

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039808

(13) B1

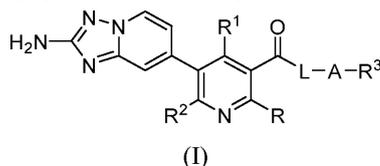
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|--|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.16</p> <p>(21) Номер заявки
201991915</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2018.02.12</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)</p> |
|--|--|

(54) АМИНОТРИАЗОЛОПИРИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ

- | | |
|---|---|
| <p>(31) 62/458,144</p> <p>(32) 2017.02.13</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2019.12.30</p> <p>(86) PCT/US2018/017755</p> <p>(87) WO 2018/148626 2018.08.16</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Гоу Цзюньцин, Харт Эми С., Макор
Джон Е., Мертцман Майкл Е., Питтс
Уильям Дж., Спергель Стивен Х.,
Уоттерсон Скотт Хантер (US),
Андаппан Муругайя Суббайя
Муругайя (IN), Чэнь Цзе, Дзирба
Кэролин Дайан, Луо Гуаньлинь, Ши
Цзяньлянь, Сит Син-Юэн (US)</p> <p>(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2010007100
WO-A1-2016027253
PHILIP A. HARRIS ET AL.: "Discovery
of Small Molecule RIP1 Kinase Inhibitors for
the Treatment of Pathologies Associated with
Necroptosis", ACS MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS, vol. 4, no. 12, 12 December 2013
(2013-12-12), pages 1238-1243, XP055123759,
ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml400382p, the
whole document</p> |
|---|---|

- (57) Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



B1

039808

039808

B1

Ссылка на связанные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет перед предварительной заявкой на патент USSN 62/458144, поданной 13 февраля 2017 года, тем самым включенной в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют взаимодействующие с рецепторами протеинкиназы, и способы их получения и применения. В частности, настоящее изобретение относится к аминотриазолопиридинам в качестве ингибиторов взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы 1 (RIPK1).

Предшествующий уровень техники изобретения

Апоптоз и некроз представляют собой два различных механизма клеточной смерти. Апоптоз представляет собой строго регулируемый процесс, включающий семейство каспаз цистеинпротеаз и характеризуется уменьшением размера клетки, конденсацией хроматина и деградацией ДНК. В отличие от этого, некроз ассоциируется с набуханием клетки и органелл и разрывом плазматической мембраны, следствием чего является высвобождение внутриклеточного содержимого и вторичное воспаление (Kroemer et al., (2009) *Cell Death Differ* 16:3-11). Некроз считался пассивной, нерегулируемой формой клеточной смерти; однако полученные в последнее время факты свидетельствуют о том, что в некоторой степени некроз может быть индуцирован с помощью регулируемых путей передачи сигнала, таких как таковые, опосредованные взаимодействующими с рецепторами протеинкиназами (RIPK), особенно в условиях, когда каспазы ингибируют или не могут быть эффективно активированы (Golstein P. & Kroemer G. (2007) *Trends Biochem. Sci.* 32:37-43; Festjens et al. (2006) *Biochim. Biophys. Acta* 1757:1371-1387). Известно, что стимуляция Fas и рецепторов доменов смерти (DR) семейства TNFR опосредует апоптоз в большинстве типов клеток посредством активации внешнего пути с участием каспаз. Помимо этого, в определенных клетках, характеризующихся недостаточностью каспазы-8, или обработанных ингибитором всех каспаз Z-VAD, стимуляция рецепторов доменов смерти (DR) вызывает зависимую от взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы 1 (RIPK1) запрограммированную некротическую клеточную смерть вместо апоптоза (Holler et al. (2000) *Nat. Immunol.* 1:489-495; Degterev et al. (2008) *Nat. Chem. Biol.* 4:313-321). Этот новый механизм клеточной смерти называется "программируемый некроз" или "некроптоз" (Degterev et al., (2005) *Nat Chem Biol* 1:112-119).

Некроптоз может быть активирован рядом механизмов, в том числе активацией рецепторов TNF, вовлечением Toll-подобных рецепторов, генотоксическим стрессом и вирусной инфекцией. В результате действия различных раздражителей сигнальный путь, который приводит к некроптозу, зависит от киназной активности RIPK1 и RIPK3. (He et al., (2009) *Cell* 137:1100-1111; Cho et al., (2009) *Cell* 137:1112-1123; Zhang et al., (2009) *Science* 325:332-336).

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

Эффективный селективный низкомолекулярный ингибитор активности RIPK1 будет блокировать зависимую от RIPK1 провоспалительную передачу сигнала и, тем самым, обеспечивать терапевтическую пользу при воспалительных заболеваниях, характеризующихся повышенной и/или разрегулированной киназной активностью RIPK1.

Краткое описание изобретения

В изобретении предусмотрены новые аминотриазолопиридины, в том числе их стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, соли или сольваты, которые пригодны в качестве ингибиторов RIPK1.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы и посредники для получения соединений по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, соли или сольваты.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в лечении и/или профилактике патологических состояний, ассоциированных с aberrантной активностью RIPK1.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в терапии.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для получения лекарственного препарата для лечения и/или профилактики патологического состояния, ассоциированного с aberrантной

активностью RIPK1.

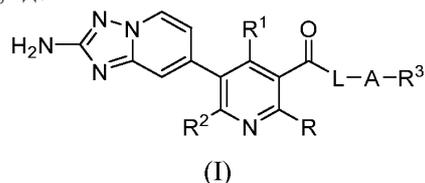
В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение направлено на способ лечения заболеваний, опосредованных, по меньшей мере, отчасти RIPK1, в том числе воспалительных заболеваний, ишемии, нейродегенерации и болезни Гоше, при этом способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, описанного выше.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в отдельности, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до двух, другими средствами.

Эти и другие характеристики настоящего изобретения будут изложены в расширенной форме по мере продолжения раскрытия.

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Согласно одному аспекту изобретение относится, *inter alia*, к соединению формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, где



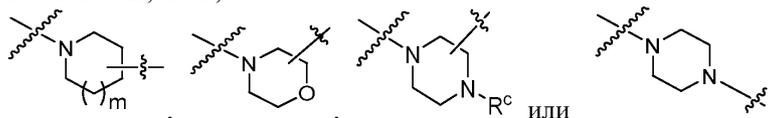
R^1 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} дейтероалкил или галоген;

R^2 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} дейтероалкил, C_{1-4} дейтероалкокси, галоген или NH_2 ;

R представляет собой H, Cl, F, Br, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} дейтероалкил, C_{1-4} дейтероалкокси, циклопропил или $N(R^a)_2$;

R^a представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} дейтероалкил или C_{3-6} циклоалкил;

L представляет собой -NH-, -NR^b,



R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} дейтероалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^c представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

A представляет собой связь, представляет собой -S-, C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-6} дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-6} галогеналкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-6} алкил-O-, C_{1-6} дейтероалкил-O-, C_{1-6} галогеналкил-O-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-, C_{1-3} алкил- C_{3-6} циклоалкил- или C_{1-3} алкилкарбонил;

R^3 представляет собой C_{6-10} арил, $CH(арил)_2$, где любая из арильных групп замещена 0-3 R^4 ;

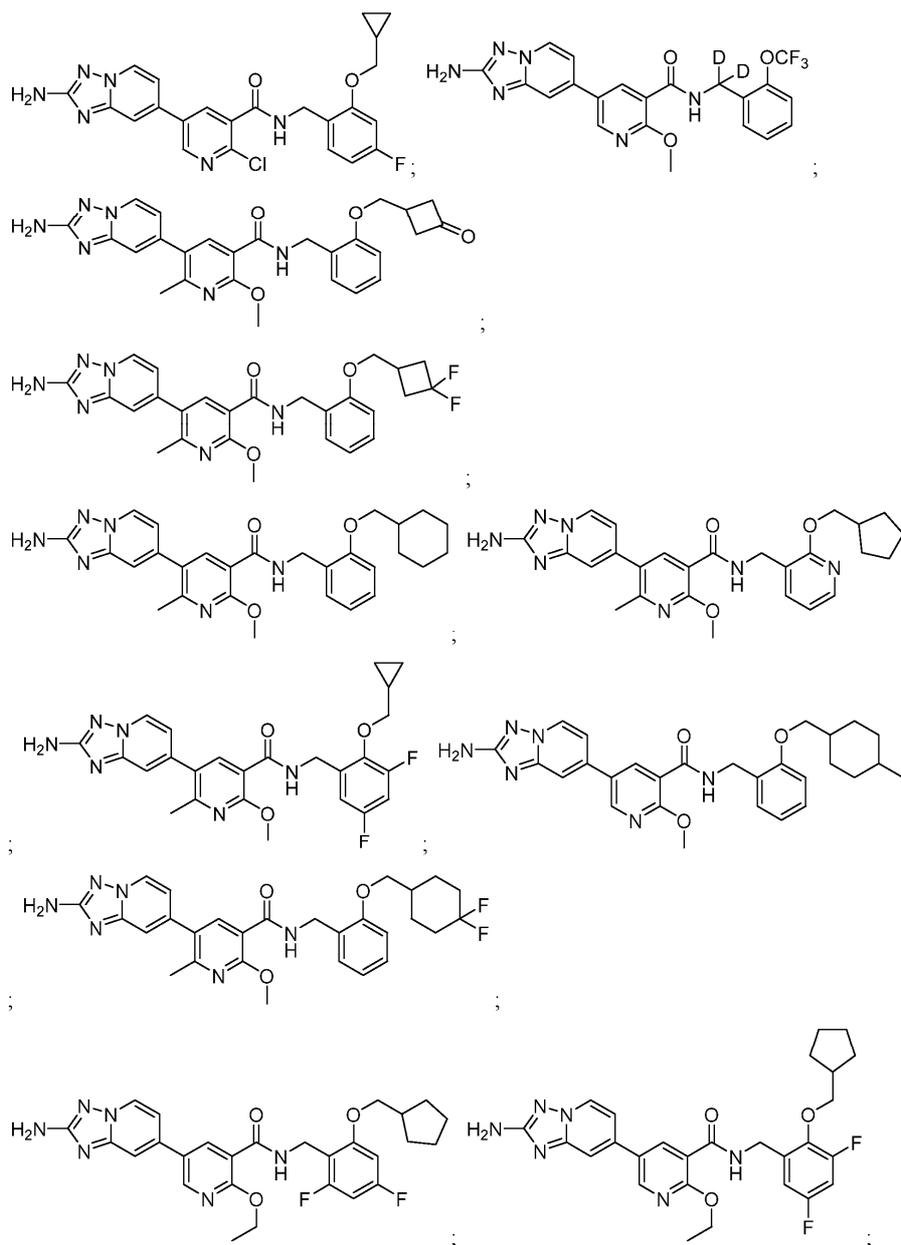
R^4 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, $C_{1-6}(C_{1-6}$ алкокси)алкил, $C_{1-6}(C_{6-10}$ арил)алкил, C_{1-6} алкокси, $C_{1-6}(C_{3-7}$ циклоалкил)алкокси, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} дейтероалкокси, $C_{1-6}(C_{3-7}$ циклоалкил)дейтероалкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкокси, C_{3-7} циклоалкил, C_{6-10} арил, C_{6-10} арилокси, -S- C_{1-6} алкил, -S- C_{1-6} галогеналкил, -S- C_{6-10} арил, -SO₂- C_{1-6} алкил, -SO₂- C_{6-10} арил или O-C(O)-N(R^a)₂, где каждый арил замещен 0-2 R^5 ;

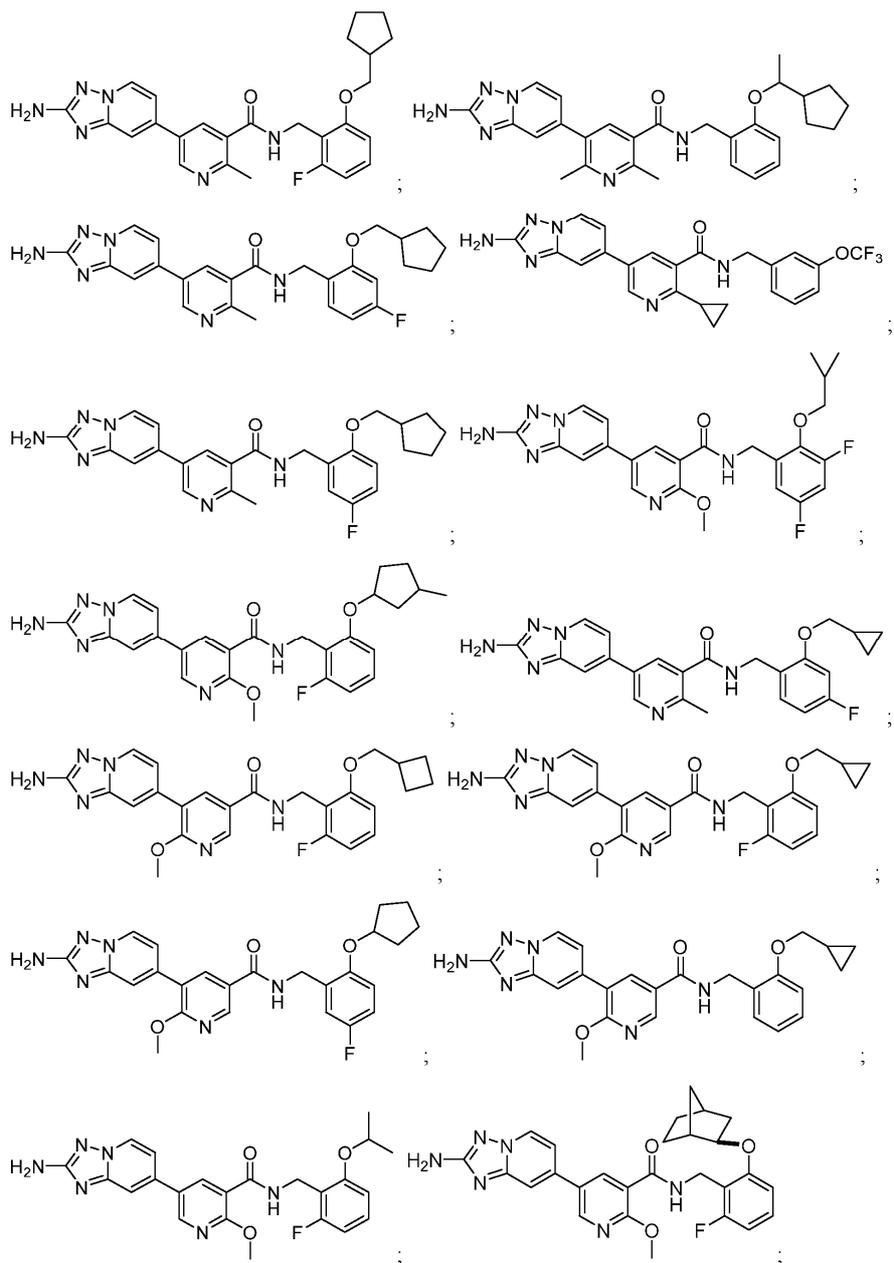
R^5 в каждом случае независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, =O, C_{1-4} гидроксиалкил;

