоль), (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (36.2 мг, 288 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 18.9 мг (19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.16 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =405  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 545.

(5S)-2-{[5-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (35.0 мг, 92.9 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль), HBTU (45.8 мг, 121 мкмоль), пирролидин (9.3 мкл, 110 мкмоль). Перемешивание в течение 72 ч при комнатной температуре. После очистки получили 25.0 мг (63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.



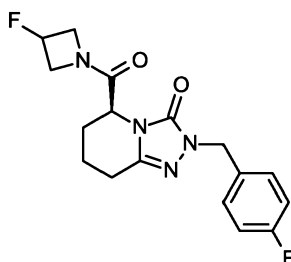
(5S)-2-{[5-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (35.0 мг, 92.9 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль), HBTU (45.8 мг, 121 мкмоль), пирролидин (9.3 мкл, 110 мкмоль). Перемешивание в течение 72 ч при комнатной температуре. После очистки получили 25.0 мг (63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.49$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=430$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 546.

(5S)-5-[(3-Фторацетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



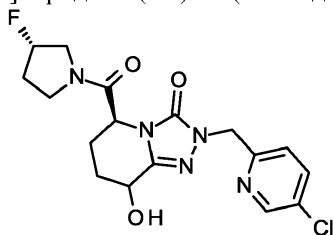
(5S)-2-(4-Фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (62.8 мг, 215 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 650 мкмоль), HBTU (106 мг, 280 мкмоль), 3-фторацетидингидрохлорид (1:1) (28.8 мг, 259 мкмоль). Перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. После очистки получили 15.9 мг (21% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=349$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 547.

(5S,8RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (66.6 мг, 175 мкмоль) и сульфат церия(IV) (350 мг, 1.05 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (230 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водного раствора серной кислоты (230 мкл, 4.4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и с помощью 2N водного раствора гидроксида натрия установили значение pH 9. Суспензию отфильтровали, и фильтрат трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 40.4 мг (55% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

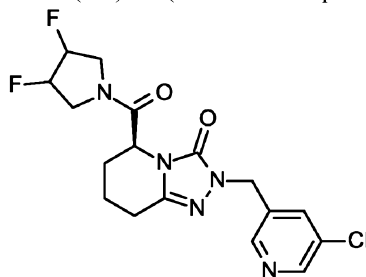
LC-MS (метод 1):  $R_t=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=396$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 548.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[транс-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



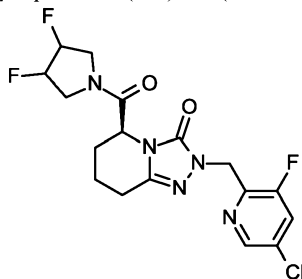
Предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (162 мг, 525 мкмоль) в ТГФ (11 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (259 мг, 683 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (460 мкл, 2.6 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили транс-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (90.5 мг, 630 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (259 мг, 683 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (460 мкл, 2.6 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 12). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 2.90 мг (1.4% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.09 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =398  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 549.

(5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[транс-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



Предоставили (5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (212 мг, 650 мкмоль) в ТГФ (14 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (320 мг, 845 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (570 мкл, 3.2 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили транс-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (112 мг, 780 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Снова добавили HBTU (320 мг, 845 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (570 мкл, 3.2 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом

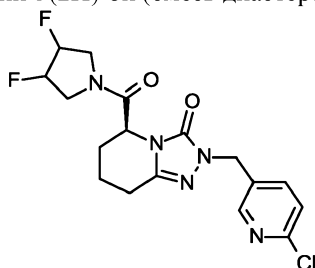
натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 12). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 26.5 мг (10% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=416$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 550.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{{транс-3,4-дифторпирролидил-1-ил}карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



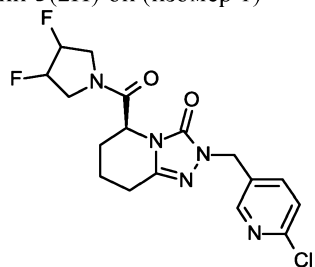
Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (200 мг, 649 мкмоль) в ТГФ (14 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (320 мг, 843 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (570 мкл, 3.2 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили транс-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (112 мг, 779 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию отфильтровали, и фильтрат подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Водную фазу подкислили 1N водной соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×40 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 71.5 мг (28% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 551.

(5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{{транс-3,4-дифторпирролидил-1-ил}карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1)



(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{{транс-3,4-дифторпирролидил-1-ил}карбонил}-5,6,7,8-



тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 71.5 мг растворили в 2 мл этанола и 2 мл дихлорметана; объем вводимой пробы: 0.3 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IF 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 35:65; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 19.2 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 20.3 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 1.

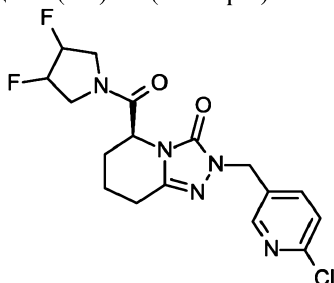
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.66$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IF-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 552.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[транс-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он (изомер 2)



(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[транс-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 71.5 мг растворили в 2 мл этанола и 2 мл дихлорметана; объем вводимой пробы: 0.3 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IF 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 35:65; поток: 15 мл/мин; температура 25°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 19.2 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 20.3 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

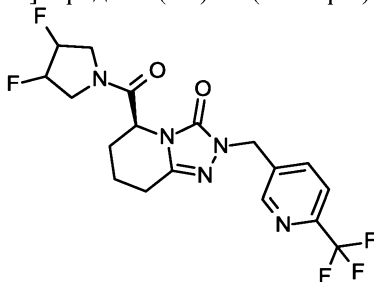
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=3.85$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IF-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 553.

(5S)-5-{[транс-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он (изомер 1)



Предоставили (5S)-3-оксо-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (389 мг, 88% чистоты, 1.00 ммоль) в ТГФ (21 мл) при комнатной температуре. Затем добавили НВТУ (493 мг, 1.30 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (870 мкл, 5.0 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили транс-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (172 мг, 1.20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию отфильтровали, и фильтрат подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Водную фазу подкислили 1N водной соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×40 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 128.5 мг (84% чистоты, 25% теор. вых.) смеси диастереоизомеров (2 изомера).

Смесь диастереоизомеров (2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 128.5 мг растворили в 2 мл этанола и 2 мл н-гептан; объем вводимой пробы: 0.4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 43 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 45.5 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

#### Изомер 1.

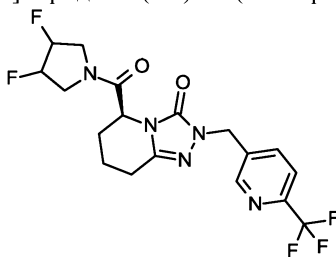
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=1.74$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IC-3 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.25$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

#### Пример 554.

(5S)-5-{{транс-3,4-дифторпирролидил-1-ил}карбонил}-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5S)-5-{{транс-3,4-дифторпирролидил-1-ил}карбонил}-2-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 128.5 мг растворили в 2 мл этанола и 2 мл н-гептан; объем вводимой пробы: 0.4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 15 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 43 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 45.5 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

#### Изомер 2.

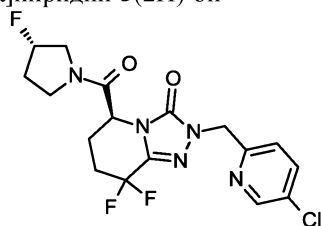
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.51$  мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IC-3 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 8):  $R_t=1.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 555.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-8,8-дифтор-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



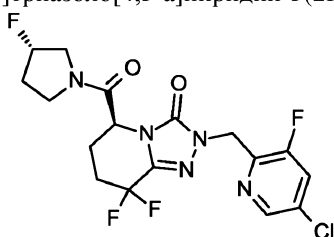
В атмосфере аргона: предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион (20.7 мг, 71% чистоты, 37.2 мкмоль) в дихлорметане (3.8 мл) при комнатной температуре. Затем добавили диэтиламиносеры трифторид (15 мкл, 110 мкмоль) и при 40°C перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу четырежды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 7.00 мг (44% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=416$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 556.

(5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-8,8-дифтор-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



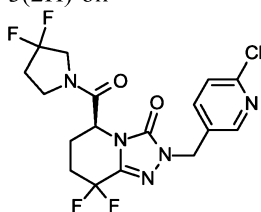
В атмосфере аргона: предоставили (5S)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион (25.8 мг, 79% чистоты, 49.4 мкмоль) в дихлорметане (5.1 мл) при комнатной температуре. Затем добавили диэтиламиносеры трифторид (20 мкл, 150 мкмоль) и перемешивали при 40°C в течение ночи. Снова добавили диэтиламиносеры трифторид (8 мкл, 59 мкмоль) и перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу четырежды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм× 30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 9.10 мг (42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=434$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 557.

(5S)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8,8-дифтор-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



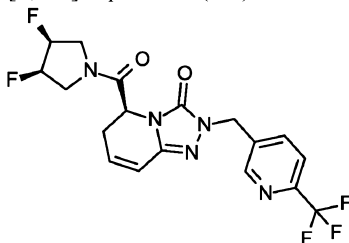
Предоставили (5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион (47.3 мг, 115 мкмоль) в атмосфере аргона в дихлорметане (12 мл, 180 ммоль) при комнатной температуре. Затем добавили диэтиламиносеры трифторид (46 мкл, 340 мкмоль) и перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу четырежды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 40 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.50 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =434  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 558.

(5S)-5-[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



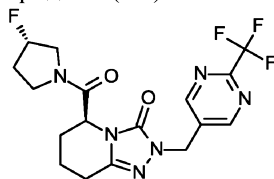
(5S)-5-[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил]-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (176 мг, 408 мкмоль) и сульфат цезия(IV) (542 мг, 1.63 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (1.7 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водного раствора серной кислоты (1.7 мл, 32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и с помощью 2N водного раствора гидроксида натрия установили значение pH 9. Суспензию отфильтровали, и фильтрат трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×40 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и осадок разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 34.8 мг в 3 мл этанола растворили; объем вводимой пробы: 0.3 мл; колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 25:75; поток: 15 мл/мин; температура 50°C; УФ-детектирование: 220 нм]. Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 11.0 мг (6% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =1.01 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =430  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 559.

(5S)-5-{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



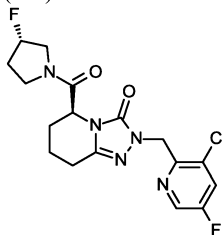
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (22.0 мг, 79% чистоты, 26.9 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (31.6 мг, 83.3 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (56 мкл, 320 мкмоль). После 5 мин перемешивания добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (9.66 мг, 76.9 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с этилацетатом. Органическую фазу промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 14). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 0.4 мг (3.6% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.30$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=415$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 560.

(5S)-2-[(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



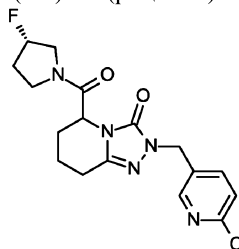
Предоставили (5S)-2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (150 мг, 459 мкмоль) в ТГФ (37 мкл) и затем добавили HBTU (226 мг, 597 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (240 мкл, 1.4 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (63.4 мг, 505 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 42.7 мг (23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 561.

(5RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (рацемат)



Предоставили

(5RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-

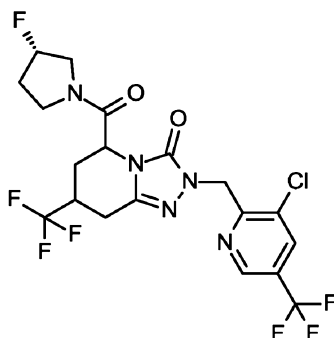
гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (рацемат) (130 мг, 421 мкмоль) в ТГФ (34 мкл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (208 мг, 547 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (220 мкл, 1.3 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (58.2 мг, 463 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 73.6 мг (46% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.02 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =380  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 562.

(5RS,7RS)-2-{{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[[3-(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров, 2 изомера)



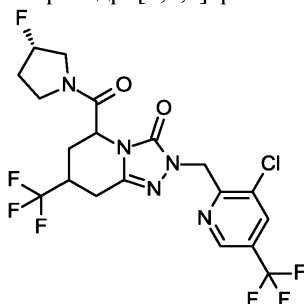
Предоставили (5RS,7RS)-2-{{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (423 мг, 50% чистоты, 476 мкмоль) в ТГФ (4.5 мл) и затем добавили HBTU (234 мг, 618 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (250 мкл, 1.4 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (71.7 мг, 571 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 54.6 мг (22% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.70 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =516  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 563.

(5RS,7RS)-2-{{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[[3-(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,7RS)-2-{{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[[3-(3S)-3-фторпирролидил-1-

ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров, 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 55 мг растворили в 8 мл ацетонитрила; объем вводимой пробы: 0.9 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AD, 250×20 мм; растворитель: CO<sub>2</sub>/изопропанол 85:15; поток: 80 мл/мин; температура 40°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 17 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 18 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Изомер 2.

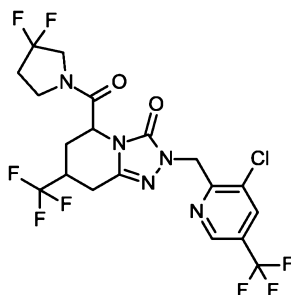
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =2.4 мин, d.e.=98% [колонка: Daicel Chiralpak® AD 50×4.6 мм; растворитель: CO<sub>2</sub>/изопропанол 85:15; поток: 3 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.70 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =516 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 564.

(5RS,7RS)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат)



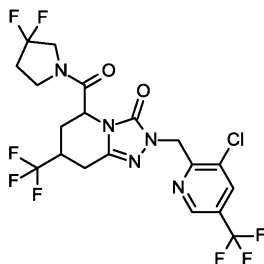
Предоставили (5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (423 мг, 951 мкмоль) в ТГФ (9.0 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (469 мг, 1.24 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (500 мкл, 2.9 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (164 мг, 1.14 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент) и выделили диастереоизомер 1. Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 48.0 мг (9% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.85 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =534 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 565.

(5RS,7RS)-2-{{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)}



(5RS,7RS)-2-{{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 48 мг растворили в 2.5 мл этанола/ацетонитрила (1:1); объем вводимой пробы: 0.15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол (10/80)+0.2% диэтиламина; поток: 30 мл/мин; температура 28°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 9.9 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 9.1 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

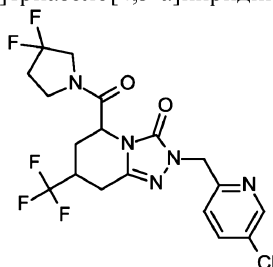
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =6.38 мин, e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® OX-H-3 250×4.6 мм; растворитель: гептан/этанол (1:1)+0.2% диэтиламина; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.82 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =534 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 566.

(5RS,7RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат)



Предоставили (5RS,7RS)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (393 мг, 76% чистоты, 793 мкмоль) в ТГФ (3.8 мл) и затем добавили HBTU (391 мг, 1.03 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (410 мкл, 2.4 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (137 мг, 951 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 171 мг (45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.87 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =466 [M+H]<sup>+</sup>.

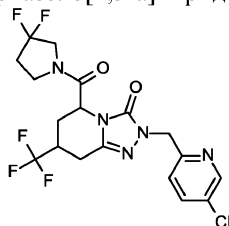
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 2.125 (0.60), 2.141 (0.72), 2.161 (1.46), 2.172 (1.67), 2.192 (1.64), 2.206 (2.29), 2.220 (1.51), 2.235 (1.39), 2.251 (1.32), 2.273 (2.84), 2.290 (3.01), 2.327 (2.24), 2.377 (0.97), 2.396 (1.79), 2.426 (2.36), 2.443 (2.27), 2.461 (1.61), 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).

Пример 567.

(5*RS*,7*RS*)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2*H*)-он (энантиомер 2)



(5*RS*,7*RS*)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2*H*)-он (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 170 мг растворили в 5 мл этанола/н-гептана (3:2); объем вводимой пробы: 0.5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® ID, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 60:40; поток: 15 мл/мин; температура 45°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 77 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 75 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

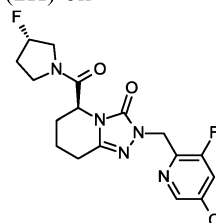
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =3.17 мин, e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralpak® IC-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 70:30; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.58 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =466 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 568.

(5*S*)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3*S*)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2*H*)-он



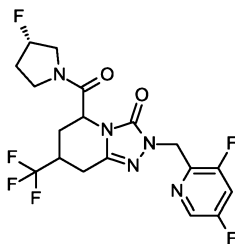
Предоставили (5*S*)-2-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (500 мг, 1.53 ммоль) в ТГФ (10 мл) и затем добавили HBTU (755 мг, 1.99 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (800 мкл, 4.6 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3*S*)-3-фторпирролидингидрохлорид (211 мг, 1.68 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сушили в вакууме и получили 224 мг (37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.64 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =398 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 569.

(5RS,7RS)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера)



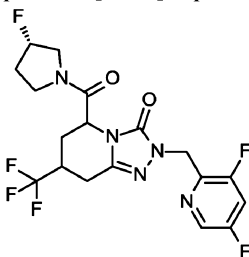
Предоставили (5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров, 4 изомера) (123 мг, 96% чистоты, 312 мкмоль) в ТГФ (10 мл) и затем добавили HBTU (154 мг, 406 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 940 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (47.0 мг, 375 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 92.9 мг (63% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=450$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 570.

(5RS,7RS)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 82.6 мг растворили в 4 мл этанола/ацетонитрила (3:1); объем вводимой пробы: 0.30 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол (50:50); поток: 15 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 34.4 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 36.6 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Изомер 2.

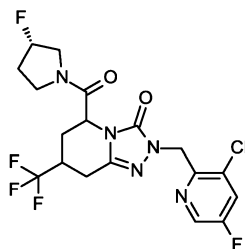
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=2.237$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.35$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=450$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 571.

(5RS,7RS)-2-[(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 1; 2 изомера)



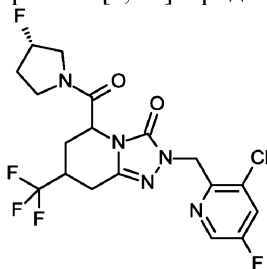
Предоставили (5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 253 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (125 мг, 329 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 760 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (38.2 мг, 304 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 85.0 мг (72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.45$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 572.

(5RS,7RS)-2-[(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров 1; 2 изомера) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 83.0 мг растворили в 5 мл изопропанола/ацетонитрила (1:1); объем вводимой пробы: 0.30 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол (25:75); поток: 15 мл/мин; температура 35°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 32.5 мг изомера 1, который элюировали в первую очередь, и 32.6 мг изомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

## Изомер 2.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=4.109$  мин, d.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IB-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/изопропанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

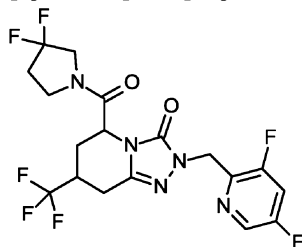
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=466$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 573.

(5RS,7RS)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат)



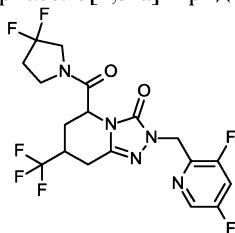
Предоставили (5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (90.0 мг, 96% чистоты, 228 мкмоль) в ТГФ (2.0 мл) и затем добавили HBTU (113 мг, 297 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 690 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (39.4 мг, 274 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сушили в вакууме и получили 68.7 мг (62% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=468$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 574.

(5RS,7RS)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 59.9 мг растворили в 4 мл этанола/ацетонитрила (1:1); объем вводимой пробы: 0.20 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол (50:50); поток: 15 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 210 нм]. После разделения выделили 27.80 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 27.2 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 1.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t=1.483$  мин, e.e.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

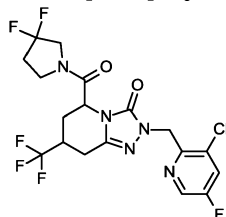
LC-MS (метод 3):  $R_t=1.50$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=468$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 575.

(5RS,7RS)-2-[(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат)



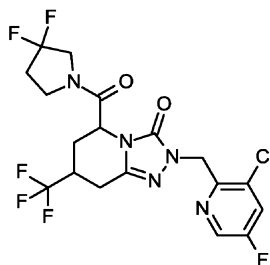
Предоставили (5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (100 мг, 253 мкмоль) в ТГФ (3.0 мл) и затем добавили HBTU (125 мг, 329 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 760 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (43.6 мг, 304 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 98.5 мг (80% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.60 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =484  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 576.

(5RS,7RS)-2-[(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (диастереоизомер 1; рацемат) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 93.0 мг растворили в 4 мл этанола/ацетонитрила (1:1); объем вводимой пробы: 0.20 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол (1:1); поток: 15 мл/мин; температура 30°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 40.9 мг энантиомера 1, который элюировали в первую очередь, и 38.3 мг энантиомера 2, который элюировали спустя некоторое время.

Энантиомер 2.

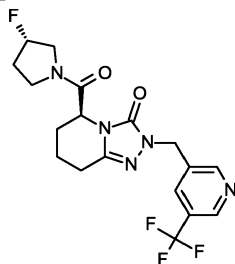
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =1.874 мин, е.е.=100% [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50×4.6 мм; растворитель: н-гептан/этанол, 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.60 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =484  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 577.

(5S)-5-{{[(3S)-3-Фторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



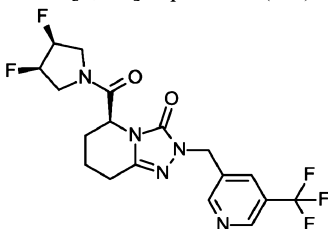
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (46.5 мг, 136 мкмоль) в ТГФ (1.1 мл) и затем добавили HBTU (67.0 мг, 177 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (95 мкл, 680 мкмоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (20.5 мг, 163 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 29.5 мг (53% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.16 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =414  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 578.

(5S)-5-{{[(3R,4S)-3,4-Дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



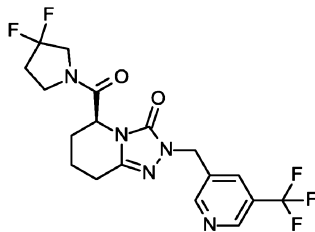
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (130 мг, 380 мкмоль) в ТГФ (3.1 мл) и затем добавили HBTU (187 мг, 494 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3R,4S)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (60.0 мг, 418 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 28.1 мг (17% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t$ =0.71 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =432  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 579.

(5S)-5-[(3,3-Дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



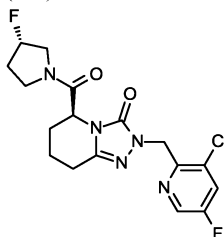
Предоставили (5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (130 мг, 380 мкмоль) в ТГФ (3.1 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (187 мг, 494 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.1 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (60.0 мг, 418 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 32.6 мг (20% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.34$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=432$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 580.

(5S)-2-[(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



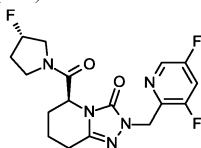
Предоставили (5S)-2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (150 мг, 459 мкмоль) в ТГФ (3.4 мл) и затем добавили 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-бензотриазол-1-ий-3-оксигексафторфосфат (226 мг, 597 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (240 мкл, 1.4 ммоль). После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили (3S)-3-фторпирролидингидрохлорид (63.4 мг, 505 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 42.7 мг (23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 581.

(5S)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



## Предоставили

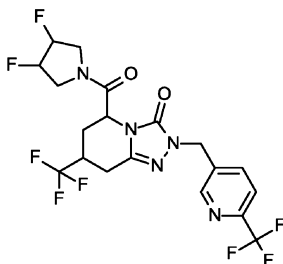
(5S)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (185 мг, 596 мкмоль) в ТГФ (5.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (294 мг, 775 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (520 мкл, 3.0 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили (S)-(+)-3-фторпирролидин гидрохлорид (89.9 мг, 716 мкмоль), и реакцию смесь в течение выходных дней перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили, и органические фазы промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 38.2 мг (17% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=382$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

## Пример 582.

(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 8 изомеров e)



Предоставили (5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 4 изомера) (259 мг, 92% чистоты, 581 мкмоль) в ТГФ (5.3 мл) при комнатной температуре. Затем добавили HBTU (286 мг, 755 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (300 мкл, 1.7 ммоль). После 5 мин перемешивания добавили rel-(3R,4R)-3,4-дифторпирролидингидрохлорид (100 мг, 697 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и этилацетатом. Органическую фазу разделили, и органические фазы трижды промыли насыщенным водным гидрокарбонатом и 1N водной соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 311 мг (97% теор. вых., смесь диастереоизомеров, 8 изомеров e) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.56$  и 1.62 мин; MS (ESIpos):  $m/z=500$   $[M+H]^+$ .

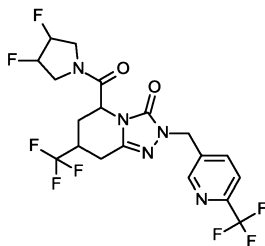
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.18), 0.008 (1.10), 1.171 (2.12), 1.194 (15.97), 1.210 (16.00), 2.073 (1.12), 2.200 (0.77), 2.216 (1.54), 2.229 (1.70), 2.254 (1.42), 2.289 (0.48), 2.451 (1.81), 2.489 (6.72), 2.564 (1.85), 2.690 (0.88), 2.701 (0.92), 2.729 (1.49), 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).

Пример 583.

(5RS,7RS)-5- $\{[rel-(3R,4R)$ -3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2- $\{[6$ -(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 3)



(5RS,7RS)-5- $\{[rel-(3R,4R)$ -3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2- $\{[6$ -(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 8 изомеров е) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 311 мг растворили в 2.5 мл ацетонитрила и 2.5 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.1 мл; колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 70:30; поток: 40 мл/мин; температура 35°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 4 основных диастереоизомера. (82 мг смеси диастереоизомера (изомер 1 и изомер 2), который элюировали в первую очередь, 46.7 мг изомера 3, который элюировали вторым, и 39.4 мг изомера 4, который элюировали в заключение).

Изомер 3.

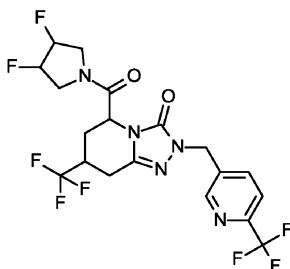
Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =2.63 мин, d.e.=99% [колонка: Daicel Chiralpak® IA-3, 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.62 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =500  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 584.

(5RS,7RS)-5- $\{[rel-(3R,4R)$ -3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2- $\{[6$ -(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 4)



(5RS,7RS)-5- $\{[rel-(3R,4R)$ -3,4-дифторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2- $\{[6$ -(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 8 изомеров е) разделили посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [подготовка образца: 311 мг растворили в 2.5 мл ацетонитрила и 2.5 мл этанола; объем вводимой пробы: 0.1 мл; колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: н-гептан/этанол 70:30; поток: 40 мл/мин; температура 35°C; УФ-детектирование: 220 нм]. После разделения выделили 4 основных диастереоизомера. (82 мг смеси диастереоизомера (изомер 1 и изомер 2), который элюировали в первую очередь, 46.7 мг изомера 3, который элюировали вторым, и 39.4 мг изомера 4, который элюировали в заключение).