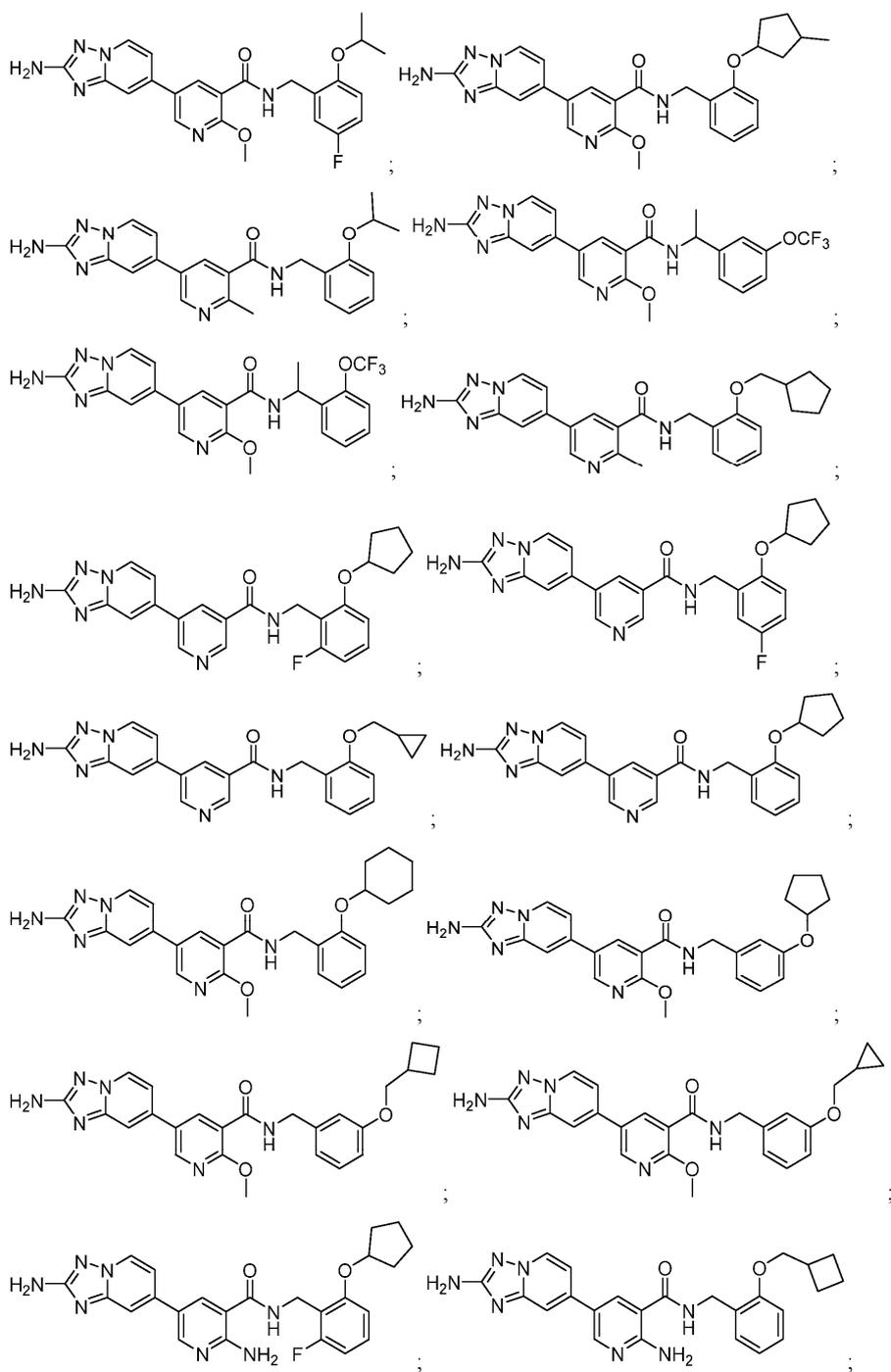
n представляет собой 1-3; и

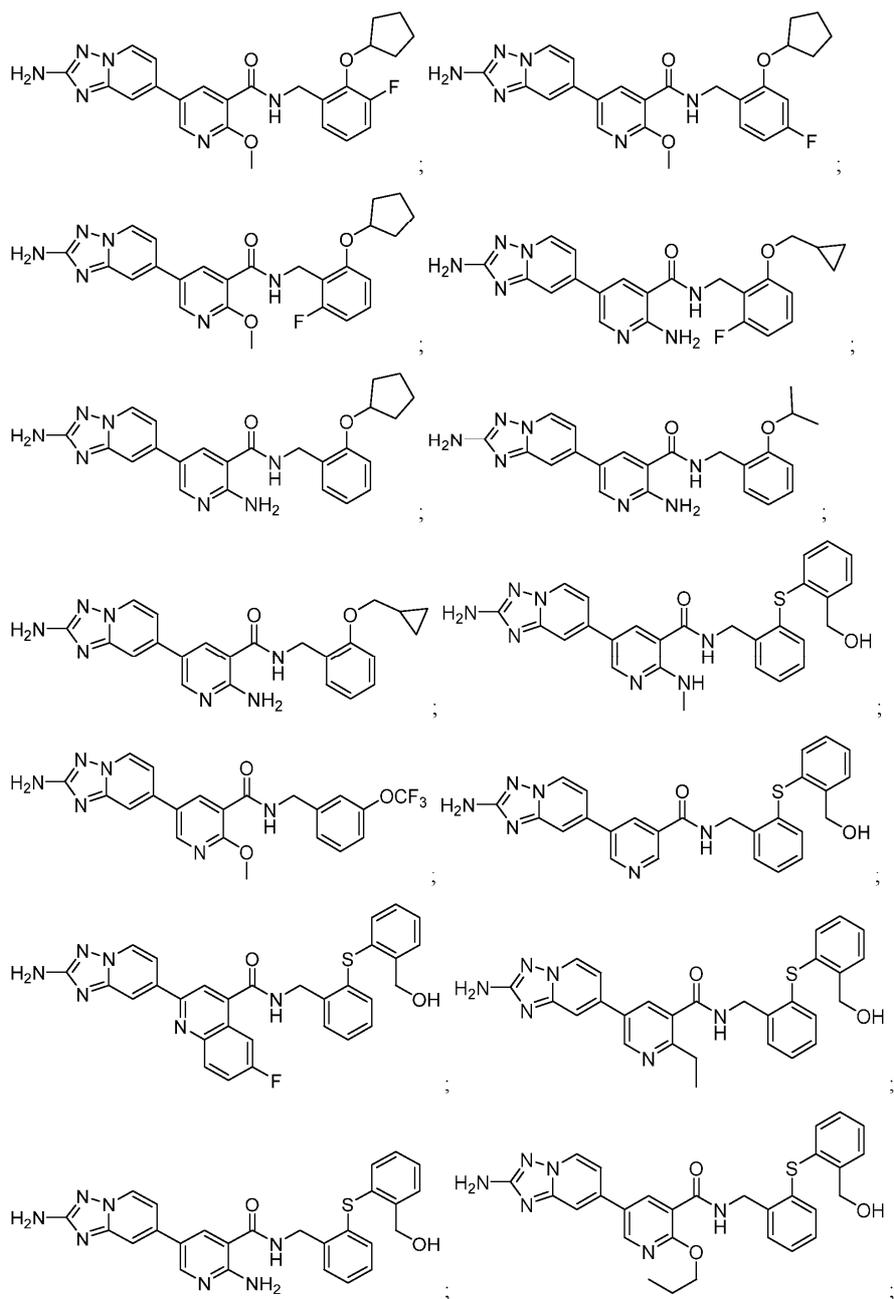
m представляет собой 0 или 1.

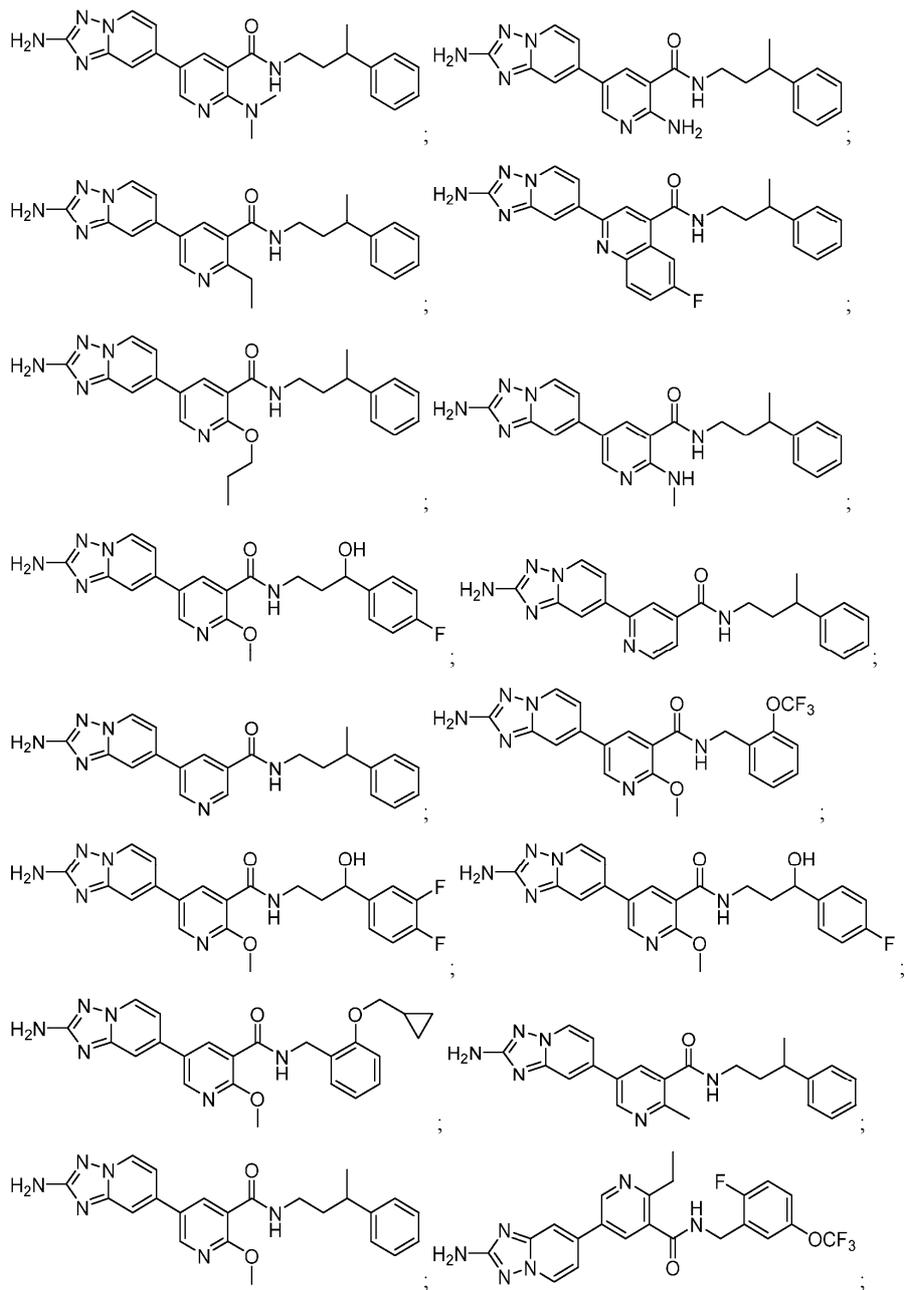
Другой вариант осуществления относится к соединению, выбранному из

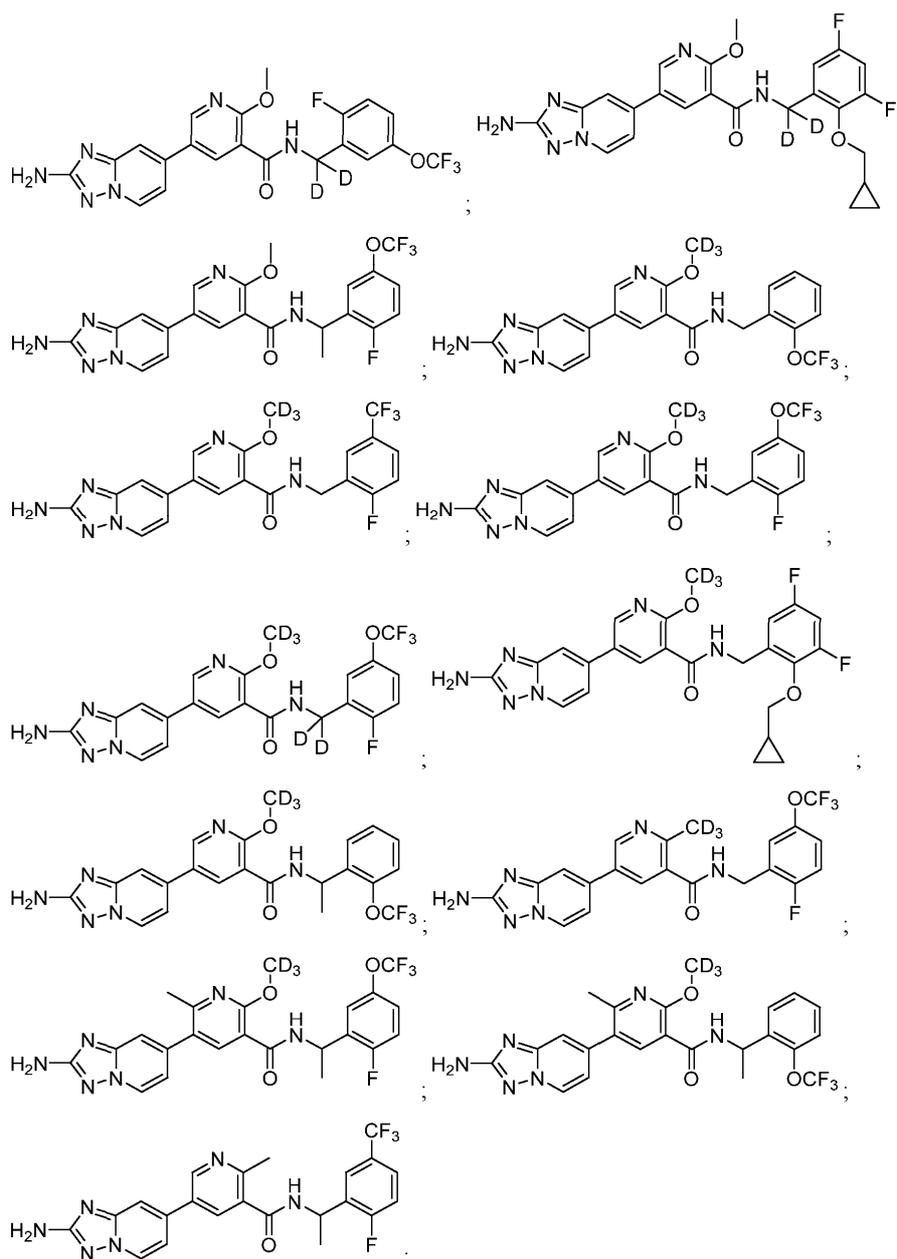












5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-[(1S,2R)-2-фенилциклопропил]пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(4-фенилбутан-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(3-фенилпропил)пиридин-3-карбоксамид;