Изомер 4.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ  $R_t$ =3.25 мин, d.e.=96.7% [колонка: Daicel Chiralpak® IA-3, 50×4.6 мм; растворитель: изогексан/этанол 50:50; поток: 1 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм].

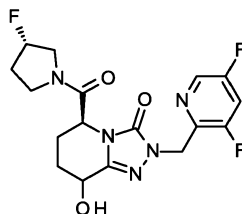
LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.62 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =500  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 585.

(5S,8SR)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



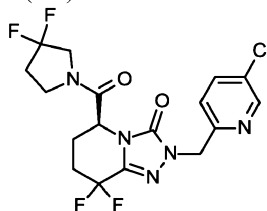
(5S)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[[[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (46.0 мг, 121 мкмоль) и сульфат церия(IV) (240 мг, 724 мкмоль) суспендировали в трет-бутаноле (160 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водного раствора серной кислоты (160 мкл, 3.0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Снова добавили сульфат церия(IV) (240 мг, 724 мкмоль) и 1N водного раствора серной кислоты (160 мкл, 3.0 ммоль) и перемешивали в течение еще одной ночи при 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и с помощью 1N водного раствора гидроксида натрия установили значение pH 9. Твердое вещество вакуумировали, и фильтрат трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Phenomenex, 5 мкм Kieselgel, 21.2 мм×100 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 4.40 мг (9% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_f=0.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=398$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 586.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8,8-дифтор-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



В атмосфере аргона, в колбе из политетрафторэтилена: предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион (79.4 мг, 88% чистоты, 170 мкмоль) в дихлорметане (3.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили диэтиламиносеры трифторид (67 мкл, 510 мкмоль) и при 40°C перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу четырежды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 53.6 мг (72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

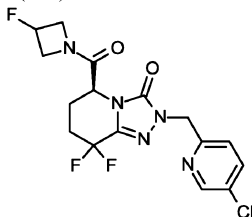
LC-MS (метод 3):  $R_f=1.51$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=434$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 587.

(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-8,8-дифтор-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



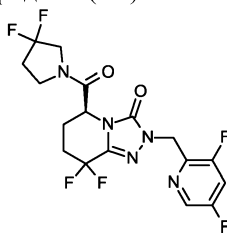
В атмосфере аргона: предоставили (5S)-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион (37.1 мг, 63% чистоты, 61.5 мкмоль) в дихлорметане (1.7 мл) при комнатной температуре. Затем добавили диэтиламиносеры трифторид (39 мкл, 290 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой и с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 12.4 мг (48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.33$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=402$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 588.

(5S)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8,8-дифтор-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



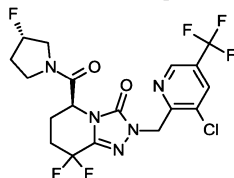
В атмосфере аргона: предоставили (5S)-2-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион (67.3 мг, 163 мкмоль) в дихлорметане (7.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили диэтиламиносеры трифторид (86 мкл, 650 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 40°C. Снова добавили диэтиламиносеры трифторид (86 мкл, 650 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и растворили в этилацетате. Органическую фазу промыли 1N водной соляной кислоты и водой, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 13.6 мг (19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.42$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=436$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 589.

(5S)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[[3(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



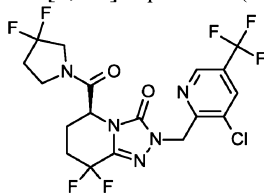
В атмосфере аргона, в колбе из политетрафторэтилена: предоставили (5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[[3(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил]-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион (75.0 мг, 162 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре. Затем добавили диэтиламиносеры трифторид (110 мкл, 810 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном, и органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 55.5 мг (71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=484$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

Пример 590.

(5S)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8,8-дифтор-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



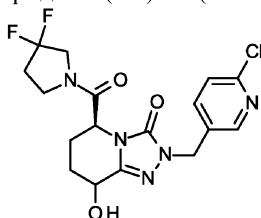
В атмосфере аргона, в колбе из политетрафторэтилена: предоставили (5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,8(2H,5H)-дион (65.0 мг, 48% чистоты, 65.0 мкмоль) в дихлорметане (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили диэтиламиносеры трифторид (26 мкл, 200 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 40°C. Снова добавили диэтиламиносеры трифторид (26 мкл, 200 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 40°C. Снова добавили диэтиламиносеры трифторид (86 мкл, 650 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь подвергли взаимодействию с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном, и органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (метод 14). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 4.00 мг (12% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=1.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=502$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

Пример 591.

(5S,8RS)-2-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8-гидроксид-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)

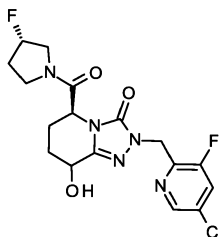


(5S)-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (100 мг, 244 мкмоль) и сульфат церия(IV) (486 мг, 1.46 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (330 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водной серной кислоты (330 мкл, 6.1 ммоль), и реакционную смесь в течение ночи при 70°C перемешивали. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и с помощью 2N водного раствора гидроксида натрия установили значение pH 9. Суспензию отфильтровали, и фильтрат трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 66.9 мг (90% чистоты, 60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=414$   $[M+H]^+$ .

Пример 592.

(5S,8RS)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-гидроксид-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)

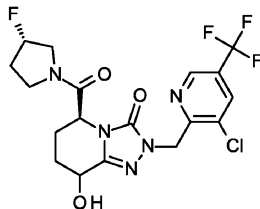


(5S)-2-[(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (95.7 мг, 229 мкмоль) и сульфат церия(IV) (456 мг, 1.37 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (310 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водной серной кислоты (310 мкл, 5.7 ммоль), и реакционную смесь в течение ночи при 70°C перемешивали. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и с помощью 2N водного раствора гидроксида натрия установили значение pH 9. Суспензию отфильтровали, и фильтрат трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 51.7 мг (86% чистоты, 47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t=0.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=414$   $[M+H]^+$ .

Пример 593.

(5S,8RS)-2-[[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-8-гидроксид-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



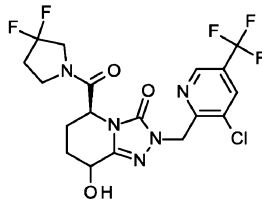
(5S)-2-[[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]-5-[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (685 мг, 1.53 ммоль) и сульфат церия(IV) (3.05 г, 9.18 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (2.0 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водного раствора серной кислоты (2.0 мл, 38 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и с помощью 2N водного раствора гидроксида натрия установили значение pH 9. Твердое вещество вакуумировали, и фильтрат трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×30 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 93.8 мг (13% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 4):  $R_t=0.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=464$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 594.

(5S,8RS)-2-{{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



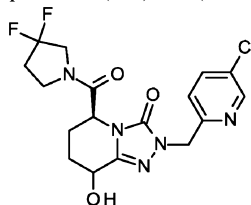
(5S)-2-{{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (630 мг, 95% чистоты, 1.28 ммоль) и сульфат церия(IV) (2.56 г, 7.71 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (1.7 мл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водного раствора серной кислоты (1.7 мл, 32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при 70°C. Снова добавили 1N водного раствора серной кислоты (1.7 мл, 32 ммоль) и перемешивали в течение еще одной ночи при 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и с помощью 2N водного раствора гидроксида натрия устновили значение pH 9. Твердое вещество вакуумировали, и фильтрат трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм×40 мм; растворитель: (ацетонитрил/вода с 0.1% муравьиной кислоты)-градиент). Содержащие целевой продукт фракции сгустили в вакууме и получили 58.7 мг (9% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t$ =1.28 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =482  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -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).

## Пример 595.

(5S,8RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)

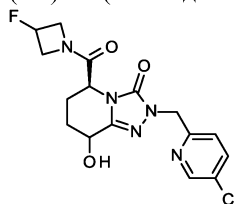


(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (174 мг, 74% чистоты, 324 мкмоль) и сульфат церия(IV) (645 мг, 1.94 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (430 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водного раствора серной кислоты (430 мкл, 8.1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и с помощью 2N водного раствора гидроксида натрия устновили значение pH 9. Твердое вещество вакуумировали, и фильтрат трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 103 мг (85% чистоты, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1):  $R_t$ =0.82 мин; MS (ESIpos):  $m/z$ =414  $[M+H]^+$ .

## Пример 596.

(5S,8RS)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



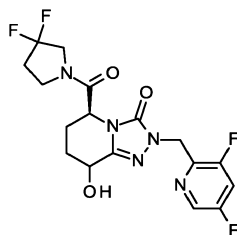
(5S)-2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-5-[(3-фторацетидин-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-

тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (166 мг, 98% чистоты, 445 мкмоль) и сульфат церия(IV) (887 мг, 2.67 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (590 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водного раствора серной кислоты (590 мкл, 11 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и с помощью 2N водного раствора гидроксида натрия установили значение pH 9. Твердое вещество вакуумировали, и фильтрат трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 48.1 мг (84% чистоты, 24% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=382$   $[M+H]^+$ .

Пример 597.

(5S,8RS)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-8-гидроксипиридин-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (смесь диастереоизомеров; 2 изомера)



(5S)-2-[(3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3,3-дифторпирролидил-1-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (226 мг, 567 мкмоль) и сульфат церия(IV) (1.13 г, 3.40 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (770 мкл) при комнатной температуре. Затем добавили 1N водного раствора серной кислоты (770 мкл, 770 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и с помощью 2N водного раствора гидроксида натрия установили значение pH 9. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и фильтрат сгустили. Получили 116 мг (49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 3):  $R_t=0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z=416$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 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).

В. Анализ фармакологической эффективности.

Фармакологическую активность соединений согласно изобретению можно доказать с помощью исследований *in vitro* и *in vivo*, которые известны специалисту. Следующие примеры применения описывают биологическое действие соединений согласно изобретению, не ограничивая при этом изобретение этими примерами.

Сокращения и аббревиатуры:

АТФ - аденозинтрифосфат,

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких,

LPS - липополисахарид,

PGP - пролин-глицин-пролин,

поли(I:C) - полиинозинполицитидиловая кислота.

В-1. Биохимическое исследование пролилэндопептидазы (PREP) человека для идентификации ингибиторов PREP-активности с использованием флуоресцентно-меченого субстрата.

Принцип испытания.

Ферментативное превращение флуоресцентного пептидного субстрата наблюдали с помощью измерений интенсивности флуоресценции. Активность ферментов определяли с помощью установления начального роста при повышении флуоресценции. Соединения, которые ингибируют PREP, идентифицировали на основании сокращения начального роста в сравнении с реакционным составом без испытуемого соединения.

Определение активности.

Установили средние  $IC_{50}$ -значения с помощью нанесения процентной PREP-активности по отноше-

нию к концентрации испытуемого вещества с использованием метода интерполяции.

Описание испытания.

К рекомбинантной полноразмерной человеческой пролилэндопептидазе (PREP, R&D-Systems, 4308-SE; конечная концентрация, например, 0.4 нМ, объем: 25 мкл) в реакционном буферном растворе (50 мМ трис-HCl, pH 7.5; 150 мМ NaCl; 0.13% БСА, 5 мМ ЭДТА, 3 мМ GSH, 0.005% Brij-35) добавили испытуемое соединение (в ДМСО, в подходящем диапазоне конечной концентрации 1 нМ-30 мкМ, объем: 1 мкл) в углубление микротитровального планшета с 384 лунками. Реакцию начали добавлением субстрата Z-Gly-Pro-AMC (конечная концентрация 50 мкл; Z=карбоксибензил; AMC=7-амино-4-метилкумарин, объем: 25 мкл). Изменения PREP реакции наблюдали с помощью измерений интенсивности флуоресценции в планшетном спектрофотометре Tecan SAFIRE II в течение 60 мин при 32°C (длина волны возбуждения: 360 нм; длина волны излучения: 465 нм).

В следующей табл. В-1 представленные полученные таким образом IC<sub>50</sub>-значения из исследования человеческой пролилэндопептидазы для единичных примеров выполнения изобретения (частично как средние значения нескольких независимых отдельных измерений):

Таблица В-1

Пример №	пролилэндопептидаза (человека) IC <sub>50</sub> [моль/л]	Пример №	пролилэндопептидаза (человека) IC <sub>50</sub> [моль/л]
1	1.75E-09	19	5.70E-10
2	1.54E-08	20	1.50E-09
3	6.00E-09	21	6.90E-09
4	2.20E-09	22	4.20E-08
5	8.00E-09	23	4.95E-09
6	1.20E-07	24	4.90E-09
7	8.00E-09	25	7.60E-10
8	9.90E-10	26	7.30E-10
9	3.90E-08	27	1.28E-09
10	2.40E-08	28	2.40E-08
11	7.00E-10	29	1.20E-09
12	9.95E-08	30	1.60E-09
13	5.40E-09	31	2.90E-09
14	3.00E-10	32	1.48E-09
15	8.40E-09	33	7.70E-09
16	2.20E-09	34	7.50E-09
17	1.20E-09	35	1.50E-08
18	5.75E-10	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
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
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
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
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

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
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
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
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
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
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
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

В-2. Биохимическое исследование пролилэндопептидазы (PREP) крыс.

Определение активности.

Установили средние  $IC_{50}$ -значения с помощью нанесения процентной PREP-активности по отношению к концентрации испытуемого вещества с использованием метода интерполяции.

Приготовление гомогената из мозга мышей.

Мозг мышей штамма BalbC гомогенизировали в 0.8 мл смеси из 100 мМ фосфата натрия (pH 7.0), а также 3 мМ дитиотрейтола в ультразвуковом гомогенизаторе OmniBead Ruptor 4×25 сек. Полученный гомогенат центрифугировали в течение 20 мин при 13000 об/мин и 4°C. Аликвотную жидкую фракцию заморозили при -80°C.

Описание испытания.

Гомогенат из мозга мышей разбавили 1:100 в реакционном буферном растворе (50 мМ трис-HCl, pH 7,5; 150 мМ NaCl; 0,13% BCA, 5 мМ ЭДТА, 3 мМ GSH, 0,005% Brij-35) и добавили 25 мкл раствора в углубление микротитровального планшета с 384 лунками. Добавили испытуемое соединение (в ДМСО, в подходящем диапазоне конечной концентрации, например, 1 нМ-30 мкМ, объем: 1 мкл). Реакцию начали добавлением субстрата Z-Gly-Pro-AMC (конечная концентрация 50 мкМ; Z=карбоксибензил; AMC=7-амино-4-метилкумарин, объем: 25 мкл). Изменения PREP реакции наблюдали с помощью измерений интенсивности флуоресценции в подходящем планшетном спектрометре, например, в течение 60 мин при 32°C (длина волны возбуждения: 360 нм; длина волны излучения: 465 нм).

В следующей табл. 1 представленные полученные таким образом  $IC_{50}$ -значения из KDR-исследования и исследования PDGFR $\beta$ -киназы для единичных примеров выполнения изобретения (частично как средние значения нескольких независимых отдельных измерений).

В-3 Эффективность PREP-ингибиторов у подвергшихся воздействию сигаретного дыма мышей.

Пригодность веществ согласно изобретению для лечения/профилактики названных заболеваний может быть показана на следующей экспериментальной модели.

Материал и методы.

Мыши: вид: BALB/C, происхождение: Charles River Нидерланды, пол: муж., возраст: 8-10 недель, вес: 25 г, n=21.

Лекарственная основа: Solutol, EtOH, вода (S: 40%, EtOH 10%, вода 50% (об/об)).

Для приема ингибиторы PREP растворили в описанной выше лекарственной основе (с=3750 мкг/мл).

Мышей разделили на три группы по семь животных в каждой и обрабатывали следующим образом.

Группа 1: не подвергалась воздействию дыма (комнатный воздух), два раза в день 200 мкл лекарственной основы без действующего вещества.

Группа 2: подвергалась воздействию дыма, два раза в день 200 мкл лекарственной основы без действующего вещества.

Группа 3: подвергалась воздействию дыма, два раза в день 200 мкл лекарственной основы с действующим веществом (соответственно 30 мг/кг).

Подверженность к дыму.

Для воздействия сигаретного дыма животных групп 2 и 3 (животные группы 1 не подвергались воздействию дыма и остались в клетках) два раза в день помещали в специальную камеру с общим объемом 52 литров, которая была поделена разделительными решетками на 16 отдельных клеток. При этом животных, которые содержались группами (7 животных на клетку), поместили для окуривания соответственно помещали в отдельную специальную камеру (7 животных на клетку). Между двумя ежедневными окуриваниями было бездымное время продолжительностью 5 ч. Всего животные подвергались воздействию дыма в течение пяти следующих друг за другом дней. Сигареты соответственно зажигали парами. Главную струю табачного дыма сигарет направляли в специальную камеру.

Обработка табачным дымом проводилась по следующей схеме:

день 1: 1-е окуривание: 2 раза 2 сигареты, 2-е окуривание: 3 раза 2 сигареты;

день 2: 1-е окуривание: 4 раза 2 сигареты, 2-е окуривание: 5 раза 2 сигареты;

день 3: 1-е окуривание: 6 раза 2 сигареты, 2-е окуривание: 7 раза 2 сигареты;

день 4 и 5: 1-е и 2-е окуривание: соответственно 7 раз 2 сигареты.

Лечение животных ингибиторами PREP или лекарственной основой начали за 15 мин перед первым окуриванием в первый день. Затем животные дважды в день через 8 ч получали ингибиторы PREP или лекарственную основу в вышеуказанной дозировке.

На шестой день животных умертвили с помощью внутрибрюшинного введения 150 мг/кг пертобарбитала (Euthesate®). Препарировали трахеи и разрежали для введения канюлей. Через эти канюли легкие четыре раза промыли 37°C теплым, физиологическим раствором поваренной соли. Соответственно клетки этих четырех частей бронхо-альвеолярной промывной жидкости (BALF) центрифугировали при температуре 4°C при 400×g в течение 5 мин. Затем клеточный центрифугат объединили и ресуспендировали соответственно в 150 мкл физиологического раствора поваренной соли (4°C). Потом при окрашивании турецким раствором подсчитали общее число клеток свето-микроскопическим способом. Для количественной оценки нейтрофильных гранулоцитов (сокращенно: нейтрофилов) клетки перенесли на предметное стекло (Cytospin) и окрасили DiffQuick (Dade A.G., Düringen, Швейцария). Затем подсчитали нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты и рассчитали относительный процент содержания ранее определенно-го общего количества. Для определения концентрации PGP в BALF соответственно 200 мкл жидкого компонента первой BALF-фракции подвергли взаимодействию с бестатином (конечная концентрация: 1 мМ) и до измерений хранили при -20°C.

Количественная оценка PGP в бронхо-альвеолярной промывной жидкости (BALF).

PGP определили согласно методу, описанному Hardison et al. [Hardison et al., J. Immunol. 2009, 182:4423-4431], с применением следующего оборудования: ESI-JX-MC/MC (ВЭЖХ Shimadzu, Колумбия, МА, США) с масс-спектрометром Finnigan TSQ quantum discovery Max Quaruipole в сочетании с электроспреем или ионизацией распылением в электрическом поле (Thermo Fisher Scientific, Сан-Хосе, СА, США) и колонками Atlantis dC18 (100 мм×2.1 мм, dp=3 мкм, Waters Chromatography, Милфорд, МА, США) или предколонками Atlantis pre-column (10 мм×2.1 мм, dp=3 мкм, Waters).

В-4 Очистка, кристаллизация и определение структуры монокристалла PREP (свиньи) в сочетании с примерами 26, 108, 113, 157, 237, 358 и 454.

Сокращения:

GST (ГСТ)=глутатион-S-трансфераза;

IPITG (ИПТГ)=изопропил-β-D-тиогалактопиранозид;

OD600=оптическая плотность на 600 нМ;

TRIS-HCl=трис-(гидроксиметил)аминометан-гидрохлорид;

ЭДТУ=этилендиаминтетрауксусная кислота;

DTT=дитиотрейтол;

PAGE=полиакриламидный гель-электрофорез;

TEV=вирус гравировки табака;

SEC=гель-фильтрация или эксклюзионная хроматография (ситовая, гель-проникающая, гель-фильтрационная хроматография);

FPLC=быстрая жидкостная хроматография белка;

NaCl=хлорид натрия;

PEG=полиэтиленгликоль;

MES=2-(N-морфолино)этансульфокислота;

DMCO=диметилсульфоксид;

CCD=ПЗС-матрица (прибор с зарядовой связью).

#### 4.1. Экспрессия и очистка PREP.

Экспрессионная система.

Построение вектора экспрессии E. coli для получения GST-PREP (свиньи) -Uniprot номер P23687.

Применяемый вектор экспрессии PREP (свиньи) (основан на pET-22b) кодирует гибридный белок, состоящий GST-Tag, attB1-5# (Gateway, Invitrogen), TEV-место расщепление, PREP (свиньи) область (1-710) и attB2-3#, (Gateway, Invitrogen).



*E. coli* экспрессия в биореакторе.

Штамм *E. coli* BL21 DE3 преобразовали с помощью вышеупомянутого вектора экспрессии и при помощи селекции ампициллина создали стабильный штамм. Этот трансформированный штамм применяли для экспрессии в 10 л биореакторе (Satorius). Условиями для биореактора были: использовали среду Circle grwo, инкубацию в течение 16 ч при 17°C, индукцию с 500 мкМ IPTG при OD600, 200 мкг/мл ампициллина).

Очистка PREP (свиньи).

*E. coli* центрифугат из 9 л культуры биореактора превратили в суспензию в 200 мл лизисного буферного раствора (50 мМ TRIS-HCl pH 7,5; 150 мМ NaCl; 5 мМ EDTA; 5 мМ DTT) подвергли взаимодействию с 20 мкл бензоназы (Roche) и растворили в установке Microfluidizer (3×900 бар). Растворенную фракцию лизиса (центрифугирование 100.000×г 40 мин, 4°C) применяли для последующей хроматографической очистки.

В следующей аффинной хроматографии инкубировали глутатионовую матрицу (Protino GST/4B) с растворимой лизисной фракцией, таким образом соединили GST-PREP (свиньи) с матрицей, промыли лизисным буферным раствором (50 мМ трис-HCl pH 7,5; 150 мМ NaCl; 5 мМ ЭДТУ; 5 мМ DTT и буферный раствор А (50 мМ трис-HCl pH 7,5; 150 мМ NaCl; 1 мМ ЭДТУ; 1 мМ DTT). Затем элюировали гибридный белок GST-PREP (свиньи) буферным раствором В (50 мМ трис-HCl pH 7,5; 150 мМ NaCl; 1 мМ ЭДТУ; 15 мМ глутатиона; 1 мМ DTT). Элюированные фракции проанализировали в Coomassie/PAGE и затем объединили фракции элюционного пика с GST-PREP (свиньи). (Выход 172 мг гибридный белок из 9 л *E. coli* культуры).

Для отщепления GST-Tag провели инкубацию с протеазой TEV в растворе во время диализа. Для этого очищенный GST-PREP (свиньи) (172 мг) подвергли взаимодействию с протеазой TEV (собственного производства) в соотношении TEV:гибридный белок 1:50 об/об и провели диализ в установке для диализа (SlideA-Lyzer cut off 10.000 Da) по отношению к 2×2 л буферного раствора А (17 ч, 6°C). С помощью Coomassie/PAGE проанализировали расщепляемую композицию и определили 90% превращения.

Во время последующей колонной аффинной хроматографии с глутатионовой матрицей (Protino GST/4B) из расщепляемой композиции в процессе изолировали белок PREP (свиньи) (без GST-Tag) (110 мг) и сконцентрировали с помощью установки ультрафильтрации (Amicon Ultra millipore 50 kDa cut off) для последующей переработки.

Затем провели гель-фильтрационную хроматографию для изолирования фракции мономеров PREP (свиньи). Для этого использовали колонки (GE) Superdex S200 26/60 с SEC-буферным раствором (50 мМ трис-HCl pH 7,5; 150 мМ NaCl; 1 мМ ЭДТУ; 1 мМ DTT). Заключительные образцы разделили на части (1 мл), мгновенно заморозили в жидком азоте и хранили при -80°C. складской буферный раствор: 50 мМ трис-HCl pH 7,5; 150 мМ NaCl; 1 мМ ЭДТА) финальная концентрация PREP (свиньи): 3,24 мг/мл, 20 мл, всего 64,8 мг, выход из 9 л *E. coli* культуры 7,2 мг/л.

Для превращения PREP (свиньи) из хранящегося буферного раствора (см. выше) в кристаллизованный буферный раствор (10 мМ TRIS-HCl pH 7,5; 100 мМ NaCl), провели перебуферизацию с помощью установки FPLC с опресняющими колонками DS26/10 (при 6°C) и последующее сгущение (установка ультрафильтрации Millipore UFC 905096, 50.000 Da cut off).

4.2. Комплексообразование и кристаллизация PREP (свиньи).

Белок pig PREP присутствовал в концентрации ~34 мг/мл в 10 мМ Tris при pH 7,5 и 100 мМ NaCl. Белковый раствор соответственно подвергли взаимодействию с растворами ДМСО соединений из примеров, таким образом, конечная концентрация соединений из примеров составила 4 мМ в белковом буферном растворе. Белковый раствор комплекса инкубировали, по меньшей мере, в течение 3 ч при 4°C в шейкере и затем центрифугировали раствор в течение 5 мин. Смогли получить измеримые монокристаллы с помощью метода "висящей капли" при 20°C. Для этого вместе пипетировали одинаковые объемы белкового раствора и раствора из емкости (13-15% PEG8000, 0,2 М магнийацетат-тетрагидрата, 0,1 М MES при pH 6,25) и подвергли взаимодействию кристаллическими зародышами pig PREP. Большинство кристаллов pig PREP образовались в течение ночи.

4.3. Сбор данных и обработка.

Визуально хорошо заметный монокристалл очень быстро добавляют в раствор с 13-15% PEG8000, 0,2 М магний-ацетат-тетрагидрата, 0,1 М MES при pH 6,25 и 20% глицерола и затем мгновенно замораживают в жидком азоте. Кристаллы примеров [237, 108, 113] измеряют на генераторе Rigaku 007HF фирмы Rigaku при 100K и длине волны 1.5418 Å. В качестве устройства индикации использовали счетчик Pilatus 2K. Данные обработали с помощью программы HKL3000. Кристаллы примеров [358, 454, 157, 026] измерили на устройстве rucker Proteum System при 100K и длине волны 1.5418 Å. В качестве устройства индикации использовали счетчик CCD. Данные объединили с помощью программы SAINT и масштабировали программой SADABS (обе программы включены в пакет программ Bruker Proterum).

Кристаллы кристаллизовались в орторомбическую пространственную группу P2(1)2(1)2(1) с одной молекулой в асимметричной единице.

4.3. Структура определения и усовершенствования.

Структуру PREP (свиньи) смогли растворить с помощью метода молекулярного замещения (Molecular Replacement) в другой внутренней структуре в качестве поисковой модели и программы MOLREP (пакет программ CCP4). Все примеры [xxx] получили с помощью программы Discovery Studio в виде 3D модели, и с помощью программы PRODRG получили файл параметров. Все примеры разместили вручную в соответствующую концентрацию электронов и минимизировали в программе COOT в концентрации электронов. Последующее усовершенствование провели повторно в программах REFMAC5.5 и COOT (обе представлены пакете программ CCP4). Данные и статистика усовершенствований всех примеров представлены в табл. В 2-8.