2-{{(5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-ил)формаидо}метил}-5-фторфенил-N,N-диметилкарбамат;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-{{2-(пропан-2-сульфонил)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{[1,1'-бифенил]-2-ил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(4-фторфенокси)фенил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(2-метил-3-фенилпропил)пиридин-3-карбоксамид;

7-{5-[(3S)-3-[(3-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-фтор-5-(трифторметил)фенил}метил}-2-

карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(2-хлор-6-феноксифенил)метил]-2-метокси-
пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-[(1R)-1-(2-метоксифенил)этил]пири-
дин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-ме-
токсипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-[(2-феноксифенил)метил]пиридин-3-
карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил]-2-
метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]метил]-2-
метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-метил-N-[[3-(трифторметокси)фе-
нил]метил]пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-[[3,5-дифтор-2-(пропан-2-илокси)фе-
нил]метил]пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-[[3-(циклопропилметокси)фенил]ме-
тил]пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-[[2-(оксолан-3-илокси)фенил]метил]пи-
ридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-[[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]ме-
тил]пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-[[3-(трифторметокси)фенил]метил]пи-
ридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-[[2-(трифторметокси)фенил]метил]пи-
ридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-[[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]ме-
тил]пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-[[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](дей-
теро)метил]пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-2,6-диметилпи-
ридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(2-гидрокси-3-фенилпропил)-2,6-диметилпири-
дин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2,6-диметил-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбок-
самид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2,6-диметил-N-[[2-[[3-(трифторметокси)фе-
нил]этил]пиридин-3-карбоксамид];

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[[3-(циклопропилметокси)фенил]метил]-2,6-ди-
метилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[[2-(циклопентилметокси)-4,6-дифторфенил]ме-
тил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2,6-
диметилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2,6-
диметилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[[2-(циклопентилметокси)-6-фторфенил]метил]-
2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил]-2,6
Диметилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]ме-
тил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[[2-(циклопропилметокси)фенил]метил]-2,6-
диметилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[[2-(циклопентилметокси)фенил]метил]-2,6-
диметилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[[2-(циклопентилметокси)-3,5-дифторфенил]ме-
тил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2,6-диметил-N-[[3-(трифторметокси)фенил]ме-
тил]пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)фенил]метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)-5-фторфенил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-{[2-((2,2,2-трифторэтил)сульфанил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-{[2-(пропан-2-илсульфанил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)фенил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклобутилметокси)фенил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-{[2-(2-феноксифенил)этил]пиридин-3-карбоксамид}

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-{[2-(2-(гидроксиметил)бензолсульфонил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(дифторметокси)фенил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[(1S,2S)-2-[(4-бром-2-фторфенокси)метил]циклопропил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-{[1-(2-фторфенил)циклопропил]метил}пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-{[2-(2-(гидроксиметил)фенил)сульфанил]фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-{[2-(феноксифенил)метил]пиридин-3-карбоксамид};

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси-d2)-3,5-дифторбензил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси-d2)-3,5-дифторбензил)-2-(метокси-N3)никотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)метил-d2)-2-(метокси-d3)никотинамид;

(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(метокси-d3)никотинамид;

(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d3)-2,6-диметилникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси-d2)-3,5-дифторбензил)-2,6-диметилникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)метил-d2)-2,6-диметил;

(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил-2,2,2-d3)-2,6-диметилникотинамид;

5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-(циклопропилметокси)-2-фторбензил)-2,6-диметилникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-2,6-диметилникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-2,6-диметилникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметил-N-(3-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)никотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметил-N-(2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)никотинамид;

метилникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-(3-(2,2,2-трифторэтоксид)бензил)никотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-((3-(трифторметил)фенил)метил-d2)никотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-метоксибензил)-2-метокси-6-метилникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(6-(циклопропилметокси)-2,3-дифторбензил)-2-метоксиникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксид)бензил)-2-метоксиникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-изобутоксидбензил)-2-метоксиникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-изобутоксидбензил)-2-метоксиникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)бензил)-2-метоксиникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(2-(2,2,2-трифторэтоксид)бензил)никотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-циклопропокси-3,5-дифторбензил)-2-метоксиникотинамид;

(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d3)-2-метоксиникотинамид;

(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d3)никотинамид;

(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил-2,2,2-d3)-2-метоксиникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(изопропоксиметил)бензил)-2-метоксиникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)метил-d2)-2-метоксиникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид;

(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метокси-N-(метил-d3)никотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)никотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(5-фтор-2-(трифторметокси)бензил)никотинамид;

(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)никотинамид;

(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)никотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2-(трифторметокси)бензил)никотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)никотинамид;

5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метилникотинамид;

(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-(фенилтио)пиперидин-1-ил)метанон;

(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(2-фенилморфолино)метанон;

трет-бутил(3-(5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)циклогексил)карбамат;

1-(1-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиноил)пиперидин-3-ил)-2-фе-

нилэтан-1-он;

(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(2-бензилморфолино)метанон; а также

(R)-((((5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиноил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)окси)метил-3-метокси-4-(фосфоноокси)бензоат.

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

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения заболеваний, связанных с модуляцией киназы, включая модуляцию взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы, такой как RIPK1, которые включают в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

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

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

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения заболевания, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом заболевание выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (RA), NASH и сердечной недостаточности.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения патологического состояния, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом патологическое состояние выбирают из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (RA) и сердечной недостаточности.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения патологического состояния, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом патологическое состояние выбирают из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита и псориаза.

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

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

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

Согласно другому варианту осуществления соединения формулы (I) выбраны из иллюстративных примеров или комбинаций иллюстративных примеров или других вариантов осуществления по настоящему изобретению.

Согласно другому варианту осуществления IC_{50} значение в соединениях формулы (I), (II) или (III) в анализах RIPK1, описанных ниже, составляет > 200 нМ.

Согласно другому варианту осуществления IC_{50} значение в соединениях формулы (I), (II) или (III) в анализах RIPK1, описанных ниже, составляет < 200 нМ.

Согласно другому варианту осуществления IC_{50} значение в соединениях формулы (I), (II) или (III) в анализах RIPK1, описанных ниже, составляет < 20 нМ.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или основных свойств. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов и/или вариантов осуществления по настоящему изобретению, отмеченные в описании. Является понятным, что любой и все варианты осуществления по настоящему изобретению могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также является понятным, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является своим собственным независимым вариантом осуществления. Более того, подразумевается, что любой элемент варианта осуществления объединен с любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществе-

ствления.

Далее представлены определения терминов, используемых в настоящем описании и приложенной формуле изобретения. Начальное определение, предусмотренное для группы или термина в настоящем описании, относится к такой группе или термину по всему описанию и формуле изобретения отдельно или как часть другой группы, если не отмечено иное.

Если любая переменная (например, R^3) встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если группа показана как замещенная 0-2 R^3 , тогда указанная группа может быть необязательно замещенной до двух R^3 группами и R^3 в каждом случае независимо выбрана из определения R^3 . Также, комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

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

В случаях, если соединения по настоящему изобретению содержат атомы азота (например, амины), они могут быть превращены в N-оксиды при помощи обработки окислителем (например, мСРВА и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, полагают, что все представленные и заявленные атомы азота охватывают как представленный азот, так и его N-оксидное ($N \rightarrow O$) производное.

В соответствии со стандартным обозначением в области техники ξ использовали в структурных формулах настоящего описания для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или основанию структуры.

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

Термин "необязательно замещенный" по отношению к конкретному фрагменту соединения формулы (I), (II) или (III) (например, необязательно замещенная гетероарильная группа) относится к фрагменту, содержащему 0, 1, 2 или более заместителей. Например, "необязательно замещенный алкил" охватывает как "алкил", так и "замещенный алкил", как определено ниже. По отношению к любой группе, содержащей один или несколько заместителей, специалисту настоящей области техники будет понятно, что не предусмотрено, что такие группы вводят любое замещение или варианты замещения, которые стерически невозможны, синтетически не осуществимы и/или по своей природе нестабильны.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "алкил" или "алкилен" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью с конкретным числом атомов углерода. Например, подразумевается, что " C_{1-10} алкил" (или алкилен) включает в себя C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 и C_{10} алкильные группы. Кроме того, например, " C_1 - C_6 -алкил" обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными, таким образом один или несколько их атомов водорода заменены другой химической группой. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил) и т.п.

При использовании термина "алкил" вместе с другой группой, например, как в "арилалкиле", такое соединение определяет более конкретно по меньшей мере один из заместителей, который будет содержать замещенный алкил. Например, "арилалкил" относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где по меньшей мере одним из заместителей является арил, такой как бензил. Таким образом, термин арил($C_{0,4}$)алкил включает в себя замещенный низший алкил, содержащий по меньшей мере один арильный заместитель и также включает в себя арил, непосредственно связанный с другой группой, т.е., арил(C_0)алкил. Термин "гетероарилалкил" относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где по меньшей мере один из заместителей представляет собой гетероарил.

Подразумевается, что "алкенил" или "алкенилен" включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации и содержащие одну или несколько двойных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что " $C_{2,6}$ алкенил" (или алкенилен) включает в себя C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкенильные группы. Примеры алкенила включают в себя без ограничения этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил, 4-метил-3-пентенил и т.п.

Подразумевается, что "алкинил" или "алкинилен" включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации и содержащие одну или несколько тройных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается

ся, что "C₂₋₆алкинил" (или алкинилен) включает в себя C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильные группы, такие как этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил и т.п.

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

Термин "алкокси" относится к атому кислорода, замещенному алкилом или замещенным алкилом, как определено выше. Например, термин "алкокси" включает в себя группу -O-C₁₋₆алкил, такую как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси и т.п. "Низший алкокси" относится к алкоксигруппам, содержащим от одного до четырех атомов углерода.

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

Используемый в настоящем описании термин "замещенный" означает, что любой

один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменен выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышена. Если заместителем является оксо или кето (т.е., =O), тогда 2 атома водорода на атоме заменены. Кетонные заместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Если не отмечено иное, заместители названы относительно основной структуры. Например, является понятным, что если (циклоалкил)алкил указан как возможный заместитель, точкой присоединения такого заместителя к основной структуре является алкильная часть. Используемые в настоящем описании кольцевые двойные связи означают двойные связи, которые образованы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям или применимым для синтеза промежуточным соединениям. Под стабильным соединением или стабильной структурой подразумевается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и последующего включения в состав эффективного терапевтического средства. Предпочтительно, если указанные в настоящем изобретении соединения не содержат N-галогеновую, S(O)₂H или S(O)H группу.

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

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

Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Подразумевается, что C₃₋₇циклоалкил включает в себя C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и т.п., которые необязательно могут быть замещены при любом из доступных атомов кольца (колец).

Термины "гетероциклоалкил", "гетероцикло", "гетероциклический" или "гетероцикл" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к замещенным и незамещенным 3-7-членным моноциклическим группам, 7-11-членным бициклическим группам и 10-15-членным трициклическим группам, где по меньшей мере одно из колец содержит по меньшей мере один гетероатом (O, S или N), указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N. Каждое кольцо такой группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом

кольце четыре или менее, и, кроме того, при условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а атомы азота могут быть необязательно кватернизированы. Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Гетероциклогруппа может быть присоединена при любом доступном атоме азота или углерода. Термин "гетероцикл" включает в себя "гетероарильные" группы. Как позволяет валентность, если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо).

Приводимые в качестве примера моноциклические гетероциклические группы включают в себя азетидинил, пирролидинил, оксетанил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидил, 2-оксопиролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 1-пиридонил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотинил и т.п. Приводимые в качестве примера бициклические гетероциклогруппы включают в себя хинуклидинил.

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

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

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

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

Если не отмечено иное, если ссылка сделана на конкретно названный арил (например, фенил), циклоалкил (например, циклогексил), гетероцикло (например, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил) или гетероарил (например, тетразолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тиазолил и фурил), предусмотрено, что ссылка включает в себя кольца, содержащие от 0 до 3, предпочтительно от 0 до 2, заместителей, выбранных из перечисленных выше для арильных, циклоалкильных, гетероцикло и/или гетероарильных групп, соответствующим образом.

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

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

Термин "галогеналкокси" означает алкоксигруппу, содержащую один или несколько галогеновых заместителей. Например, "галогеналкокси" включает в себя OCF₃.

Термин "гетероатомы" включает в себя кислород, серу и азот.

Если термин "ненасыщенный" используется в настоящем описании по отношению к кольцу или группе, кольцо или группа могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными.

Специалисту настоящей области техники будет понятно, что при использовании обозначения "CO₂" подразумевается, что это относится к группе $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—O—}$.

По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом настоящей области техники с получением стабильных фрагментов и соединений, а также соединений, применимых как фармацевтически приемлемые соединения, и/или промежуточных соединений, применимых при получении фармацевтически приемлемых соединений.