Таблица В-2-8

Сбор данных и статистические данные измельчения для pig PREP  
в сочетании с примерами 237, 358, 454, 108, 113, 157 и 26

Пример	237
длина волны [Å]	1,5418
раствор [Å]	50,00-1,67
рефлекс (наблюдаемый/определенный)	313006 / 91758
полнота [%] <sup>a</sup>	98,4 (94,5.)
л/с <sup>a</sup>	43,3 (4,2.)
R <sub>количество</sub> <sup>a,b</sup>	0,042 (0,174.)
пространственная группа	P2(1)2(1)2(1)
клеточный параметр [Å]	
<i>a</i>	70,844
<i>b</i>	99,754
<i>c</i>	111,326
R <sub>сгуст</sub> <sup>c</sup>	0,156
R <sub>свободный</sub> <sup>d</sup>	0,194
температурный фактор методом Вильсона [Å <sup>2</sup> ]	23,1
RMSD длина связи [Å] <sup>e</sup>	0,03
RMSD угол связи [°]	2,495
Пример	358
длина волны [Å]	1,5418
раствор [Å]	74,17-1,72
рефлекс (наблюдаемый/определенный)	585565 / 82393
полнота [%] <sup>a</sup>	97,4 (93,2.)
л/с <sup>a</sup>	23,1 (2,4.)
R <sub>количество</sub> <sup>a,b</sup>	0,045 (0,419.)
пространственная группа	P2(1)2(1)2(1)
клеточный параметр [Å]	
<i>a</i>	70,799
<i>b</i>	99,485
<i>c</i>	111,289
R <sub>сгуст</sub> <sup>c</sup>	0,177
R <sub>свободный</sub> <sup>d</sup>	0,215
температурный фактор методом Вильсона [Å <sup>2</sup> ]	29,4
RMSD длина связи [Å] <sup>e</sup>	0,029
RMSD угол связи [°]	2,41

Пример	454
длина волны [Å]	1,5418
раствор [Å]	73,86 - 1,95
рефлекс (наблюдаемый/определенный)	521863 / 56951
полнота [%] <sup>a</sup>	99,0 (94,4.)
л/с <sup>a</sup>	21,1 (2,6.)
R <sub>количество</sub> <sup>a,b</sup>	0,061 (0,258.)
пространственная группа	P2(1)2(1)2(1)
клеточный параметр [Å]	
<i>a</i>	70,662
<i>b</i>	98,967
<i>c</i>	110,958
R <sub>cryst</sub> <sup>c</sup>	0,159
R <sub>свободный</sub> <sup>d</sup>	0,207
температурный фактор методом Вильсона [Å <sup>2</sup> ]	28,6
RMSD длина связи [Å] <sup>e</sup>	0,024
RMSD угол связи [°]	2,223
Пример	108
длина волны [Å]	1,5418
раствор [Å]	74,88 - 2,20
рефлекс (наблюдаемый/определенный)	186219 / 40375
полнота [%] <sup>a</sup>	96,9 (88,4.)
л/с <sup>a</sup>	19,4 (2,9.)
R <sub>количество</sub> <sup>a,b</sup>	0,063 (0,299.)
пространственная группа	P2(1)2(1)2(1)
клеточный параметр [Å]	
<i>a</i>	71,542
<i>b</i>	100,758
<i>c</i>	111,916
R <sub>cryst</sub> <sup>c</sup>	0,199
R <sub>свободный</sub> <sup>d</sup>	0,264
температурный фактор методом Вильсона [Å <sup>2</sup> ]	21,7
RMSD длина связи [Å] <sup>e</sup>	0,016
RMSD угол связи [°]	1,714
Пример	113
длина волны [Å]	1,5418
раствор [Å]	74,73 - 1,80
рефлекс (наблюдаемый/определенный)	185943 / 68415
полнота [%] <sup>a</sup>	91,7 (85,7.)
л/с <sup>a</sup>	9,7 (3,6.)

$R_{\text{количество}}^{a,b}$	0,090 (0,312.)
пространственная группа	P2(1)2(1)2(1)
клеточный параметр [Å]	
$a$	71,383
$b$	100,533
$c$	111,728
$R_{\text{crist}}^c$	0,248
$R_{\text{свободный}}^d$	0,289
температурный фактор методом Вильсона [Å <sup>2</sup> ]	24,0
RMSD длина связи [Å] <sup>e</sup>	0,028
RMSD угол связи [°]	2,536

Пример	157
длина волны [Å]	1,5418
раствор [Å]	74,58 - 1,70
рефлекс (наблюдаемый/определенный)	440687 / 86834
полнота [%] <sup>a</sup>	98,2 (92,0.)
$I/c^a$	16,1 (3,9.)
$R_{\text{количество}}^{a,b}$	0,063 (0,328.)
пространственная группа	P2(1)2(1)2(1)
клеточный параметр [Å]	
$a$	71,183
$b$	100,38
$c$	111,434
$R_{\text{crist}}^c$	0,180
$R_{\text{свободный}}^d$	0,220
температурный фактор методом Вильсона [Å <sup>2</sup> ]	18,25
RMSD длина связи [Å] <sup>e</sup>	0,028
RMSD угол связи [°]	2,403

Пример	26
длина волны [Å]	1,5418
раствор [Å]	73,92 - 2,30
рефлекс (наблюдаемый/определенный)	146137 / 33493
полнота [%] <sup>a</sup>	94,7 (67,8.)
$I/c^a$	17,8 (5,5.)
$R_{\text{количество}}^{a,b}$	0,059 (0,104.)
пространственная группа	P2(1)2(1)2(1)
клеточный параметр [Å]	
$a$	70,675
$b$	99,198
$c$	110,862
$R_{\text{crist}}^c$	0,158
$R_{\text{свободный}}^d$	0,233
температурный фактор методом Вильсона [Å <sup>2</sup> ]	29,37
RMSD длина связи [Å] <sup>e</sup>	0,019
RMSD угол связи [°]	1,920

<sup>a</sup> Данные в скобках для внешней растворимой оболочки;

<sup>b</sup>  $R_{\text{merge}} = \sum |hkl| I_{hkl} - \langle I_{hkl} \rangle / \sum |hkl| \langle I_{hkl} \rangle$ ;  $I_{hkl}$  - это интенсивность рефлексов hkl и  $\langle I_{hkl} \rangle$  - это среднее значение много раз измеренных интенсивностей;

<sup>c</sup>  $R_{\text{crist}} = \sum |F_{\text{obs}} - F_{\text{calc}}| / \sum F_{\text{obs}}$ ;  $F_{\text{obs}}$  и  $F_{\text{calc}}$  - наблюдаемые и рассчитанные структурные факторы;

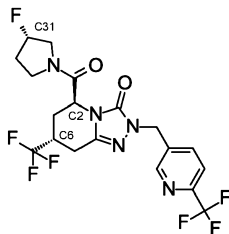
<sup>d</sup> 5% измерительная установка;

<sup>e</sup> RMSD (root mean square deviation) установки параметров идеальной геометрии связи.

## 4.4. Определение абсолютной структуры примера 237 в PREP (свиньи).

Комплекс *rig*-PREP с примером 237 кристаллизуется с молекулой в асимметричную единицу. Стереохимию примера 237 однозначно определяют с помощью знаний стереохимии белка *rig* PREP. В примере 237 на стереоцентрах C31 и C2 однозначно лежит S-конфигурация, на C6 лежит конфигурация R (фиг. 1).

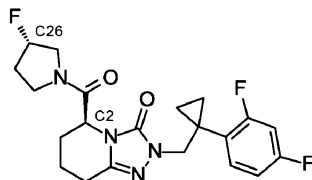
Структура из примера 237: (5S,7R)-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он со следующей формулой:



## 4.5. Определение абсолютной структуры примера 358 в PREP (свиньи).

Комплекс *rig*-PREP с примером 358 кристаллизуется с молекулой в асимметричную единицу. Стереохимию примера 358 однозначно определяют с помощью знаний стереохимии белка *rig* PREP. В примере 358 на двух стереоцентрах C26 и C2 однозначно лежит S-конфигурация (фиг. 2).

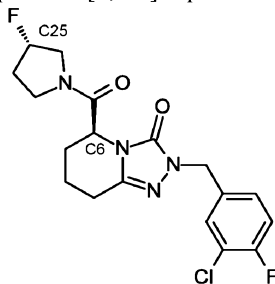
Структура из примера 358: (5S)-5-[(3-фторазетидин-1-ил)карбонил]-2-{[1-(4-метоксифенил)циклопропил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он со следующей формулой:



## 4.6. Определение абсолютной структуры примера 454 в PREP (свиньи).

Комплекс *rig*-PREP с примером 454 кристаллизуется с молекулой в асимметричную единицу. Стереохимию примера 454 однозначно определяют с помощью знаний стереохимии белка *rig* PREP. В примере 454 на двух стереоцентрах C25 и C6 однозначно лежит S-конфигурация (фиг. 3).

Структура из примера 454: (5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпирролидил-1-ил]карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он со следующей формулой:

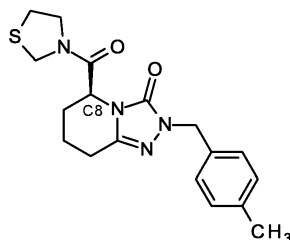


## 4.7. Определение абсолютной структуры примера 108 в PREP (свиньи).

Комплекс *rig*-PREP с примером 108 кристаллизуется с молекулой в асимметричную единицу. Стереохимию примера 108 однозначно определяют с помощью знаний стереохимии белка *rig* PREP. В примере 108 на стереоцентре C8 однозначно лежит S-конфигурация (фиг. 4).

Структура из примера 108: (2-{[(1S)-1-(3-хлорфенил)-2-фторэтил]амино}-7-метокси-1,3-бензоксазол-5-ил){(2S,5S)-5-(2-гидроксиэтил)-метилморфолин-4-ил}метанон со следующей формулой:

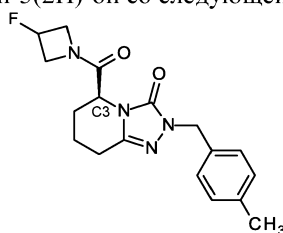
(5S)-2-(4-метилбензил)-5-(1,3-тиазолидин-3-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



## 4.8. Определение абсолютной структуры примера 113 в PREP (свиньи).

Комплекс pig-PREP с примером 113 кристаллизуется с молекулой в асимметричную единицу. Стереохимию примера 113 однозначно определяют с помощью знаний стереохимии белка pig PREP. В примере 113 на стереоцентре C3 однозначно лежит S-конфигурация (фиг. 5).

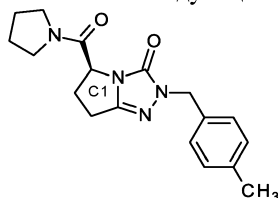
Структура из примера 113: (5S)-5-[(3-фторазетидин-1-ил)карбонил]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он со следующей формулой:



#### 4.9. Определение абсолютной структуры примера 157 в PREP (свиньи).

Комплекс pig-PREP с примером 157 кристаллизуется с молекулой в асимметричную единицу. Стереохимию примера 157 однозначно определяют с помощью знаний стереохимии белка pig PREP. В примере 157 на стереоцентре C1 однозначно лежит S-конфигурация (фиг. 6).

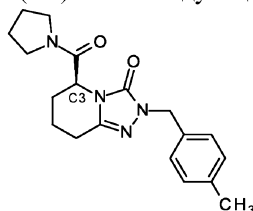
Структура из примера 157: (5S)-2-(4-метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-он со следующей формулой:



#### 4.10. Определение абсолютной структуры примера 26 в PREP (свиньи).

Комплекс pig-PREP с примером 26 кристаллизуется с молекулой в асимметричную единицу. Стереохимию примера 26 однозначно определяют с помощью знаний стереохимии белка pig PREP. В примере 26 на стереоцентре C3 однозначно лежит S-конфигурация (фиг. 7).

Структура из примера 26: (5S)-2-(4-метилбензил)-5-(пирролидил-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он со следующей формулой:



#### Литература В-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.

С. Примеры выполнения фармацевтических композиций.

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать следующим образом в фармацевтические препараты.

Таблетки.

Состав:

100 мг соединения согласно изобретению, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала (натурального), 10 мг поливинилпирролидона (ПВП 25) (фирмы BASF, Людвигсхафен, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Вес таблетки 212 мг. Диаметр 8 мм, радиус свода 12 мм.

Изготовление.

Смесь из соединения согласно изобретению, лактозы и крахмала гранулируют 5%-ым раствором (м/м) ПВП в воде. После высушивания гранулят смешивают со стеаратом магния 5 мин. Эту смесь прессуют обычным прессом для таблетирования (размер таблеток см. выше). В качестве ориентировочного значения для прессования используют усилие пресса 15 кН.

Орально применяемые суспензии.

Состав:

1000 мг соединения согласно изобретению, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel® (ксантановая смола фирмы ФМС, Пенсильвания, США) и 99 г воды.

Разовой доза 100 мг соединения согласно изобретению соответствует 10 мл оральной суспензии.

Изготовление.

Rhodigel превращают в суспензию в этаноле, в суспензию добавляют соединение согласно изобре-

нию. При помешивании добавляют воду. В завершении перемешивают набухший Rhodigel примерно 6 ч.

Орально применяемые растворы.

Состав:

500 мг соединения согласно изобретению, 2,5 г полисорбата и 97 г полиэтиленгликоля 400. Разовой доза 100 мг соединения согласно изобретению соответствует 20 мл орального раствора.

Изготовление.

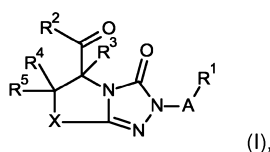
Соединение согласно изобретению превращают в суспензию в смеси из полиэтиленгликоля и полисорбата при перемешивании. Процесс перемешивания продолжают до полного растворения соединения согласно изобретению.

Внутривенный раствор.

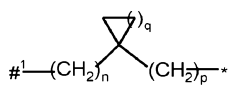
Соединение согласно изобретению в концентрации меньше насыщенной растворимости растворяют в физиологически совместимом растворителе (например, изотоническом растворе поваренной соли, растворе глюкозы 5% и/или ПЭГ 400-растворе 30%). Раствор фильтруют в стерильных условиях и разливают в стерильные и непирогенные сосуды для инъекций.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (I)



в которой А означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен или CD<sub>2</sub>,  
причем (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен может быть замещен гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, а также до пяти раз фтором,  
или  
означает группу формулы



где n означает 0 или 1,  
р означает 0 или 1,  
q означает 1 или 2,  
причем #<sup>1</sup> обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,  
\* обозначает связь с R<sup>1</sup>,  
Х означает -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, #<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-, #<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>=CR<sup>8</sup>-, #<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-,  
причем #<sup>2</sup> обозначает связь с атомом углерода CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-группы,  
причем \*\* обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,  
причем R<sup>6</sup> означает водород, фтор, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, трифторметокси, гидрокси, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино,  
где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гидрокси, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино, а также до пяти раз фтором,  
R<sup>7</sup> означает водород, фтор или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил,  
где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть до пяти раз замещен фтором, или  
R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,  
или  
R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или цикlopентильное кольцо, или  
R<sup>6</sup> и R<sup>4</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или цикlopентильное кольцо,  
R<sup>8</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, фтор, гидрокси, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино, где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гидрокси, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино, а также до пяти раз фтором,  
R<sup>9</sup> означает водород, фтор или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил,  
где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть до пяти раз замещен фтором, или  
R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или цикlopентильное кольцо, или  
R<sup>7</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или цикlopентильное кольцо,  
R<sup>10</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, фтор, гидрокси, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино,  
где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гидрокси, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиламино, а также до пяти раз фтором,

$R^{11}$  означает водород, фтор или  $(C_1-C_4)$ алкил,

где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть до пяти раз замещен фтором, или

$R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или цикlopентильное кольцо,

$R^1$  означает  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил, который содержит до 3 одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N, O и/или S и соединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота, причем  $(C_3-C_7)$ циклоалкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано,  $(C_1-C_4)$ алкила и  $(C_1-C_4)$ алкокси,

где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть до пяти раз замещен фтором, причем фенил замещен 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_3-C_6)$ циклоалкила, трифторметила,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_3-C_5)$ циклоалкокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила,  $(C_1-C_4)$ алкоксикарбонила, аминокарбонила, моно $(C_1-C_4)$ алкиламинокарбонила, ди $(C_1-C_4)$ алкиламинокарбонила,  $(C_3-C_5)$ циклоалкил-аминокарбонила,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфанила,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфонила,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфонимидола,  $(C_1-C_4)$ циклоалкилсульфонила, аминосульфола, моно $(C_1-C_4)$ алкиламиносульфола, ди $(C_1-C_4)$ алкиламиносульфола,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфинила, амино, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино,

причем фенил может быть аннелирован  $(C_3-C_7)$ циклоалкилом,  $(C_3-C_7)$ гетероциклилом, являющимся моноциклическим или бициклическим насыщенным гетероциклом, который содержит один или два кольцевых гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или  $SO_2$  и соединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота, или 5-6-членным гетероарилом, который содержит до 3 одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N, O и/или S и соединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота,

где фенил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где  $(C_3-C_7)$ циклоалкил,  $(C_3-C_7)$ гетероциклил и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2  $(C_1-C_4)$ алкилами,

где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен  $(C_1-C_4)$ алкокси, гидрокси, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино, а также до пяти раз фтором,

причем 5-6-членный гетероарил может быть замещен 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_3-C_6)$ циклоалкила, трифторметила,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_3-C_5)$ циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенила, гидроксикарбонила,  $(C_1-C_4)$ алкоксикарбонила, аминокарбонила, моно $(C_1-C_4)$ алкиламинокарбонила, ди $(C_1-C_4)$ алкиламинокарбонила,  $(C_3-C_5)$ циклоалкил-аминокарбонила,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфанила,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфонила,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфонимидола,  $(C_1-C_4)$ циклоалкилсульфонила, аминосульфола, моно $(C_1-C_4)$ алкиламиносульфола, ди $(C_1-C_4)$ алкиламиносульфола,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфинила, амино, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино,

где фенил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

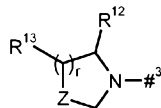
причем 5-6-членный гетероарил может быть аннелирован  $(C_3-C_7)$ циклоалкилом или  $(C_3-C_7)$ гетероциклилом, являющимся моноциклическим или бициклическим насыщенным гетероциклом, который содержит один или два кольцевых гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или  $SO_2$ , фенилом или 5-6-членным гетероарилом, который содержит до 3 одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N, O и/или S и соединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота,

где 5-6-членный гетероарил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  $(C_3-C_7)$ гетероциклил могут быть замещены 1 или 2  $(C_1-C_4)$ алкилами,

где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен  $(C_1-C_4)$ алкокси, гидрокси, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино, а также до пяти раз фтором,

$R^2$  означает группу формулы



причем  $\#^3$  обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

$r$  означает 0 или 1,

$Z$  означает O,  $NR^{18}$ , S, SO,  $SO_2$  или  $CR^{14A}R^{14B}$ ,

где  $R^{14A}$  означает водород, галоген, циано,  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_3-C_6)$ циклоалкил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гидрокси,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_3-C_5)$ циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси или 2,2,2-трифторэтокси,

где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен гидрокси, амино, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино,

$R^{14B}$  означает водород, фтор или  $(C_1-C_4)$ алкил,

где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть до пяти раз замещен фтором, или

$R^{14A}$  и  $R^{14B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную



группу,

$R^{18}$  означает водород или метил,

$R^{12}$  означает водород, циано,  $(C_1-C_4)$ алкил, ацетил или формил, где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен гидрокси или до пяти раз фтором,

где ацетил может быть замещен гидрокси или до трех раз фтором,

$R^{13}$  означает водород, фтор или  $(C_1-C_4)$ алкил, или

$R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо, где циклопропильное или циклобутильное кольцо может быть замещено до двух раз фтором, или

$R^{13}$  и  $R^{14A}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо, где циклопропильное или циклобутильное кольцо может быть замещено до двух раз фтором, или

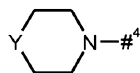
$R^{14A}$  и  $R^{14B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо, где циклопропильное или циклобутильное кольцо может быть замещено до двух раз фтором,

причем  $R^{13}$ ,  $R^{14A}$  и  $R^{14B}$  означают водород, когда  $R^{12}$  не означает водород,

причем  $R^{12}$  означает водород, когда один из заместителей  $R^{13}$ ,  $R^{14A}$  или  $R^{14B}$  не означает водород,

или

означает группу формулы



причем  $\#^4$  обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

Y означает  $NR^{15}$ ,  $CR^{16A}R^{16B}$ , кислород или серу,

где  $R^{15}$  означает водород или метил,

$R^{16A}$  означает водород или метил,

$R^{16B}$  означает водород или метил,

$R^3$  означает водород или  $(C_1-C_4)$ алкил,

$R^4$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_1-C_4)$ алкокси, фтор, гидрокси, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино,

где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен  $(C_1-C_4)$ алкокси, гидрокси, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино, а также до пяти раз фтором,

$R^5$  означает водород или  $(C_1-C_4)$ алкил,

где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть до пяти раз замещен фтором, или

$R^4$  и  $R^5$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу, или

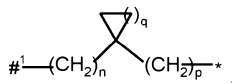
$R^4$  и  $R^5$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное кольцо или цикlopентильное кольцо,

а также фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I).

2. Соединение формулы (I) по п. 1, в которой

A означает  $(C_1-C_4)$ алкилен,

причем  $(C_1-C_4)$ алкилен может быть замещен гидрокси, метокси, а также до трех раз фтором, или означает группу формулы



где n означает 1,

p означает 0,

q означает 1,

причем  $\#^1$  обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

\* обозначает связь с  $R^1$ ,

X означает  $-CR^6R^7-$  или  $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$ ,

причем  $\#^2$  обозначает связь с атомом углерода  $CR^4R^5$ -группы,

причем  $^{**}$  обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем  $R^6$  означает водород, фтор, метил, этил, метокси, этокси, трифторметокси, гидрокси, моно $(C_1-C_4)$ алкиламино или ди $(C_1-C_4)$ алкиламино,

где метил и этил могут быть до трех раз замещены фтором,

$R^7$  означает водород, фтор или метил,

где метил может быть до трех раз замещен фтором, или

$R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу, или

$R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или

циклобутильное кольцо, или

$R^6$  и  $R^4$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо,

$R^8$  означает водород, фтор, метил, этил, метокси, этокси, гидроксид, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино,

где метил и этил могут быть до трех раз замещены фтором,

$R^9$  означает водород, фтор или метил,

где метил может быть до трех раз замещен фтором, или

$R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо,

$R^1$  означает ( $C_5$ - $C_6$ )циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил, который содержит до 3 одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N, O и/или S и соединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота,

причем ( $C_5$ - $C_6$ )циклоалкил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, циано, метила, этила, метокси и этокси,

где метил и этил могут быть до трех раз замещены фтором, причем фенил замещен 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано, ( $C_1$ - $C_4$ )алкила, ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкила, трифторметила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкокси, ( $C_3$ - $C_5$ )циклоалкокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкоксикарбонила, аминикарбонила, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламинокарбонила, ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламинокарбонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфанила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфонимидоила, аминосульфонила, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламиносульфонила, ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламиносульфонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфинила, амина, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино, или

причем фенил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероциклом, который содержит один или два кольцевых гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или  $SO_2$  и соединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота, или 5-6-членным гетероарил, который содержит до 3 одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N, O и/или S и соединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота,

где фенил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где цикlopентил, циклогексил, 5-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 метилами или этилами,

где метил и этил могут быть замещены метокси, гидроксид, монометиламино или диэтиламино, а также до трех раз фтором,

причем 5-6-членный гетероарил может быть замещен 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы галогена, циано, ( $C_1$ - $C_4$ )алкила, ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкила, трифторметила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкокси, ( $C_3$ - $C_5$ )циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, гидроксикарбонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкоксикарбонила, аминикарбонила, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламинокарбонила, ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламинокарбонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфанила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфонимидоила, аминосульфонила, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламиносульфонила, ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламиносульфонила, ( $C_1$ - $C_4$ )алкилсульфинила, амина, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино, или

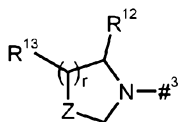
причем 5-6-членный гетероарил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом или 5-6-членным гетероциклом,

где 5-6-членный гетероарил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где цикlopентил, циклогексил и 5-6-членный гетероцикл могут быть замещены 1 или 2 ( $C_1$ - $C_4$ )алкилами,

где ( $C_1$ - $C_4$ )алкил может быть замещен ( $C_1$ - $C_4$ )алкокси, гидроксид, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино, а также до пяти раз фтором,

$R^2$  означает группу формулы



причем  $\#^3$  обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

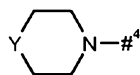
r означает 0 или 1,

Z означает S, SO,  $SO_2$  или  $CR^{14A}R^{14B}$ ,

где  $R^{14A}$  означает водород, галоген, циано, ( $C_1$ - $C_4$ )алкил, циклопропил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гидроксид, метокси, этокси, циклопропокси, дифторметокси, трифторметокси или 2,2,2-трифторэтокси,

где ( $C_1$ - $C_4$ )алкил может быть замещен гидроксид, амина, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино,

$R^{14B}$  означает водород, фтор, метил или трифторметил, или  
 $R^{14A}$  и  $R^{14B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,  
 $R^{12}$  означает водород, циано, метил, этил, ацетил или формил,  
 где метил может быть замещен гидроксильной группой или до пяти раз фтором,  
 где ацетил замещен гидроксильной группой или до трех раз фтором,  
 $R^{13}$  означает водород, фтор или метил, или  
 $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,  
 где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, или  
 $R^{13}$  и  $R^{14A}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо, где циклопропильное или циклобутильное кольцо может быть замещено до двух раз фтором, или  
 $R^{14A}$  и  $R^{14B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо,  
 где циклопропильное или циклобутильное кольцо может быть замещено до двух раз фтором,  
 причем  $R^{13}$ ,  $R^{14A}$  и  $R^{14B}$  означают водород, когда  $R^{12}$  не означает водород,  
 причем  $R^{12}$  означает водород, когда один из заместителей  $R^{13}$ ,  $R^{14A}$  или  $R^{14B}$  не означает водород,  
 или означает группу формулы



причем  $\#^4$  обозначает связь с карбонильным атомом углерода,  
 $Y$  означает  $NR^{15}$ ,  $CR^{16A}R^{16B}$ , кислород или серу,  
 где  $R^{15}$  означает водород или метил,  
 $R^{16A}$  означает водород или метил,  
 $R^{16B}$  означает водород или метил,  
 $R^3$  означает водород или метил,  
 $R^4$  означает водород, фтор, метил, этил, метокси, этокси, трифторметокси, гидроксильная, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино,  
 где метил и этил могут быть до трех раз замещены фтором,  
 $R^5$  означает водород или метил,  
 где метил может быть до трех раз замещен фтором, или  
 $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,  
 а также фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I).  
 3. Соединение формулы (I) по п.1 или 2, в которой  $A$  означает  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $\#^5$ - $CH_2CH(CH_3)-$ \*\*\*,  $\#^5$ - $CH_2C(CH_3)_2$ \*\*\*,  $\#^5$ - $CH_2CHF$ \*\*\* или  $\#^5$ - $CH_2CF_2$ \*\*\*,  
 причем  $\#^5$  обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца, причем \*\*\* обозначает связь с  $R^1$ -группой,  
 $X$  означает  $\#^2$ - $CR^6R^7$ - $CR^8R^9$ \*\*,  
 причем  $\#^2$  обозначает связь с атомом углерода  $CR^4R^5$ -группы,  
 причем \*\* обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,  
 причем  $R^6$  означает водород, фтор, метил, трифторметил или гидроксильная,  
 $R^7$  означает водород, фтор или метил, или  
 $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,  
 $R^8$  означает водород, фтор, метил, этил, метокси, этокси, гидроксильная, моно( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино или ди( $C_1$ - $C_4$ )алкиламино,  
 где метил и этил могут быть замещены до 3 раз фтором,  
 $R^9$  означает водород, фтор или метил,  
 где метил может быть до 3 раз замещен фтором, или  
 $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо,  
 $R^1$  означает фенил или 5-6-членный гетероарил, который содержит до 3 одинаковых или различных кольцевых гетероатомов из ряда N, O и/или S и соединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота,  
 причем фенил замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, метиламинокарбонила, диметиламинокарбонила, метилсульфонила, метилсульфонил-, метилсульфонимидоила, аминсульфонила или метилсульфинила,