Соединения формулы (I) могут существовать в свободной форме (без ионизации) или могут образовывать соли, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не отмечено иное, подразумевается, что ссылка на соединение по настоящему изобретению включает в себя ссылку на свободную форму и на его соли. Термин "соль(и)" означает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин "соль(и)" может включать в себя цвиттерионы (внутренние соли), например, если соединение формулы (I) содержит и основной фрагмент, такой как амин или пиридиновое или имидазольное кольцо, и кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота.

Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (т.е., не токсичные, физиологически приемлемые) соли, такие как, например, приемлемые соли металлов и аминовые соли, в которых катион значительно не влияет на токсичность или биологическую активность соли. Тем не менее, другие соли могут быть применимы, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы при получении, и, таким образом, рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с количеством кислоты или основания, например, эквивалентным количеством, в среде, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

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

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

Выражение "фармацевтически приемлемый" в настоящем описании используют по отношению к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения при контакте с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

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

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Обычно, такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством соответст-

вующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси этого; обычно, предпочтительной является неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей представлены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, раскрытие которого включено посредством ссылки.

Предусмотрены все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению, или в виде примеси, или в чистой, или в основном чистой форме. Сtereoизомеры могут включать в себя соединения, которые являются оптическими изомерами в результате содержания одного или нескольких хиральных атомов, а также соединения, которые являются оптическими изомерами в силу ограниченного вращения вокруг одной или нескольких связей (атропоизомеры). Определение соединений по настоящему изобретению охватывает все возможные стереоизомеры и их смеси. Оно наиболее особым образом охватывает рацемические формы и выделенные оптические изомеры, обладающие установленной активностью. Рацемические формы могут быть расщеплены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение методом хиральной колоночной хроматографии. Отельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов традиционными способами, такими как, например, солеобразование с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Предусмотрено, что настоящее изобретение включает в себя все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают в себя такие атомы, которые обладают одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены традиционными способами, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем изобретении, с применением подходящего изотопно меченого реагента вместо используемого в других случаях не меченого изотопом реагента.

Также предусмотрены пролекарства и сольваты соединений по настоящему изобретению. Термин "пролекарство" означает соединение, которое после введения субъекту подвергается химическому превращению при помощи метаболических или химических процессов с получением соединения формулы (I) и/или его соли и/или сольвата. Любое соединение, которое будет превращено *in vivo* с получением биологически активного агента (т.е., соединения формулы (I)), является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Например, амидные NH фрагменты могут быть замещены (фосфонокси)алкиленом, ((фосфонокси)алкилкарбонилокси)алкиленом, ((амино)алкилкарбонилокси)алкиленом, ((амино)циклоалкилкарбонилокси)алкиленом, (((фосфонокси)алкил)карбонилокси)алкил)оксикарбониллом, (((фосфонокси)циклоалкил)карбонилокси)алкил)оксикарбониллом; (((амино)алкил)карбонилокси)алкил)оксикарбониллом, (((амино)циклоалкил)карбонилокси)алкил)оксикарбониллом и замещенными (((фосфонокси)бензоил)алкил)оксикарбонильными заместителями. Кроме того, соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств будучи гидролизующимися в организме, с получением соединений формулы (I) *per se*. Такие пролекарства предпочтительно вводили перорально, поскольку гидролиз во многих случаях возникает преимущественно под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, если сложный эфир *per se* является активным, или в таких случаях, если гидролиз возникает в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы (I) включают в себя C_{1-6} -алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C_{1-6} -алканоилокси- C_{1-6} -алкил, например ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил, C_{1-6} -алкоксикарбонилокси- C_{1-6} -алкил, например метоксикарбониллоксиметил или этоксикарбониллоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области пенициллинов и цефалоспоринов. Такие сложные эфиры могут быть получены традиционными способами, известными из области техники.

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

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); и

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pp. 1-38 (1992), каждое включено посредством ссылки.

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

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько центров асимметрии. Если не отмечено иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы

соединений по настоящему изобретению включены в настоящее изобретение. Многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойные связи и т.п. также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Цис- и транс- геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Из области техники хорошо известно как получать оптически активные формы, например, расщеплением рацемических форм или синтезом из оптически активных исходных веществ. Все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры предусмотрены, если точно не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Все геометрические изомеры, таутомеры, атропоизомеры, гидраты, сольваты, полиморфы и изотопно меченые формы соединений, упомянутые в настоящем описании, и их смеси рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения. Способы сольватации обычно известны из области техники.

Применение.

Соединения по настоящему изобретению модулируют киназную активность, включая модуляцию RIPK1. Соответственно, соединения формулы (I) находят применение в лечении патологических состояний, ассоциированных с модулированием киназной активности и, в частности, селективным ингибированием активности RIPK1. В соответствии с другим вариантом осуществления соединения формулы (I) характеризуются предпочтительной селективностью по отношению к активности RIPK1, предпочтительно характеризуются селективностью от по меньшей мере 20 раз до свыше 1000 раз.

Используемые в документе термины "осуществление лечения" или "лечение" охватывают лечение патологического состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включают в себя: (a) предупреждение или задержку возникновения патологического состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к патологическому состоянию, но еще не было диагностировано, как имеющее его; (b) ингибирование патологического состояния, т.е. остановку его развития; и/или (c) достижение полного или частичного снижения симптомов или патологического состояния, и/или облегчения, нормализации, ослабления или излечения заболевания или нарушения и/или его симптомов.

С точки зрения их активности в качестве селективных ингибиторов RIPK1 соединения формулы (I) пригодны в лечении RIPK1-ассоциированных патологических состояний, в том числе без ограничения воспалительных заболеваний, таких как болезнь Крона и язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, астма, реакция "трансплантат против хозяина", хроническая обструктивная легочная болезнь; аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз; деструктивных нарушений костей, таких как заболевание, связанное с резорбцией кости, остеоартрит, остеопороз, нарушение костей, связанное с множественной миеломой; пролиферативных нарушений, таких как острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенных нарушений, таких как ангиогенные нарушения, в том числе солидные опухоли, неоваскуляризация глаз и инфантильные гемангиомы; инфекционных заболеваний, таких как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ALS, церебральные ишемии или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, онкологических и вирусных заболеваний, таких как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома, а также ВИЧ-инфекции и CMV ретинит, СПИД соответственно.

Более конкретно, определенные патологические состояния или заболевания, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают в себя без ограничения панкреатит (острый или хронический), астму, аллергии, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, atopический дерматит, хронический активный гепатит, миастению гравис, ALS, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакцию "трансплантат против хозяина", воспалительную реакцию, индуцированную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, коревую краснуху, острый синовит, заболевание β -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритные состояния, церебральную малярию, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание, связанное с резорбцией кости, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, кахексию, обусловленную инфекцией, образование келоидов, образование рубцовой ткани, язвенный колит, жар, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные нарушения, в том числе солидные опухоли, неоваскуляризацию глаз и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания, в том числе инфекцию вследствие острого гепатита (в том числе гепа-

тита А, гепатита В и гепатита С), ВИЧ-инфекцию и CMV ретинит, СПИД, ARC или злокачественное заболевание, и герпетическую инфекцию; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при приступах стенокардии, гипоксию органов, гиперплазию кровеносных сосудов, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, патологические состояния, ассоциированные с простагландин-эндопероксидазой-синтазой-2, и обыкновенную пузырчатку. Предпочтительные способы лечения представляют собой способы, в которых патологическое состояние выбирают из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориазического артрита и обыкновенной пузырчатки. В качестве альтернативы предпочтительные способы лечения представляют собой способы, в которых патологическое состояние выбирают из ишемического реперфузионного повреждения, в том числе ишемического реперфузионного повреждения головного мозга, возникающего в результате инсульта, и ишемического реперфузионного повреждения сердца, возникающего в результате инфаркта миокарда.

Когда термины "RIPK1-ассоциированное патологическое состояние" или "RIPK1-ассоциированное заболевание или нарушение" используются в данном документе, каждое из них охватывает все из патологических состояний, идентифицированных выше, как если бы они были повторены подробнейшим образом, а также любое другое патологическое состояние, которое нарушено в результате киназной активности RIPK1.

Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения таких патологических состояний, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или их соли. "Терапевтически эффективное количество" включает в себя количество соединения по настоящему изобретению, которое является эффективным при введении в отдельности или в комбинации с целью ингибирования RIPK1.

Способы лечения RIPK1-ассоциированных патологических состояний могут предусматривать введение соединений формулы (I) в отдельности или в комбинации друг с другом и/или с другими подходящими терапевтическими средствами, пригодными в лечении таких патологических состояний. Соответственно, "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество комбинации заявляемых соединений, которое является эффективным для ингибирования RIPK1 и/или лечения заболеваний, ассоциированных с RIPK1.

Примеры таких других терапевтических средств включают в себя кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, противовоспалительные средства, подавляющие цитокины (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммуносупрессоры; ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксиспергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероид, такие как преднизон или дексаметазон; противовоспалительные антитела, такие как ведолизума и устекинумаб, противовоспалительные ингибиторы кинза, такие как ингибиторы ТЫК2, противовирусные средства, такие как абакавир; антипролиферативные средства, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, програф); цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенитап, антитела к TNF или растворимый рецептор TNF и рапамицин (сиролимус или рапамун) или их производные.

Вышеуказанные другие терапевтические средства при применении в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут быть использованы, например, в таких количествах, как указано в Physicians' Desk Reference (PDR), или иным образом определено специалистом в данной области техники. В способах по настоящему изобретению такое(такие) другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) может(могут) быть введено(введены) до введения, одновременно с введением или после введения соединений по настоящему изобретению. В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, способные лечить RIPK1-ассоциированные патологические состояния, в том числе опосредованные IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF- α патологические состояния, описанные выше.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать другие терапевтические средства, описанные выше, и могут быть составлены, например, с помощью использования стандартных твердых или жидких основ или разбавителей, а также фармацевтических вспомогательных веществ типа, соответствующего способа необходимого введения (например, наполнителя, связующих веществ, консервантов, стабилизаторов, ароматизаторов и т.д.) в соответствии с методиками, такими как методики, хорошо известные в области технологии приготовления фармацевтических средств.

Соответственно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, как правило, приемлемой в данной области техники, для доставки биологически активных средств животным, в частности млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Они включают в себя без ограничения: тип и

природу действующего вещества, подлежащего включению в состав; субъекта, которому композицию, содержащую средство, предполагают вводить; предполагаемого способа введения композиции; и терапевтического показания, на которое направлено воздействие. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также ряд твердых и мягких лекарственных форм. Такие носители могут включать в себя ряд различных компонентов и вспомогательных веществ помимо активного средства, такие дополнительные компоненты подлежат включению в состав по целому ряду причин, например, стабилизации активного средства, связывающих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, связанных с их выбором, встречаются в ряде общедоступных источников, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1985, который включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Соединения формулы (I) могут быть введены с помощью любых средств, подходящих для патологического состояния, подлежащего лечению, которые могут зависеть от потребности в специфическом по отношению к месту расположения лечения или количестве лекарственного средства, подлежащего доставке. Местное применение, как правило, является предпочтительным для кожных заболеваний, а системное лечение является предпочтительным для раковых и предраковых патологических состояний, хотя предполагаются и другие способы доставки. Например, соединения могут быть доставлены перорально, например в форме таблеток, капсул, гранул, порошков или жидких составов, в том числе сиропов; местно, например в форме растворов, суспензий, гелей или мазей; сублингвально; буккально; парентерально, например с помощью методик подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутригрудной инъекции или инфузии (например, в виде стерильных водных или неводных растворов или суспензий для инъекции); назально, например с помощью спрея для ингаляции; наружно, например в форме крема или мази; ректально, например в форме суппозитория; или в форме липосом. Могут быть введены составы дозированных лекарственных форм, содержащие нетоксичные, фармацевтически приемлемые основы или разбавители. Соединения могут быть введены в форме, подходящей для немедленного высвобождения или замедленного высвобождения. Немедленное высвобождение или замедленное высвобождение может быть достигнуто с использованием подходящих фармацевтических композиций или, особенно в случае замедленного высвобождения, с использованием устройств, таких как подкожные имплантаты или осмотические насосы.

Иллюстративные композиции для местного применения содержат носитель для местного применения, такой как PLASTIBASE® (минеральное масло, превращенное в гель с помощью полиэтилена).

Иллюстративные композиции для перорального введения включают в себя суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, для придания объема, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего средства, метилцеллюлозу в качестве загустителя и подсластители или ароматизаторы, такие как таковые, известные в данной области техники; а также таблетки с замедленным высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, дикальцийфосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу и/или другие наполнители, связующие вещества, сухие разбавители, дезинтегранты, разбавители и смазывающие средства, такие как таковые, известные в данной области техники. Соединения по настоящему изобретению также могут быть доставлены перорально посредством сублингвального и/или буккального введения, например, с помощью прессованных, сдавленных или лиофилизированных таблеток. Иллюстративные композиции могут включать в себя быстрорастворимые разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. Кроме того, в такие составы могут быть включены высокомолекулярные наполнители, такие как целлюлозы (AVICEL®) или полиэтиленгликоли (PEG); наполнитель для облегчения адгезии к слизистым оболочкам, такой как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), карбоксиметилцеллюлоза натрия (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (например, GANTREZ®); а также средства для контроля высвобождения, такое как полиакриловый сополимер (например, CARBOPOL 934®). Смазывающие средства, скользящие средства, ароматизаторы, красители и стабилизаторы также могут быть добавлены для облегчения производства и применения.

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

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

Иллюстративные композиции для ректального введения включают в себя суппозитории, которые

могут содержать, например, подходящие нераздражающие наполнители, такие как масло какао, синтетические сложные эфиры глицерина или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но превращаются в жидкость и/или растворяются в ректальной полости с высвобождением лекарственного средства.

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть определено специалистом в данной области техники и включает в себя иллюстративные количества доз для млекопитающего от приблизительно 0,05 до 1000 мг/кг; 1-1000 мг/кг; 1-50 мг/кг; 5-250 мг/кг; 250-1000 мг/кг активного соединения в сутки, которые могут быть введены в однократной дозе или в форме отдельных разделенных доз, например, от 1 до 4 раз в сутки. Следует понимать, что конкретный уровень дозы и конкретную частоту дозирования для любого конкретного субъекта можно варьировать, и они будут зависеть от множества факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, метаболической стабильности и продолжительности действия такого соединения, вида, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и рациона субъекта, способа и времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного патологического состояния. В число предпочтительных субъектов для лечения входят животные, наиболее предпочтительно виды млекопитающих, такие как люди и домашние животные, такие как собаки, кошки, лошади и т.д. Таким образом, при использовании термина "пациент" в данном документе данный термин включает в себя всех субъектов, наиболее предпочтительно виды млекопитающих, которые поражены вследствие опосредования уровней фермента RIPK1.