причем фенил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероциклом, который содержит один или два кольцевых гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или SO<sub>2</sub> и соединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота, или 5-6-членным гетероарилом, который содержит до 3 одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N, O и/или S и соединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота,

где цикlopентил, циклогексил, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)гетероцикл и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 метилами или этилами,

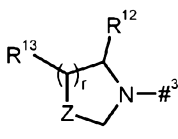
причем 5-6-членный гетероарил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диформетокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, метиламинокарбонила, трет-бутиламинокарбонила, диметиламинокарбонила,

причем 5-6-членный гетероарил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероциклом, фенилом или 5-6-членным гетероарилом,

где 5-6-членный гетероарил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где цикlopентил, циклогексил, 5-6-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилами,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



причем #<sup>3</sup> обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

г означает 0 или 1,

Z означает S или CR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>, когда г означает 0,

Z означает S, SO, SO<sub>2</sub> или CR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>, когда г означает 1,

где соответственно

R<sup>14A</sup> означает водород, фтор, метил, трифторметил, диформетил, фторметил, гидроксид, метокси, диформетокси или трифторметокси,

R<sup>14B</sup> означает водород или фтор, или

R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбонильную группу,

R<sup>12</sup> означает водород, циано, метил, ацетил или формил, где ацетил замещен гидроксидом или до трех раз фтором,

R<sup>13</sup> означает водород, фтор или метил, или

R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, или

R<sup>13</sup> и R<sup>14A</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, или

R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором,

причем R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> означают водород, когда R<sup>12</sup> не означает водород,

причем R<sup>12</sup> означает водород, когда один из заместителей R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> или R<sup>14B</sup> не означает водород,

R<sup>3</sup> означает водород,

R<sup>4</sup> означает водород, фтор или метил,

R<sup>5</sup> означает водород,

а также фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I).

4. Соединение формулы (I) по пп.1, 2 или 3, в которой

A означает -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-\*\*\*, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*\*\*, #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CHF-\*\*\* или #<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-\*\*\*,

причем #<sup>5</sup> обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем \*\*\* обозначает связь с R<sup>1</sup>-группой,

X означает -#<sup>2</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-\*\*,

причем #<sup>2</sup> обозначает связь с атомом углерода CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-группы,

причем \*\* обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем R<sup>6</sup> означает водород, фтор, метил, трифторметил или гидроксид,

R<sup>7</sup> означает водород, фтор или метил, или

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

R<sup>8</sup> означает водород, фтор, метил или трифторметил,

$R^9$  означает водород, фтор или метил,

$R^1$  означает фенил или 5-6-членный гетероарил, который содержит до 3 одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N, O и/или S и соединен через кольцевой атом углерода или при необходимости через кольцевой атом азота, причем фенил замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, метиламинокарбонила, диметиламинокарбонила, метилсульфанила, метилсульфонила, метилсульфонимидола, аминосульфонилила или метилсульфинилила,

причем фенил может быть аннелирован циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероциклом или 5-6-членным гетероарилом,

где циклопентил, циклогексил, 5-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 метилами или этилами,

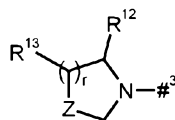
причем 5-6-членный гетероарил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, метиламинокарбонила, трет-бутиламинокарбонила, диметиламинокарбонила,

причем 5-6-членный гетероарил может быть аннелирован циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членным гетероциклом, фенилом или 5-6-членным гетероарилом, который содержит до 2 одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N или O и соединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота,

где 5-6-членный гетероарил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,

где циклопентил, циклогексил, 5-6-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил могут быть замещены 1 или 2 ( $C_1$ - $C_4$ )алкилами,

$R^2$  означает группу формулы



причем #<sup>3</sup> обозначает связь с карбонильным атомом углерода,

$r$  означает 0 или 1,

$Z$  означает S или  $CR^{14A}R^{14B}$ , когда  $r$  означает 0,

$Z$  означает S, SO,  $SO_2$  или  $CR^{14A}R^{14B}$ , когда  $r$  означает 1,

где соответственно

$R^{14A}$  означает водород, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гидроксид, метокси, дифторметокси или трифторметокси,

$R^{14B}$  означает водород или фтор, или

$R^{14A}$  и  $R^{14B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,

$R^{12}$  означает водород, циано, метил, ацетил или формил, где ацетил замещен гидроксидом или до трех раз фтором,

$R^{13}$  означает водород, фтор или метил, или

$R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, или

$R^{13}$  и  $R^{14A}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, или

$R^{14A}$  и  $R^{14B}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором,

причем  $R^{13}$ ,  $R^{14A}$  и  $R^{14B}$  означают водород, когда  $R^{12}$  не означает водород,

причем  $R^{12}$  означает водород, когда один из заместителей  $R^{13}$ ,  $R^{14A}$  или  $R^{14B}$  не означает водород,

$R^3$  означает водород,

$R^4$  означает водород, фтор или метил,

$R^5$  означает водород,

а также фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I).

5. Соединение формулы (I) по пп.1, 2 или 3, в которой

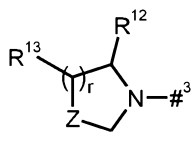
A означает  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $\#^5-CH_2CH(CH_3)-^{***}$ ,  $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-^{***}$ ,  $\#^5-CH_2CHF-^{***}$  или  $\#^5-CH_2CF_2-^{***}$ ,

причем #<sup>5</sup> обозначает связь с атомом азота 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,

причем \*\*\* обозначает связь с  $R^1$ -группой,

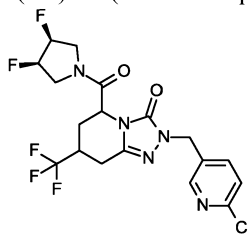
X означает  $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$ ,

причем #<sup>2</sup> обозначает связь с атомом углерода CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-группы,  
 причем \*\* обозначает связь с атомом углерода 5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил-кольца,  
 причем R<sup>6</sup> означает водород, фтор, метил, трифторметил или гидроксигруппа,  
 R<sup>7</sup> означает водород, фтор или метил, или  
 R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,  
 R<sup>8</sup> означает водород, фтор, метил или трифторметил,  
 R<sup>9</sup> означает водород, фтор или метил,  
 R<sup>1</sup> означает фенил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил, оксадиазолил или пиридил,  
 причем фенил замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гидроксикарбонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, метиламинокарбонила, диметиламинокарбонила, метилсульфанила, метилсульфонила, метилсульфонимидоила, аминосульфонила или метилсульфонила,  
 причем фенил может быть аннелирован цикlopентилом, циклогексилом, пиразолилом или пиридилом,  
 где цикlopентил, циклогексил, пиразолил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 метилами или этилами,  
 причем пиразолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил, оксадиазолил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы фтора, хлора, циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, метиламинокарбонила, трет-бутиламинокарбонила, диметиламинокарбонила,  
 причем пиразолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, оксазолил, оксадиазолил или пиридил могут быть аннелированы цикlopентилом, циклогексилом, фенилом или пиридилом,  
 где пиридил может быть замещен метилом, этилом, хлором, фтором или метокси,  
 где цикlopентил, циклогексил, фенил или пиридил могут быть замещены 1 или 2 заместителями (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила,  
 R<sup>2</sup> означает группу формулы

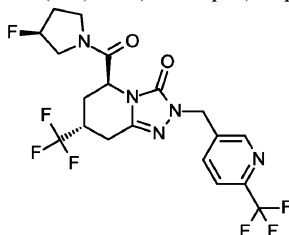


причем #<sup>3</sup> обозначает связь с карбонильным атомом углерода,  
 r означает 0 или 1,  
 Z означает S или CR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>, когда r означает 0,  
 Z означает S, SO, SO<sub>2</sub> или CR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>, когда r означает 1,  
 где соответственно  
 R<sup>14A</sup> означает водород, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гидроксигруппа, метокси, дифторметокси или трифторметокси,  
 R<sup>14B</sup> означает водород или фтор, или  
 R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбонильную группу,  
 R<sup>12</sup> означает водород, циано, метил, ацетил или формил,  
 где ацетил замещен гидроксигруппой или до трех раз фтором,  
 R<sup>13</sup> означает водород, фтор или метил, или  
 R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, или  
 R<sup>13</sup> и R<sup>14A</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,  
 где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором, или  
 R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,  
 где циклопропильное кольцо может быть до двух раз замещено фтором,  
 причем R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> означают водород, когда R<sup>12</sup> не означает водород,  
 причем R<sup>12</sup> означает водород, когда один из заместителей R<sup>13</sup>, R<sup>14A</sup> или R<sup>14B</sup> не означает водород,  
 R<sup>3</sup> означает водород,  
 R<sup>4</sup> означает водород, фтор или метил,  
 R<sup>5</sup> означает водород,  
 а также фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I).  
 6. Соединение формулы (I) по п.1 с систематическим названием (5RS,7RS)-2-[(6-хлорпиридин-3-

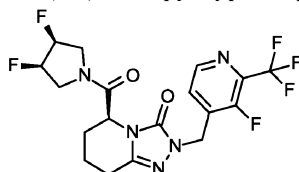
ил)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторопирролидин-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (энантиомер 1) структурной формулы



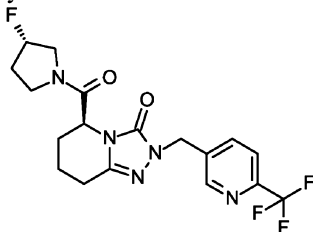
7. Соединение формулы (I) по п.1 с систематическим названием (5S,7R)-5-{[(3S)-3-фторопирролидин-1-ил]карбонил}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (изомер 1) структурной формулы



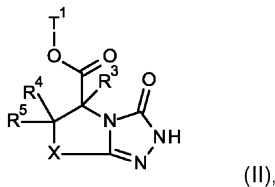
8. Соединение формулы (I) по п.1 с систематическим названием (5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторопирролидин-1-ил]карбонил}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он структурной формулы



9. Соединение формулы (I) по п.1 с систематическим названием (5S)-5-{[(3S)-3-фторопирролидин-1-ил]карбонил}-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он структурной формулы

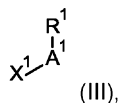


10. Способ получения соединения, как определено в пп.1-5, отличающийся тем, что [A] соединение формулы (II)



в которой  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и X соответственно имеют указанные в п.1 значения и  $T^1$  означает  $(C_1-C_4)$ алкил или бензил,

в инертном растворителе в присутствии подходящего основания подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)



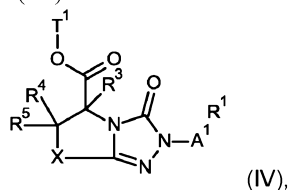
в которой  $A^1$  означает  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $\#^5-CH_2CH(CH_3)-^{***}$ ,  $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-^{***}$ ,  $\#^5-CH_2CHF-^{***}$  или  $\#^5-CH_2CF_2-^{***}$ ,

причем  $\#^5$  обозначает связь с  $X^1$ ,

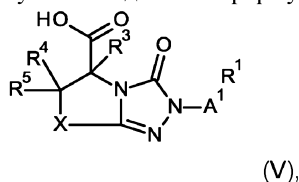
причем  $^{***}$  обозначает связь с  $R^1$ -группой,

$R^1$  имеет указанные в п.1 значения и

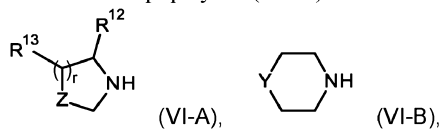
$X^1$  означает подходящую уходящую группу,  
с получением соединения формулы (IV)



в которой  $A^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X$  и  $T^1$  соответственно имеют указанные в п. 1 значения,  
которое затем посредством удаления группы " $T^1$ " в инертном растворителе в присутствии подходящего основания или кислоты преобразуют в соединение формулы (V)



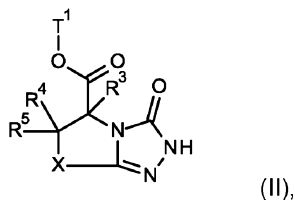
в которой  $A^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X$  соответственно имеют указанные в п. 1 значения,  
и которое затем в инертном растворителе в условиях связывания амидов подвергают взаимодействию с амином формулы (VI-A) или с амином формулы (VI-B)



в которой  $Y$ ,  $Z$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  соответственно имеют указанные в п. 1 значения,  
и получают соединение формулы (I).

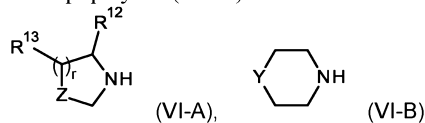
11. Способ по п. 10, в котором используют подходящую уходящую группу, выбранную из группы, включающей хлор, бром, йод, мезилат {(метилсульфонил)окси}, трифлат {(трифторметил)сульфонил]окси}, нафлат {[нафта-бутил)сульфонил]окси}, нозилат {[4-нитро-фенил)сульфонил]окси} и тозилат {[4-метилфенил)сульфонил]окси}.