Многopараметрический анализ фосфорилирования MLKL.

Клетки колоректальной аденокарциномы человека HT29-L23 поддерживали в среде RPMI 1640, содержащей 10% термоинактивированную FBS, 1% смесь пенициллин-стрептомицин и 10 mM HEPES. Клетки высевали по 2000 клеток/лунка в 384-луночные обработанные тканевой культурой микропланшеты (Greiner № 781090-3B) и инкубировали при 37°C (5% CO₂/95% O₂) в течение двух дней. В день анализа клетки обрабатывали исследуемыми соединениями в конечных концентрациях от 6,25 до 0,106 мкМ в течение 30 мин при 37°C (5% CO₂/95% O₂). Некроптоз индуцировали с помощью смеси TNF α человека (35 нг/мл) (Peprotech № 300-01A), миметика SMAC (из US 2015/0322111 A1) (700 нМ) и Z-VAD (140 нМ) (BD Pharmingen №51-6936). Через шесть часов после инкубации при 37°C (5% CO₂/95% O₂) клетки фиксировали с помощью 4% формальдегида (ACROS 11969-0010) в течение 15 мин при комнатной температуре и затем пермеабелизировали фосфатно-буферным солевым раствором (PBS), содержащим 0,2% Triton-X-100, в течение 10 мин. Фосфорилирование MLKL выявляли с помощью антитела к MLKL (фосфо S358) (Abcam № ab187091) (разведение 1:1000 в блокирующем растворе [PBS с добавлением 0,1% BSA]) при инкубации в течение ночи при 4°C. После промывки три раза в PBS конъюгированное с Alexa-488 козье антитело к кроличьему антителу (разведение 1:1000 dilution) (Life Technologies, A11008) и Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (разведение 1:2000) в блокирующем буфере добавляли на 1 ч при комнатной температуре. После трех дополнительных циклов промывки в PBS микропланшеты запечатывали и клеточные изображения получали в многopараметрической системе визуализации Cellomics ArrayScan VTI, оснащенной фотоаппаратом X1. Флуоресцентные снимки получали с использованием 10 \times объектива и наборов фильтров 386-23 BGRFRN_BGRFRN и 485-20 BGRFRN_BGRFRN для ядер и фосфорилирования MLKL соответственно. Наборы снимков анализировали с помощью компьютерной программы Compartmental Analysis Bioapplication (Cellomics). Уровень фосфорилирования MLKL оценивали количественно в виде MEAN_CircRingAvgIntenRatio. Максимальный ингибирующий ответ определяли с помощью активности, индуцируемой Necl3 (№ CAS: 852391-15-2, 6,25 мкМ). Значение IC₅₀ определяли в виде концентрации соединения, которая приводила к 50% максимального ингибирования. Данные подгоняли с помощью 4-параметрического логистического уравнения для расчета значений IC₅₀ и Y_{max}.

Анализ связывания RIPK1 с помощью HTRF.

Готовили раствор, содержащий 0,2 нМ анти-GST-Tb (Cisbio, 61GSTTLB), 90,6 нМ зонда и 1 нМ His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324) в буфере FRET (20 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 0,015% Brij-35, 4 mM DTT, 0,05 мг/мл BSA). С помощью Formulatrix Tempest раствор детекторного антитела/фермента/зонда (2 мкл) распределяли в лунки планшета 1536 (планшет 1536 Black Low Binding Polystyrene (Corning, 3724)), содержащего 10 нл соединений, представляющих интерес, в подходящей концентрации DMSO. Планшет инкубировали при комнатной температуре на 1 ч. FRET измеряли с помощью планшет-ридера EnVision (возбуждение: 340 нМ, излучение: 520 нМ/495 нМ). Суммарный сигнал (0% ингибирование) рассчитывали на основе лунок, содержащих только 10 нл DMSO. Холостой сигнал (100% ингибирование) рассчитывали на основе лунок, содержащих 10 нл 15 нМ стауроспорина и внутренних контролей.

Клонирование и экспрессия бакуловируса конструкции RIPK1.

Кодирующую область RIPK1 человека (1-324), фланкированную сайтом NdeI на 5' конце и стоп-кодоном TGA и сайтом XhoI на 3' конце, кодон-оптимизировали, генетически синтезировали в GenScript USA Inc. (Пискатауэй, Нью-Джерси) и субклонировали в модифицированный вектор pFastBac1 (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) с N-концевой меткой His-GST-TVMV с получением His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324)-pFB. Достоверность синтетического фрагмента подтверждали с помощью секвенирования.

Бакуловирус создавали для указанной конструкции с помощью системы экспрессии бакуловируса Bac-to-Bac (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. Вкратце, рекомбинантную бакмиду выделяли из трансформированных компетентных в отношении DH10Bac E.coli клеток (Invitrogen) и использовали для трансфекции клеток насекомых *Spodoptera frugiperda* (Sf9) (Invitrogen). Бакуловирус извлекали через 72 ч после трансфекции и вирусный материал готовили с помощью инфицирования свежесодержимых клеток Sf9 в соотношении 1/1000 (об./об.) в течение 66 ч.

Для масштабного получения белка клетки Sf9 (Expression System, Дейвис, Калифорния), выращенные в среде для насекомых ESF921 (Expression System) в концентрации 2×10^6 клеток/мл, инфицировали вирусным материалом в соотношении 1/100 (об./об.) в течение 66 ч. Получение осуществляли либо в масштабе 10 л в 22 л мешке для биореактора (GE Healthcare Bioscience, Питтсбург, Пенсильвания), либо в масштабе 20 л в 50 л мешке для биореактора с использованием системы WAVE-Bioreactor System 20/50 (GE Healthcare Bioscience). Инфицированные клетки извлекали с помощью центрифугирования при 2000 об/мин. в течение 20 мин при 4°C в центрифуге SORVALL® RC12BP. Клеточные осадки хранили при -70°C до очистки белка.

Очистка His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324).

Клеточную суспензию, содержащую RIPK1, ресуспендировали в 50 mM Tris, pH 7,5, 150 mM NaCl, 10 mM имидазола, 5% глицерине, 5 mM MgSO₄, 1 mM TCEP, 25 ЕД/мл бензоназы и таблетки полных ингибиторов протеаз (1/50 мл, Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана). Клетки лизировали с помощью азотной кавитации с использованием неразмешанной герметической емкости при 525 PSI (Parr Instrument Company, Молин, Иллинойс). Суспензию очищали с помощью центрифугирования при $136000 \times g$ в течение 40 мин при 4°C. Лизат сцеживали из осадка и пропускали через 5 мл картридж NiNTA Superflow (Qiagen, Валенсия, Калифорния) с помощью АКТА Pure (GE Healthcare). Колонку элюировали в 10 CV линейном градиенте в 50 mM Tris 7,5, 150 mM NaCl, 500 mM имидазола, 5% глицерина, 1 mM TCEP. Пиковые фракции объединяли и загружали непосредственно в 5 мл колонку GSTrap 4B (GE Healthcare). Колонку промывали 50 mM Tris 7,0, 150 mM NaCl, 5% глицерином, 1 mM DTT и элюировали в 10 CV линейном градиенте в 50 mM Tris 8,0, 150 mM NaCl, 20 mM восстановленного глутатиона, 5% глицерина, 1 mM DTT. Фракции, идентифицированные с помощью SDS-PAGE как содержащие RTPK1, объединяли и концентрировали с помощью концентраторов-центрифуг с использованием 30 кДа MWCO (Amicon Ultra-15, Millipore, Билерика, Массачусетс) и загружали в колонку HiLoad 26/600 Superdex 200 (GE Healthcare), уравновешенную в 25 mM Tris 7,5, 150 mM NaCl, 2 mM TCEP, 5% глицерине. Белок RIPK1 элюировали в виде димера из колонки SEC.

Выход составлял ~8 мг/л, при этом чистота составляла >95%, определенная с помощью анализа SDS-PAGE с окрашиванием кумасси. Анализ LCMS белка показал, что белок утрачивал N-концевой метионин, имел один фосфорилированный сайт и был частично ацетилирован. Белок разделяли на аликваты и хранили при -80°C.

С помощью этих анализов определяли значения IC₅₀ следующих соединений. См. табл. А.

Таблица А

Пример из патента	Связывания с RIPK1 с помощью HTRF			Клеточная активность pMLKL		
	< 20 нМ	20 - 200 нМ	>200 нМ	< 20 нМ	20 - 200 нМ	>200 нМ
1			x			x
2		x			x	
3		x			x	
4	x				x	
5	x				x	

039808

6	x			x		
7	x				x	
8	x				x	
9	x			x		
10		x				x
11	x					x
12	x				x	
13		x				x
14	x				x	
15	x			x		
16	x				x	
17	x				x	
18		x				x
19		x			x	
20	x				x	
21	x				x	
22	x			x		
23	x			x		
24		x				x
25	x				x	
26	x				x	
27	x			x		
28	x				x	
29	x				x	
30		x			x	
31	x				x	
32	x			x		
33	x				x	
34	x			x		
35		x			x	

039808

36-1		x			x	
36-2			x			x
37	x				x	
38-1	x			x		
38-2			x			x
39	x				x	
40	x				x	
41	x				x	
42	x			x		
43	x				x	
44	x				x	
45		x				x
46		x				x
47		x				x
48	x			x		
49	x				x	
50	x				x	
51	x				x	
52	x			x		
53	x				x	
54	x				x	
55	x				x	
56	x				x	
57	x				x	
58	x				x	
59	x				x	
60		x				x
61	x			x		
62	x				x	
63	x				x	

039808

64		x			x	
65	x				x	
66	x				x	
67		x			x	
68		x			x	
69	x					x
70	x				x	
71-1		x			x	
71-2		x				x
72		x				x
73	x					x
74	x				x	
75			x		x	
76-1	x			x		
76-2	x				x	
77		x			x	
78		x			x	
79		x				x
80	x				x	
81	x			x		
82	x				x	
83				x		
84		x			x	
85				x		
86	x				x	
87	x				x	
88	x			x		
89-1		x			x	
89-2	x				x	
90	x				x	

039808

91		x			x	
92	x			x		
93	x				x	
94	x			x		
95-1			x			x
95-2	x			x		
96	x				x	
97-1		x			x	
97-2	x				x	
98-1			x			x
98-2	x			x		
99-1		x			x	
99-2	x				x	
100		x				x
101					x	
102		x			x	
103		x				x
104	x					x
105	x					x
106	x			x		
107		x				x
108	x			x		
109	x			x		
110	x			x		
111	x					x
112						x
113				x		
114	x			x		
115	x			x		
116		x			x	

117		x				x
118		x			x	
119		x				x
120		x			x	
121		x			x	
122	x				x	
123	x				x	
124	x				x	
125	x				x	
126	x				x	
127	x				x	
128	x			x		
129	x				x	
130	x				x	
131	x			x		
132		x			x	
133		x				x
134		x		x		
135	x			x		
136	x			x		
137	x				x	
138	x				x	
139	x				x	
140	x				x	
141	x				x	
142	x			x		
143	x			x		
144	x				x	
145	x				x	
146	x			x		

039808

147	x			x		
148	x			x		
149	x			x		
150	x				x	
151	x			x		
152		x			x	
153	x				x	
154			x			x
155	x			x		
156		x				x
157		x			x	
158	x			x		
159			x		x	
160	x				x	
161	x				x	
162	x				x	
163	x				x	
164		x			x	
165		x			x	
166		x				x
167	x			x		
168		x				x
169		x				x
170					x	
171		x			x	
172	x				x	
173		x				x
174		x				x
175	x			x		
176		x				x

039808

177	x				x	
178		x			x	
179	x				x	
180	x				x	
181	x			x		
182	x				x	
183		x			x	
184	x			x		
185	x			x		
186	x				x	
187		x			x	
188	x			x		
189		x			x	
190	x			x		
191	x			x		
192	x			x		
193		x			x	
194		x				x
195	x			x		
196		x				x
197	x				x	
198		x				x
199		x				x
200		x			x	
201	x				x	
202	x				x	
203	x				x	
204		x				x
205	x			x		
206	x				x	

039808

207	x			x		
208	x				x	
209	x				x	
210	x				x	
211	x				x	
212	x			x		
213	x			x		
214	x			x		
215	x			x		
216	x			x		
217	x				x	
218	x			x		
219	x			x		
220	x				x	
221	x			x		
222	x			x		
223	x				x	
224	x				x	
225		x			x	
226		x			x	
227		x				x
228	x				x	
229	x				x	
230	x				x	
231		x				x
232	x				x	
233	x					x
234		x				x
235	x				x	
236		x			x	

039808

237	x			x		
238		x			x	
239	x			x		
240	x				x	
241	x				x	
242	x			x		
243		x				x
244		x				x
245	x				x	
246		x				x
247	x			x		
248	x			x		
249	x			x		
250	x				x	
251		x			x	
252	x			x		
253	x			x		
254	x				x	
255	x				x	
256		x				x
257		x				x
258	x					x
259	x				x	
260	x			x		
261		x				x
262	x				x	
263	x				x	
264	x			x		
265		x				x
266	x				x	

039808

267	x				x	
268	x				x	
269	x				x	
270	x				x	
271		x				x
272	x				x	
273			x		x	
274			x		x	
275	x			x		
276			x			x
277	x			x		
278		x				x
279		x			x	
280	x				x	
281	x				x	
282	x			x		
283	x			x		
284	x				x	
285		x			x	
286	x				x	
287	x			x		
288	x				x	
289	x				x	
290	x				x	
291		x			x	
292		x			x	
293		x			x	
294		x				x
295					x	
296		x			x	

039808

297		x			x	
298		x				x
299	x			x		
300	x			x		
301	x				x	
302	x				x	
303	x				x	
304	x				x	
305		x			x	
306		x			x	
307	x				x	
308		x			x	
309	x					x
310		x				x
311		x				x
312		x				x
313		x				x
314		x			x	
315		x			x	
316		x				x
317		x				x
318			x		x	
319					x	
320		x		x		
321		x			x	
322		x			x	
323		x			x	
324	x				x	
325		x			x	
326		x				x

039808

327	x			x		
328	x			x		
329	x				x	
330	x				x	
331	x				x	
332	x				x	
333	x				x	
334	x				x	
335		x			x	
336		x			x	
337		x				x
338	x			x		
339	x			x		
340	x				x	
341	x				x	
342	x				x	
343	x				x	
344	x				x	
345	x				x	
346	x				x	
347		x			x	
348	x				x	
349		x			x	
350	x			x		
351	x			x		
352	x				x	
353	x				x	
354	x				x	
355	x				x	
356		x				x

039808

356	x					x
358		x				x
359		x				x
360	x				x	
361	x				x	
362		x			x	
363	x				x	
364	x				x	
365		x				x
366	x					x
367	x			x		
368	x				x	
369	x				x	
370	x				x	
371	x				x	
372	x					x
373	x					x
374	x				x	
375	x				x	
376	x			x		
377		x			x	
378					x	
379	x				x	
380	x			x		
381	x			x		
382				x		
383	x					x
384		x				x
385		x				x
386		x				x

387		x				x
388		x			x	
389		x				x
390		x				x
391			x			x
392	x				x	
393	x				x	
394	x				x	
395	x				x	
396	x				x	
397	x				x	
398		x			x	
399		x			x	
400	x				x	
401	x				x	
402		x			x	
403	x				x	
404		x			x	
405		x				x
406		x				x
407		x			x	
408		x			x	
409		x			x	
410		x			x	
411		x				x
412	x				x	
413						x
414	x				x	
415		x			x	
416		x				x
417		x				x
418					x	
419	x					x
420	x				x	
421		x				x
422			x			x
423			x			x
424		x			x	
425			x			x
426			x			x
427		x			x	
428		x				x

TNF-индуцированный синдром системной воспалительной реакции (SIRS).

Ингибиторы RIPK1 оценивали в отношении эффективности *in vivo* с помощью TNF-зависимой модели системного "шока", также известного как синдром системной воспалительной реакции (SIRS)

(Duprez et al. 2011, Immunity 35(6):908-918). Внутривенная инъекция TNF мыши индуцирует системный воспалительный ответ, характеризующийся снижением температуры тела и повышением циркулирующих цитокинов (IL-6, KC) в сыворотке крови. Добавление zVAD-fmk значительно сенсibiliзирует мышью к TNF-индуцированному шоку посредством ингибирования каспаз (Cauwels et al., 2003). Комбинация предварительной обработки zVAD-fmk до инъекции mTNF закладывает основу RIPK1-зависимой TNF-индуцированной воспалительной реакции в данной модели.

Самок мышей C57/B16 (в возрасте от 9 до 11 недель) получали из Jackson Labs (Бар Харбор, Мэн). Мышей содержали в виварии BMS с доступом к пище и воде ad libitum. Мышей акклиматизировали в течение по меньшей мере 2 недель и в типичном случае они весили по меньшей мере 21 г до использования в каких-либо исследованиях. Размер группы составлял 6 мышей на обработку. Все эксперименты проводили в соответствии с одобрением Институционального комитета по уходу за животными и их использованию (IACUC) BMS.

Исследуемые соединения вводили через желудочный зонд за 2 ч до IV воздействия 20 мкг TNF мышью (№ CRT192C, Cell Sciences, Кантон, Массачусетс).

zVAD-fmk (16,7 мг/кг) вводили IV за 15 мин до инъекции mTNF. Ингибитор киназы RIPK1, некростатин-1s (Nec-1s) использовали в качестве положительного контроля и вводили в дозе 6 мг/кг, IV, за 30 мин до воздействия mTNF. mTNF разбавляли в не содержащем эндотоксина PBS и 20 мкг/мышь инъецировали в объеме 0,1 мл в ретроорбитальный синус. Все IV инъекции выполняли через ретроорбитальный синус, а места инъекции чередовали (левая и правая стороны).

Через три (3) ч после инъекции mTNF мышью оценивали в отношении гипотермии и летального исхода. Ректальную температуру тела фиксировали с помощью электрического термометра (Acorn Series Model JKT с зондом Ret-3, Oakton Instruments Vernon Hills IL 60061).

Образцы крови для ПК определения собирали в гепаринизированные пробирки для крови Microtainer (часть № 365965, Becton Dickinson, Франклин Лейкс, Нью-Джерси) и тщательно смешивали. Сухие капли крови (DBS) готовили с помощью отмеривания пипеткой 10 мкл цельной крови, в двойной повторности, на картах для биоанализа (№ GR2261004, Perkin Elmer, Гринвилл, Южная Каролина). Образец сыворотки крови получали с помощью сбора крови в пробирку для отделения сыворотки крови (№ 450472, Greiner Bio-One, Австрия) и центрифугировали (10 мин при 10000 об/мин.) для отделения сыворотки крови. Все образцы крови получали из ретроорбитального синуса при анестезии изофлураном.

Цитокины сыворотки крови оценивали с помощью ELISA. IL-6 измеряли с помощью набора OPTeia (Becton Dickinson, Франклин Лейкс, Нью-Джерси), в то время как KC измеряли с помощью набора R&D Duoset (R&D Systems Inc., Миннеаполис, Миннесота).

С помощью этих анализов определяли процент защиты от температуры тела и процент снижения цитокина IL-6 в случае следующих соединений. См. табл. В. % защиты рассчитан по отношению к дозе 6 мг/кг Nec-1s (5-((7-Cl-1H-индол-3-ил)метил)-3-метилимидазолидин-2,4-диона).

Таблица В

№ примера	Доза (мг/кг)	% защиты от снижения температуры тела	% защиты от повышения IL-6	Концентрация (нМ)
38-1	0,1	80	93	12
58	0,4	113	78	409
74	0,4	115	87	117
102	1,0	107	82	1287
131	0,4	15	8	50
136	0,4	106	80	364
160	1,0	107	60	693
251	1,0	86	97	1208

Способы получения.

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

литературе.

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

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
Bu	бутил
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
AcOH или HOAc	уксусная кислота
Boc	(<i>трет</i> -бутокси)карбонил
BOP	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
CBS	карбобензилокси
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN или ACN	ацетонитрил
CDCl ₃	дейтерохлороформ
CHCl ₃	хлороформ
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIEA/DIPEA/основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимид

EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимида гидрохлорид
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
HCl	соляная кислота
HATU	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат
Hex	гексан
HOBT или HOBT	1-гидроксibenзотриазол
H ₂ SO ₄	серная кислота
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
LiAlH ₄	алюмогидрид лития
LG	уходящая группа
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MeI	йодметан
MgSO ₄	сульфат магния
NaCl	хлорид натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат калия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
OTf	трифтлат или трифторметансульфонат

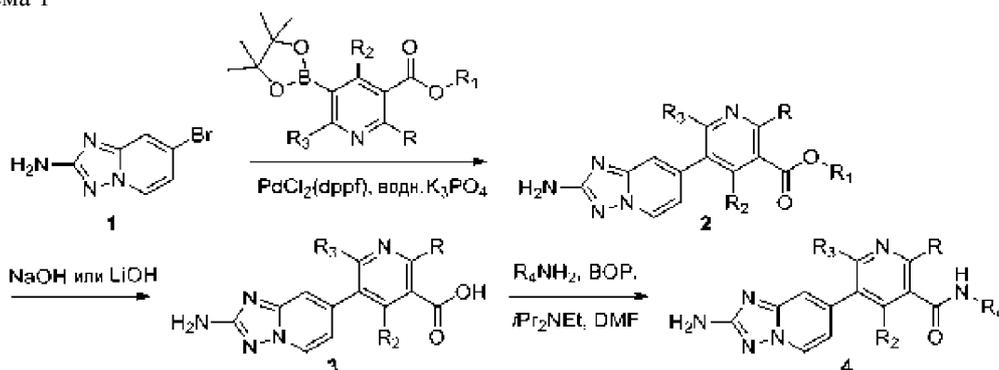
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия (II)
Pd/C	палладированный уголь
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II)
PG	защитная группа
POCl ₃	оксихлорид фосфора
i-PrOH или IPA	изопропанол
к.т.	комнатная температура
SiO ₂	оксид кремния
TBAI	йодид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрогидрофуран

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

Примеры соединений по настоящему изобретению, полученных способами, описанными на общих схемах, представлены в дальнейшем в разделе с описанием Промежуточных продуктов и примеров. Соединения примера обычно получают в виде рацемических смесей. Получение гомохиральных примеров может проводиться методиками, известными специалисту в данной области техники. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов методом препаративной HPLC с хиральной фазой. В качестве альтернативы, соединения примеров могут быть получены способами, известными для получения энантимерно обогащенных продуктов. Такие способы включают без ограничения включение вспомогательных хиральных функциональных групп в состав рацемических промежуточных продуктов, которые служат для контроля диастереоселективности трансформации, обеспечивая энантио-обогащенные продукты после отщепления вспомогательных хиральных групп.

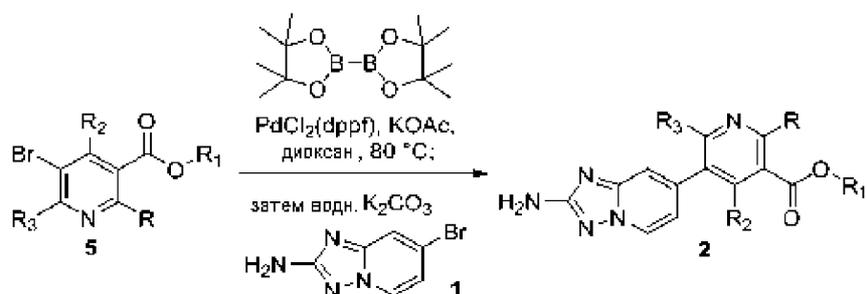
На схеме 1 проиллюстрирован подход к синтезу соединений, примером которых является соединение 4. Функционализация исходного соединения 1 может достигаться посредством реакции сочетания по Судзуки (Miyaura N. и Suzuki A. *Chemical Reviews*, 95:2457-2483, 1995) с получением соединений определенного типа, примером которых является соединение 2. Посредством гидролиза сложноэфирной группы в соединении 2 получают карбоновую кислоту или соль карбоновой кислоты, которые могут быть функционализированы посредством амидирования (*Tetrahedron*, 61:10827-10852, 2005) с получением соединений, таких как соединение 4. Соответствующая функционализация промежуточных продуктов, использованных в настоящем изобретении для получения соединений, сходных с соединением 4, может достигаться посредством реакции по Судзуки или сходных реакций, известных специалистам в данной области техники.

Схема 1



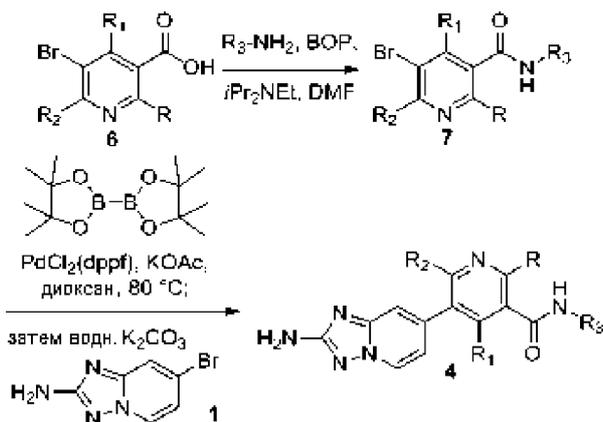
На схеме 2 проиллюстрирован альтернативный способ получения промежуточного продукта 2. Согласно данному сценарию, бромпиридин, такой как соединение 5, может претерпевать преобразование *in situ* до бороната. Добавление соединения 1 и водной фазы делает возможным протекание второго сочетания. Важно отметить, что указанный способ получения соединения 2 может также выполняться в обратную сторону. Более определенно, соединение 1 может претерпевать преобразование *in situ* до бороната, а затем претерпевать сочетание с бромидом 5 с получением промежуточных продуктов, примером которых является соединение 2.

Схема 2



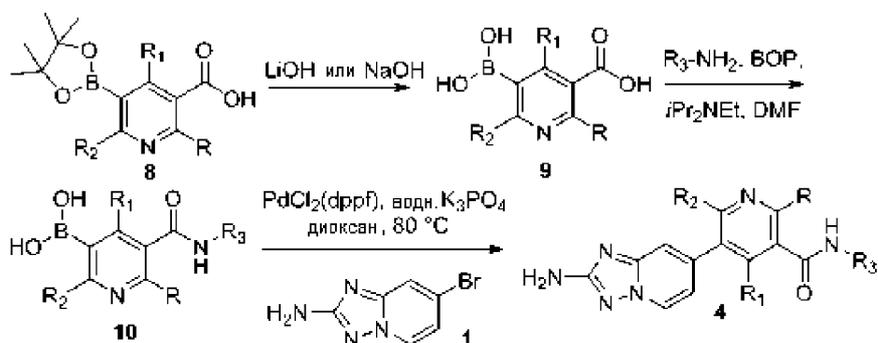
На схеме 3 детально рассмотрено альтернативное получение соединений, охарактеризованных соединением 4. Карбоновая кислота 6 может претерпевать амидирование в различных условиях, известных специалистам в данной области техники, с получением промежуточных продуктов, подобных соединению 7. Промежуточные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

Схема 3



На схеме 4 детально рассмотрено альтернативное получение соединений, сходных с соединением 4. Боронатные эфиры, такие как соединение 8, могут быть гидролизованы до соответствующих кислот. Карбоновые кислоты могут претерпевать амидирование в различных условиях, известных специалистам в данной области техники, с получением соединений, таких как соединение 10. Посредством сочетания по Судзуки с соединением 1 получают соединения, сходные с соединением 4.

Схема 4



Очистку промежуточных продуктов и конечных продуктов проводили методами хроматографии с прямой или обращенной фазой. Если не указано иное, то хроматографию с прямой фазой с использованием Isco Rf или Isco Companion проводили с использованием предварительно упакованных картриджей с SiO_2 , элюируя градиентами гексанов и этилацетата или дихлорметана и метанола. Препаративную

HPLC или LCMS с обращенной фазой проводили с использованием колонок C18, элюируя градиентами растворителя А (90% воды, 10% метанола, 0,1% TFA) и растворителя В (10% воды, 90% метанола, 0,1% TFA, УФ 220 нм); или градиентами растворителя А (95% воды, 5% ацетонитрила, 0,1% TFA) и растворителя В (5% воды, 95% ацетонитрила, 0,1% TFA, УФ 220 нм); или градиентами растворителя А (98% воды, 2% ацетонитрила, 0,05% TFA) и растворителя В (98% ацетонитрила, 2% воды, 0,05% TFA, УФ 254 нм); или градиентами растворителя А (95% воды, 5% ацетонитрила с 10 мМ ацетата аммония) и растворителя В (95% ацетонитрила, 5% воды с 10 мМ ацетата аммония).