12. Способ получения соединения, как определено в пп. 1-5, отличающийся тем, что  
[B] соединение формулы (II)

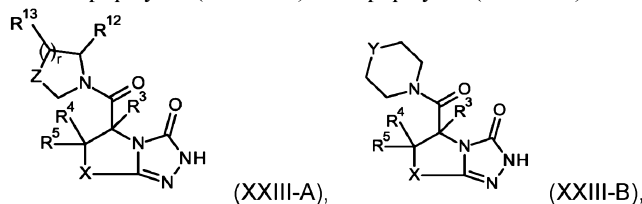


в которой  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X$  соответственно имеют указанные в п. 1 значения и  
 $T^1$  означает  $(C_1-C_4)$ алкил или бензил,

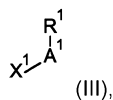
в инертном растворителе в присутствии подходящего основания подвергают взаимодействию с амином формулы (VI-A) или с амином формулы (VI-B)



в которой  $Y$ ,  $Z$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  соответственно имеют указанные в п. 1 значения,  
с получением соединения формулы (XXIII-A) или формулы (XXIII-B) соответственно,



в которой  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  соответственно имеют указанные в п. 1 значения,  
которое в инертном растворителе в присутствии подходящего основания подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)





в которой  $A^1$  означает  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\#^5-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-^{***}$ ,  $\#^5-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-^{***}$ ,  $\#^5-\text{CH}_2\text{CHF}-^{***}$  или  $\#^5-\text{CH}_2\text{CF}_2-^{***}$ ,

причем  $\#^5$  обозначает связь с  $X^1$ ,

причем  $^{***}$  обозначает связь с  $R^1$ -группой,

$R^1$  имеет указанные в п. 1 значения, и

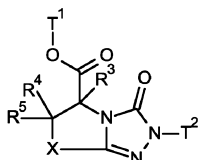
$X^1$  означает подходящую уходящую группу,

и получают соединения формулы (I).

13. Способ по п. 12, в котором используют подходящую уходящую группу, выбранную из группы, включающей хлор, бром, йод, мезилат {(метилсульфонил)окси}, трифлат {(трифторметил)сульфонил}окси, нонафлат {[нонафтор-бутил)сульфонил]окси}, нозилат {[4-нитро-фенил)сульфонил]окси} и тозилат {[4-метилфенил)сульфонил]окси}.

14. Способ получения соединения, как определено в пп. 1-5, отличающийся тем, что

[C] соединение формулы (VII)



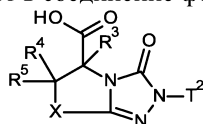
(VII),

в которой  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $X$  соответственно имеют указанные в п. 1 значения и

$T^1$  означает  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил или бензил,

$T^2$  означает 4-метоксибензил, бензил, аллил,  $\beta$ -(триметилсилил)этоксиметил (SEM), метоксиметил (MOM) или бензилоксиметил,

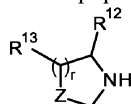
посредством гидролиза сложноэфирной группы в инертном растворителе в присутствии подходящего основания или кислоты преобразуют в соединение формулы (VIII)



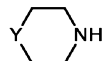
(VIII),

в которой  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $T^2$  и  $X$  соответственно имеют указанные в п. 1 значения,

которое затем в инертном растворителе в условиях связывания амидов подвергают взаимодействию с амином формулы (VI-A) или амином формулы (VI-B)

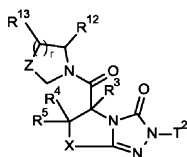


(VI-A),

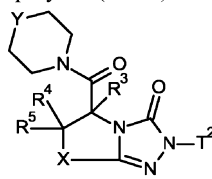


(VI-B),

в которой  $Z$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  соответственно имеют указанные в п. 1 значения, с получением соединения формулы (IX-A) или формулы (IX-B)



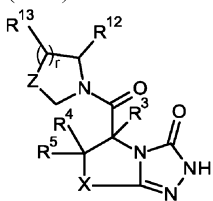
(IX-A),



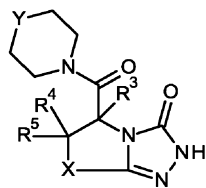
(IX-B),

в которой  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $T^2$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  соответственно имеют указанные в п. 1 значения,

защитную группу " $T^2$ " удаляют в инертном растворителе в присутствии подходящего основания или кислоты или в присутствии подходящего палладиевого катализатора, и получаемое соединение формулы (X-A) или формулы (X-B)



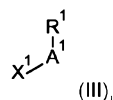
(X-A),



(X-B),

в которой  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  соответственно имеют указанные в п. 1 значения,

в инертном растворителе в присутствии подходящего основания подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)



в которой  $\text{A}^1$  означает  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\#^5-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ \*\*\*,  $\#^5-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ \*\*\*,  $\#^5-\text{CH}_2\text{CHF}-$ \*\*\* или  $\#^5-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ \*\*\*,

причем  $\#^5$  обозначает связь с  $\text{X}^1$ ,

причем \*\*\* обозначает связь с  $\text{R}^1$ -группой,

$\text{R}^1$  имеет указанные в п.1 значения, и

$\text{X}^1$  означает подходящую уходящую группу,

и получают соединение формулы (I).

15. Способ по п.14, в котором используют подходящую уходящую группу, выбранную из группы, включающей хлор, бром, йод, мезилат {(метилсульфонил)окси}, трифлат {[трифторметил)сульфонил]окси}, нафлат {[нонафтор-бутил)сульфонил]окси}, нозилат {[4-нитрофенил)сульфонил]окси} и тозилат {[4-метилфенил)сульфонил]окси}.

16. Способ по одному из пп.10-15, в котором дополнительно отщепляют имеющиеся защитные группы в соответствии с методами, известными специалисту.

17. Способ по одному из пп.10-15, в котором дополнительно преобразуют получаемое соединение формулы (I) с подходящими (i) растворителями и/или (ii) кислотами или основаниями в его фармацевтически приемлемую соль.

18. Применение соединения, как определено в одном из пп.1-9, для лечения и/или профилактики заболеваний, выбранных из группы, включающей воспалительные заболевания легких, идиопатический фиброз легких (ИФЛ), синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ), атеросклероз, миокардит, воспалительные заболевания кожи, офтальмологические заболевания и воспалительные заболевания внутренних органов.

19. Применение по п.18, отличающееся тем, что воспалительные заболевания легких выбраны из хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких, хронического бронхита, бронхоэктазии, легочной гипертензии при ХОБЛ (ЛГ-ХОБЛ), острого обострения при ХОБЛ, кистозного фиброза (муковисцидоза) и астмы.

20. Применение соединения формулы (I), как определено в пп.1-9, для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний легких, идиопатического фиброза легких (ИФЛ), синдрома облитерирующего бронхиолита (СОБ), атеросклероза, миокардита, воспалительных заболеваний кожи, офтальмологических заболеваний и воспалительных заболеваний внутренних органов.

21. Применение по п.20, отличающееся тем, что воспалительные заболевания легких выбраны из хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких, хронического бронхита, бронхоэктазии, легочной гипертензии при ХОБЛ (ЛГ-ХОБЛ), острого обострения при ХОБЛ, кистозного фиброза (муковисцидоза) и астмы.

22. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп.1-9, в комбинации с одним или более инертных, нетоксичных, фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

23. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в пп.1-9, в комбинации с одним или более активных веществ, выбранных из группы ингибиторов PDE 5, активаторов sGC, стимуляторов sGC, аналогов простациклина, агонистов IP-рецепторов, антагонистов эндотелина, соединений, ингибирующих каскад сигнальной трансдукции, и пирфенидона.

24. Лекарственное средство по п.22 или 23 для лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний легких, преимущественно хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких, хронического бронхита, бронхоэктазии, легочной гипертензии при ХОБЛ (ЛГ-ХОБЛ), острого обострения при ХОБЛ, кистозного фиброза (муковисцидоза, CF), астмы, идиопатического фиброза легких (ИФЛ), синдрома облитерирующего бронхиолита (СОБ), атеросклероза, миокардита, воспалительных заболеваний кожи, офтальмологических заболеваний и воспалительных заболеваний внутренних органов.

25. Способ лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний легких, идиопатического фиброза легких (ИФЛ), синдрома облитерирующего бронхиолита (СОБ), атеросклероза, миокардита, воспалительных заболеваний кожи, офтальмологических заболеваний и воспалительных заболеваний внутренних органов у людей и животных путем применения эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I), как определено в пп.1-9.

26. Способ лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний легких, идиопатического фиброза легких (ИФЛ), синдрома облитерирующего бронхиолита (СОБ), атеросклероза, миокардита, воспалительных заболеваний кожи, офтальмологических заболеваний и воспалительных заболеваний внутренних органов у людей и животных путем применения эффективного количества лекарственного средства, как определено в одном из пп.22-24.

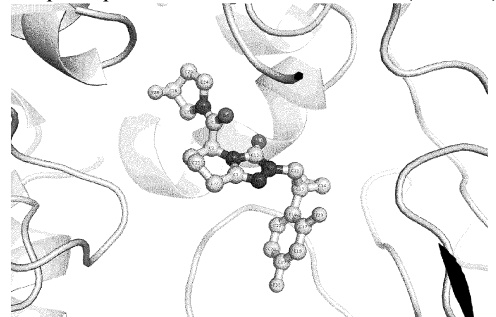
27. Способ по п.25 или 26, отличающийся тем, что воспалительные заболевания легких выбраны из хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы лёгких, хронического бронхита, бронхоэктазии, легочной гипертензии при ХОБЛ (ЛГ-ХОБЛ), острого обострения при ХОБЛ, кистозного фиброза (муковисцидоза) и астмы.

Пример 237 в комплексе с PREP (свиньи)



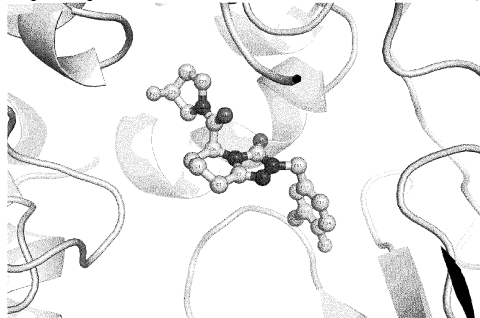
Фиг. 1

Пример 358 в комплексе с PREP (свиньи)



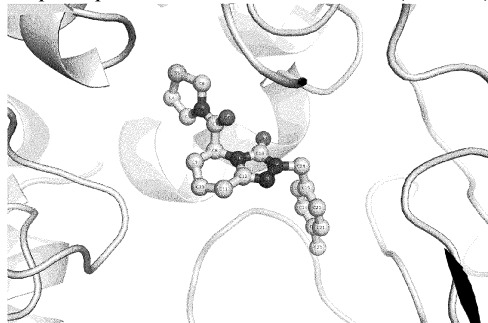
Фиг. 2

Пример 454 в комплексе с PREP (свиньи)



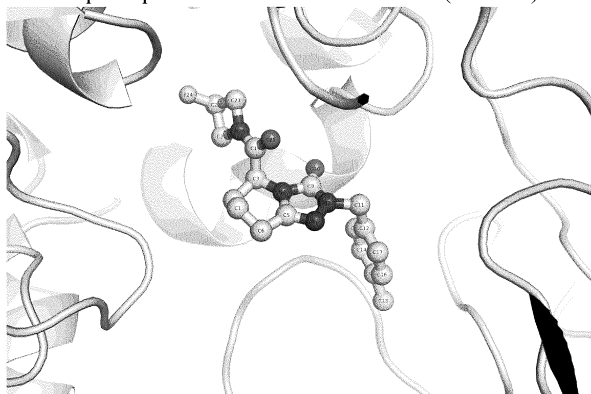
Фиг. 3

Пример 108 в комплексе с PREP (свиньи)



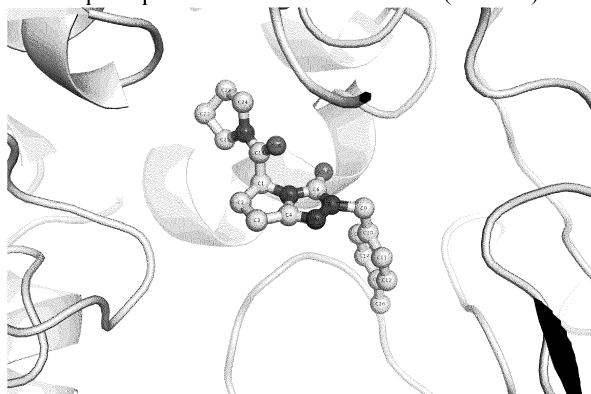
Фиг. 4

Пример 113 в комплексе с PREP (свиньи)



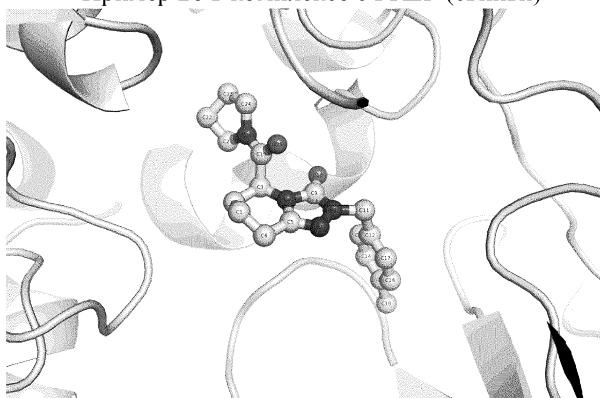
Фиг. 5

Пример 157 в комплексе с PREP (свиньи)



Фиг. 6

Пример 26 в комплексе с PREP (свиньи)



Фиг. 7