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

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

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

В меньшей части примеров для определения конечной чистоты использовали введения при проведении аналитической HPLC.

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

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

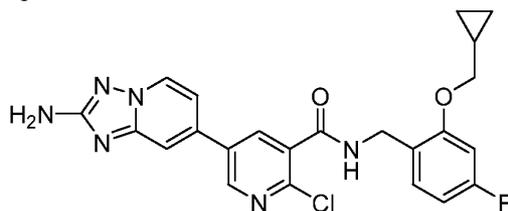
Способ С: колонка: XBridge C18, 3,0×150 мм, частицы размером 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 мМ бикарбоната аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 мМ бикарбоната аммония; градиент: 0-100% В в течение 15 мин; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 и 254 нм.

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

Большая часть прогонов для получения масс-спектров проводили следующим образом: LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ BEH C18, 2,11×50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 2:98 вода:ацетонитрил с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 98:2 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Если не указано иное, то протонные ЯМР-спектры получали в водной суспензии.

Пример 1. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-N-([2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил]метил)пиридин-3-карбоксамид



1А. 7-Бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-(ди-трет-бутоксикарбонил)амин. К раствору 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (1,77 г, 8,31 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C добавляли 4-диметиламинопиридин (0,406 г, 3,32 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (4,82 мл, 20,77 ммоль) в DCM (30 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Спустя 1 ч второй раз добавляли 600 мг ди-трет-бутилдикарбоната вместе с 10 мл DCM. После перемешивания в т.н. при к.т., реакционную смесь концентрировали до масла и подвергали флэш-хроматографии с использованием колонки с 40 г оксида кремния, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в гексанах. Чистые фракции концентрировали с получением 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-(ди-трет-бутоксикарбонил)амина (2,97 г, 7,19 ммоль, выход 86%) в виде кристаллического не совсем белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (дд, J=7,2, 0,6 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=2,0, 0,7 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H), 1,47 (с, 18H).

1В. Этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотинат. Смесь 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-(ди-трет-бутоксикарбонил)амина (1,335 г, 3,23 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,230 г, 4,85 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,264 г, 0,323

ммоль) и ацетата калия (0,951 г, 9,69 ммоль) в диоксане (15 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т., добавляли этил-5-бром-2-хлорникотинат (945 мг, 3,57 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (133 мг, 0,162 ммоль) и дегазировали смесь путем барботирования смеси азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли карбонат калия (898 мг, 6,50 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (75 мл) и водой (75 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали до получения остатка, который подвергали хроматографии на картридже с 80 г силикагеля, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/Hex. Чистые фракции концентрировали с получением этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотината (775 мг, 1,496 ммоль, выход 46,1%) в виде рыжеватого твердого вещества.

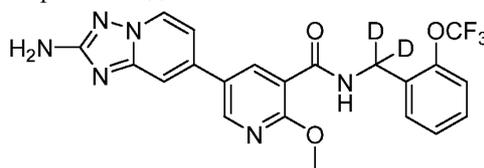
1С. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотинат натрия. Смесь 1В (125 мг, 0,241 ммоль) и 1н. NaOH (0,724 мл, 0,724 ммоль) в THF (1,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 ч. В этот момент времени, добавляли MeOH (1 мл) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи. Летучие вещества удаляли и остаток разбавляли водой. Значение pH корректировали до pH < 2 добавлением 1н. HCl и фильтровали полученную суспензию. После сушки осадка на фильтре получали 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотиновую кислоту (54 мг, 0,139 ммоль, выход 57,4%) в виде рыжеватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,97 (ушир. с, 1H), 10,26 (с, 1H), 9,04 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,92 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,56 (д, J=6,8 Гц, 1H), 1,53-1,43 (м, 9H).

1D. трет-Бутил-(7-(6-хлор-5-((2-(циклопропилметокси)-4-фторбензил)карбамоил)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат. Смесь 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотиновой кислоты (12 мг, 0,031 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метанамина (106А, 6,01 мг, 0,031 ммоль), BOP (14,98 мг, 0,034 ммоль) и Et₃N (0,013 мл, 0,092 ммоль) в THF (0,25 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Удаляли THF и использовали остаток в полученном виде на следующей стадии.

1. Раствор трет-бутил-(7-(6-хлор-5-((2-(циклопропилметокси)-4-фторбензил)карбамоил)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (17,4 мг, 0,031 ммоль) в TFA (70,9 мкл, 0,921 ммоль) оставляли отстаиваться при к.т. в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли, остаток растворяли в DMSO и подвергали очистке.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 27-52% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 52% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением продукта (1,2 мг, 2,1 мкмоль, 6,7%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (ушир. с, 1H), 8,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,67 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 6,79-6,68 (м, 2H), 6,14 (ушир. с, 2H), 4,41 (д, J=5,6 Гц, 3H), 2,48-2,41 (м, 2H), 2,14-2,03 (м, 2H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 1H). MS ESI m/z 467,3 (M+H).

Пример 2. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-{[2-(трифторметокси)фенил](²H)метил}пиридин-3-карбоксамид

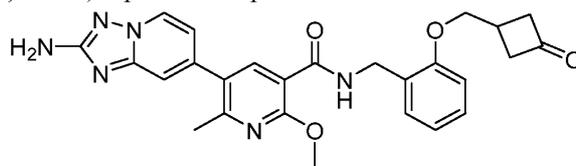


2А. 2-(Трифторметокси)дидейтеробензиламин: К смеси 2-(трифторметокси)бензонитрила (0,342 мл, 1,999 ммоль) и бордейтерида натрия (192 мг, 4,60 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в течение 45 мин добавляли йод (507 мг, 1,999 ммоль) в виде раствора в THF (4 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. В этот момент времени, смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли 6н HCl (2 мл). Эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до к.т., смесь распределяли между EtOAc (40 мл) и 1н. NaOH (40 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). После сушки (Na₂SO₄) и фильтрования, органический слой концентрировали с получением 2-(трифторметокси)дидейтеро-бензиламина (385 мг, 1,993 ммоль, выход 100%) в виде светло-желтого масла. Вещество содержало примеси и использовалось неочищенным на стадии сочетания.

2. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (40 мг,

0,140 ммоль), (2-(трифторметокси)фенил)метанамина-d₂ (108 мг, 0,561 ммоль), BOP (68,2 мг, 0,154 ммоль) и триэтиламина (0,059 мл, 0,421 ммоль) в THF (0,25 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (5 мл) и 10% раствором LiCl (5 мл). Органический слой промывали 10% раствором LiCl (2×5 мл) и соевым раствором (5 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия и фильтрования, органический слой концентрировали с получением остатка, который подвергали хроматографии на картридже с 4 г силикагеля ISCO, элюируя градиентом 0-5% MeOH/DCM. Чистые фракции концентрировали до получения остатка, который содержал примеси согласно ЯМР-анализу. Вещество растирали с EtOAc, фильтровали и сушили с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(2-(трифторметокси)бензил)никотинамида-d₂ (19 мг, 0,041 ммоль, выход 29,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,79 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,46-7,34 (м, 3H), 7,24 (дд, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,05 (с, 3H). MS ESI m/z (M+H).

Пример 3. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил-N-({2-[(3-оксоциклобутил)метокси]фенил}метил)пиридин-3-карбоксамид



3А. 2-(5,8-Диоксапиро[3,4]октан-2-илметокси)бензонитрил. К раствору 2-гидроксibenзонитрила (200 мг, 1,679 ммоль) и трифенилфосфина (617 мг, 2,351 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли 5,8-диоксапиро[3,4]октан-2-илметанол (339 мг, 2,351 ммоль). По каплям добавляли DIAD (0,457 мл, 2,351 ммоль). Желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 2 суток. Реакционную смесь концентрировали до масла и очищали методом флэш-хроматографии с использованием 40 г колонки ISCO, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Проводили вторую хроматографию, элюируя 0-5% MeOH в DCM. Получали 2-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-илметокси)бензонитрил (222 мг, 0,887 ммоль, 52,8%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (ддд, J=8,7, 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,09 (тд, J=7,5, 0,8 Гц, 1H), 4,16 (д, J=6,7 Гц, 2H), 3,87-3,76 (м, 4H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,42-2,34 (м, 2H), 2,18-2,09 (м, 2H). MS ESI m/z 246,1 (M+H).

3В. (2-(5,8-Диоксапиро[3,4]октан-2-илметокси)фенил)метанамин. Раствор 2-(5,8-диоксапиро[3,4]октан-2-илметокси)бензонитрила (195 мг, 0,795 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) охлаждали до 0°C. Порциями добавляли LiAlH₄ (113 мг, 2,98 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение ночи, медленно нагревая до к.т. Реакционную смесь разбавляли эфиром (30 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли воду (0,14 мл), а затем добавляли 15% NaOH (0,14 мл) и воду (0,42 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин для обеспечения полного гашения и концентрировали с получением (2-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-илметокси)фенил)метанамина (186 мг, 0,746 ммоль, выход 94%) в виде бесцветного масла, которое использовали в полученном виде в последующей химической реакции.

3С. Метил-5-бром-2-метокси-6-метилникотинат. К быстро перемешиваемой смеси 5-бром-2-гидрокси-6-метилникотиновой кислоты (0,54 г, 2,327 ммоль) и йодметана (0,873 мл, 13,96 ммоль) в хлороформе (50 мл) добавляли карбонат серебра (3,21 г, 11,64 ммоль). Полученную смесь перемешивали в темноте (оборачивание алюминиевой фольгой) в течение 6 суток. Реакционную смесь фильтровали через Celite. Фильтрат концентрировали до масла. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-75% EtOAc в гексанах. Получали метил-5-бром-2-метокси-6-метилникотинат (242 мг, 0,921 ммоль, выход 39,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,55 (с, 3H). MS ESI m/z 261,9 (M+H).

3D. В герметизированной пробирке емкостью 40 мл, смесь 1А (375 мг, 0,907 ммоль), бис(пинаколато)дибора (288 мг, 1,134 ммоль), ацетата калия (267 мг, 2,72 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (33,2 мг, 0,045 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. спустя 45 мин. Добавляли метил-5-бром-2-метокси-6-метилникотинат (230 мг, 0,884 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (28,8 мг, 0,044 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2 М K₃PO₄ (водн.) (1,326 мл, 2,65 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 25 мин. Реакционную смесь концентрировали нанесением на Celite и очищали методом колоночной хроматографии на системе Isco (40 г, 0-100% EtOAc/Hex). Получали целевой продукт (430 мг, 0,795 ммоль, выход 90%) в виде кристаллического бежевого твердого вещества. Использовали далее для снятия защиты. MS ESI m/z 514,2 (M+H).

3Е. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотинат. Смесь 3D (430 мг, 0,837 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества, которое суспендировали в насыщенном водном бикарбонате натрия. Суспензию экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях ва-

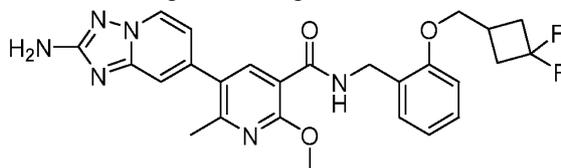
куума. Получали метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотинат (254 мг, 0,770 ммоль, выход 92%) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали в полученном виде в последующей химической реакции.

3F. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновая кислота. К смеси метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотината (254 мг, 0,811 ммоль) в тетрагидрофуране (7,5 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (40,8 мг, 0,973 ммоль) в воде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в т.н. при к.т. и концентрировали до твердого вещества. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновую кислоту (245 мг, 0,778 ммоль, выход 96%) в виде рыжеватого твердого вещества, которое использовали в полученном виде в последующей химической реакции. MS ESI m/z 299,9 (M+H).

3G. N-(2-(5,8-Диоксапиро[3,4]октан-2-илметокси)бензил)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотинамид. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты (48 мг, 0,160 ммоль), ВОР (106 мг, 0,241 ммоль), (2-(5,8-диоксапиро[3,4]октан-2-илметокси)фенил)метанамина (40,0 мг, 0,160 ммоль) и основания Хунига (0,140 мл, 0,802 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли до объема 75 мл добавлением EtOAc, затем промывали 10% водн. LiCl (1×) и соевым раствором (1×). Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 4 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали N-(2-(5,8-диоксапиро[3,4]октан-2-илметокси)бензил)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотинамид (71 мг, 0,131 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (ушир. д, J=6,4 Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,22 (ушир. с, 2H), 6,99 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 6,94-6,88 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,48 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,06-4,00 (м, 5H), 3,79 (ушир. дд, J=12,5, 4,9 Гц, 4H), 2,47 (с, 4H), 2,42-2,32 (м, 2H), 2,18 (ушир. дд, J=12,1, 6,9 Гц, 2H). MS ESI m/z 531,4 (M+H).

3. N-(2-(5,8-Диоксапиро[3,4]октан-2-илметокси)бензил)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотинамид (61 мг, 0,115 ммоль) растворяли в метаноле (1,0 мл) и 2 М HCl (0,575 мл, 1,150 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением 2н NaOH (6 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-(2-((3-оксоциклобутил)метокси)бензил)никотинамида (56 мг, 0,109 ммоль, выход 95%). Порцию неочищенного вещества (10 мг) очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-(2-((3-оксоциклобутил)метокси)бензил)никотинамид (5,9 мг, 0,012 ммоль, выход 56,6%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,55 (т, J=6,4 Гц, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,02 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=4,0 Гц, 2H), 6,01 (ушир. с, 1H), 4,47-4,41 (м, 2H), 4,19 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,26-3,15 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 3H), 2,87 (ушир. с, 1H), 2,46 (с, 3H). MS ESI m/z 487,1 (M+H).

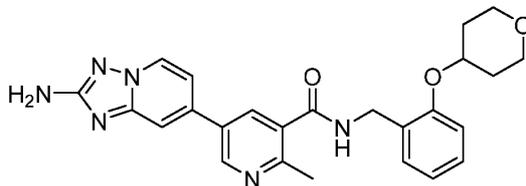
Пример 4. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-({2-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]фенил}метил)-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид



К раствору 3,5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-(2-((3-оксоциклобутил)метокси)бензил)никотинамида (40 мг, 0,082 ммоль) в DCM (1,0 мл) при 0°C медленно добавляли DAST (0,027 мл, 0,206 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивали, поскольку она медленно нагревалась до к.т. в течение ночи. Обрато охлаждали до 0°C и дополнительно добавляли DAST (100 мкл). Реакционную смесь охлаждали до -5°C на бане со льдом в ацетоне. С использованием капельной воронки в течение 30 мин по каплям добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (40 мл). Водный слой экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили ме-

тодом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((3,3-дифторциклобутил)метокси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид (4,5 мг, 8,67 мкмоль, выход 10,55%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61-8,51 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,22 (д, J=4,0 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,95-6,84 (м, 2H), 6,01 (с, 2H), 4,48 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,07 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,88 (с, 2H), 2,72 (с, 4H), 2,46 (с, 3H). MS ESI m/z 509 (M+H).

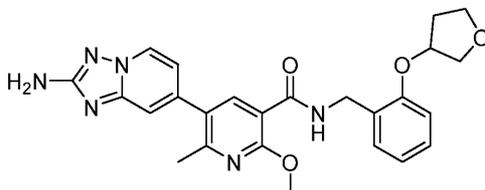
Пример 5. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метил-N-{[2-(оксан-4-илокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



5А. (2-((Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)метанамин получали из 2-гидроксибензонитрила и тетрагидро-2Н-пиран-4-ола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

5. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (10 мг, 0,037 ммоль), ВОР (24,64 мг, 0,056 ммоль), (2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)метанамина (7,70 мг, 0,037 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,186 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метил-N-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензил)никотинамид (6,5 мг, 0,014 ммоль, выход 37,8%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99-8,87 (м, 1H), 8,63 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,17 (ушир. с, 1H), 7,80 (ушир. с, 1H), 7,32 (д, J=4,6 Гц, 2H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,08 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,94 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,09 (ушир. с, 2H), 4,66 (ушир. с, 1H), 4,50 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,55-3,52 (м, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,97 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,66 (д, J=8,5 Гц, 2H). MS ESI m/z 459,3 (M+H).

Пример 6. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил-N-{[2-(оксолан-3-илокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид

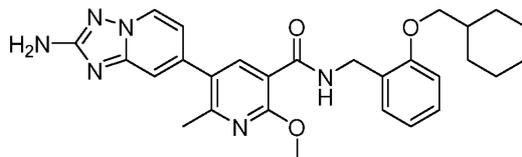


6А. (2-((Тетрогидрофуран-3-ил)окси)фенил)метанамин получали из 2-гидроксибензонитрила и 3-гидрокси-тетрогидрофурана (рацемического) тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

6. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты (27 мг, 0,090 ммоль), ВОР (59,9 мг, 0,135 ммоль), (2-((тетрогидрофуран-3-ил)окси)фенил)метанамина (17,43 мг, 0,090 ммоль) и основания Хунига (0,079 мл, 0,451 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли до объема 75 мл добавлением EtOAc. Органический слой промывали 10% раствором LiCl и соевым раствором. Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 4 г колонку ISCO, очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc/Hex, а затем 0-10% MeOH в DCM, с получением рацемата (32 мг), который дополнительно очищали для разделения изомеров. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Путем хирального разделения получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-(2-((тетрогидрофуран-3-ил)окси)бензил)никотинамид (6,2 мг, 0,013 ммоль, выход 14,34%, элюируемый первым изомер) и 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-(2-((тетрогидрофуран-3-ил)окси)бензил)никотинамид (6,0 мг, 0,013 ммоль, выход 13,88%, элюируемый вторым изомер). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (ушир. с, 1H), 8,55 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 6,98-6,90 (м, 4H), 6,03 (ушир. с, 2H), 4,45 (ушир. д, J=4,7 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,92 (ушир. д, J=10,1, 4,5

Гц, 2H), 2,56-2,54 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,25-2,21 (м, 1H), 2,04-1,99 (м, 1H). MS ESI m/z 475,3 (M+H).

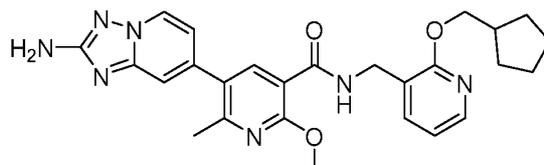
Пример 7. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{2-(циклогексилметокси)фенил}метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид



7А. (2-(Циклогексилметокси)фенил)метанамин получали из 2-гидроксибензонитрила и циклогексилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

7. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты (10 мг, 0,033 ммоль), ВОР (22,17 мг, 0,050 ммоль), (2-(циклогексилметокси)фенил)метанамина (7,33 мг, 0,033 ммоль) и основания Хунига (0,029 мл, 0,167 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-90% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклогексилметокси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид (7,7 мг, 0,015 ммоль, выход 44,2%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57-8,53 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,21 (ушир. д, J=7,3 Гц, 2H), 6,96 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92-6,87 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,48 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,82 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 2,48-2,44 (м, 3H), 1,81 (ушир. д, J=12,5 Гц, 2H), 1,76 (ушир. с, 1H), 1,71-1,60 (м, 3H), 1,25-1,05 (м, 5H). MS ESI m/z 501,2 (M+H).

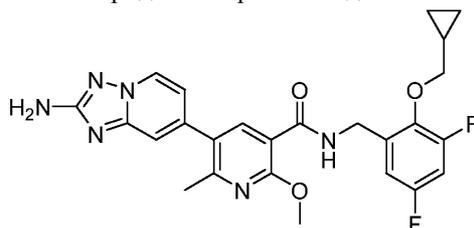
Пример 8. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{2-(циклопентилметокси)пиридин-3-ил}метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид



8А. (2-(Циклопентилметокси)пиридин-3-ил)метанамин получали из 2-гидроксиникотинитрила и циклопентилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 37А. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и концентрирования.

8. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты (10 мг, 0,033 ммоль), ВОР (22,17 мг, 0,050 ммоль), (2-(циклопентилметокси)пиридин-3-ил)метанамина (6,89 мг, 0,033 ммоль) и основания Хунига (0,029 мл, 0,167 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 44-74% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилметокси)пиридин-3-ил)метил)-2-метокси-6-метилникотинамид (8,7 мг, 0,018 ммоль, выход 52,9%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,06-8,05 (м, 1H), 8,03 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,57 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,95 (т, J=6,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,45 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,21 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,49-2,46 (м, 3H), 2,34 (дт, J=14,9, 7,4 Гц, 1H), 1,82-1,74 (м, 2H), 1,63-1,50 (м, 4H), 1,39-1,32 (м, 2H). MS ESI m/z 488 (M+H).

Пример 9. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил}метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид

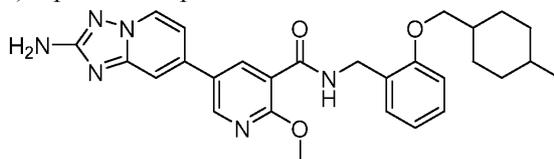


9А. (2-(Циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метанамин получали из 3,5-дифтор-2-гидроксибензонитрила и циклопропилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин ис-

пользовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

9. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты (10 мг, 0,033 ммоль), ВОР (22,17 мг, 0,050 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метанамина (7,12 мг, 0,033 ммоль) и основания Хунига (0,029 мл, 0,167 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 28-68% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторбензил)-2-метокси-6-метилникотинамид (7,6 мг, 0,015 ммоль, выход 45,1%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,20 (ушир. т, J=8,7 Гц, 1H), 6,98-6,89 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,59 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,91-3,85 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,25 (ушир. с, 1H), 0,56 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 0,30 (ушир. д, J=4,6 Гц, 2H). MS ESI m/z 495,3 (M+H).

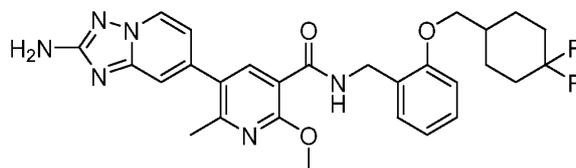
Пример 10. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-({2-[(4-метилциклогексил)метокси]фенил}метил)пиридин-3-карбоксамид



10А. (2-((4-Метилциклогексил)метокси)фенил)метанамин получали из 2-гидроксибензонитрила и (4-метилциклогексил)метанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

10. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,26 мг, 0,053 ммоль), (2-((4-метилциклогексил)метокси)фенил)метанамина (8,18 мг, 0,035 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,175 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-100% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(2-((4-метилциклогексил)метокси)-бензил)никотинамид (9,7 мг, 0,019 ммоль, выход 54,2%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,67-8,58 (м, 2H), 8,47 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 3H), 7,03-6,89 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,51 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,94 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 3,84 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 1,84 (ушир. д, J=12,2 Гц, 1H), 1,68 (ушир. д, J=11,9 Гц, 2H), 1,59-1,53 (м, 2H), 1,53-1,45 (м, 1H), 1,32-1,25 (м, 2H), 1,14-1,07 (м, 1H), 0,96-0,88 (м, 3H), 0,85 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H). MS ESI m/z 501,4 (M+H).

Пример 11. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-({2-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]фенил}метил)-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид

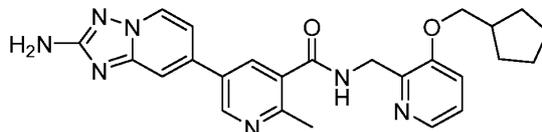


11А. (2-((4,4-Дифторциклогексил)метокси)фенил)метанамин получали из 2-гидроксибензонитрила и 4,4-дифторциклогексилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

11. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты (10 мг, 0,033 ммоль), ВОР (22,17 мг, 0,050 ммоль), (2-((4,4-дифторциклогексил)метокси)фенил)метанамина (8,53 мг, 0,033 ммоль) и основания Хунига (0,029 мл, 0,167 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((4,4-дифторциклогексил)метокси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид (13,0 мг, 0,024 ммоль, выход 71,1%). ¹H-

ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63-8,57 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,40 (ушир. с, 1H), 7,23 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 7,00 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 6,96-6,90 (м, 2H), 4,51 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,94-3,90 (м, 2H), 2,56-2,54 (м, 2H), 2,50-2,47 (м, 3H), 2,06 (ушир. д, J=15,6 Гц, 2H), 1,98-1,79 (м, 5H), 1,40 (ушир. д, J=11,9 Гц, 2H). MS ESI m/z 536,9 (M+H).

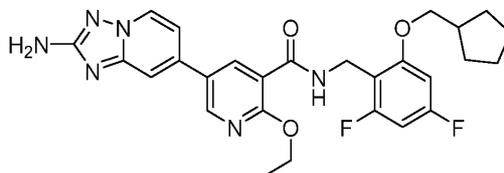
Пример 12. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{3-(циклопентилметокси)пиридин-2-ил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид



12А. (3-(Циклопентилметокси)пиридин-2-ил)метанаминам получали из 3-гидроксипиколинонитрила и циклопентилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 37А. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и концентрирования.

12. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (10 мг, 0,037 ммоль), ВОР (24,64 мг, 0,056 ммоль), (3-(циклопентилметокси)пиридин-2-ил)метанамина (7,66 мг, 0,037 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,186 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение уикенда. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((3-(циклопентилметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-метилникотинамид (5,2 мг, 0,011 ммоль, выход 29,7%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,80 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 8,63 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,09 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 6,06 (с, 2H), 4,61 (ушир. д, J=5,2 Гц, 2H), 3,95 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,35 (дт, J=14,8, 7,2 Гц, 1H), 1,80 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 1,64-1,51 (м, 4H), 1,38 (ушир. дд, J=12,2, 6,7 Гц, 2H). MS ESI m/z 458,2 (M+H).

Пример 13. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклопентилметокси)-4,6-дифторфенил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид



13А. (2-(Циклопентилметокси)-4,6-дифторфенил)метанаминам получали из 2,4-дифтор-6-гидроксибензонитрила и циклопентилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

13В. Этил-5-бром-2-этоксиникотинат: К перемешиваемой смеси метил-5-бром-2-хлорникотината (350 мг, 1,397 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли 21% этоксид натрия (1,565 мл, 4,19 ммоль). Полученный раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч, после чего распределяли между EtOAc и насыщенным водным хлоридом аммония. Органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO для очистки методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали этил-5-бром-2-этоксиникотинат (102 мг, 0,372 ммоль, выход 26,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,37 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,27 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,31 (дт, J=8,2, 7,1 Гц, 7H). MS ESI m/z 276,0 (M+H).

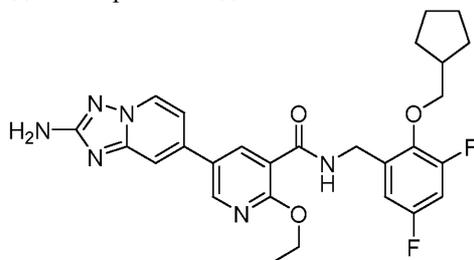
13С. В герметизированной пробирке емкостью 20 мл, смесь 1А (80 мг, 0,194 ммоль), бис(пинаколато)дибора (61,4 мг, 0,242 ммоль), ацетата калия (57,0 мг, 0,581 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (7,08 мг, 9,68 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т., добавляли этил-5-бром-2-этоксиникотинат (51 мг, 0,186 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (5,77 мг, 8,86 мкмоль). Неочищенную смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М К₃Р₄ (водн.) (0,266 мл, 0,532 ммоль) и нагревали реакцию смесь при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли до объема 50 мл добавлением EtOAc и переносили в делительную воронку. Органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 12 колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах с получением продукта (90 мг, 0,162 ммоль, выход 91%) в виде бежевого твердого вещества. MS ESI m/z 279,1 (M+H).

13D. 5-(2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этоксиникотиновая кислота: К перемешиваемому раствору 13С (90 мг, 0,171 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 1н. гидроксид

натрия (0,853 мл, 0,853 ммоль) и несколько капель метанола. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Избыток растворителя удаляли в условиях вакуума. Неочищенный остаток подкисляли до pH~3 добавлением 1н. HCl (5 мл) и переносили в делительную воронку. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этоксиникотиновой кислоты (61 мг, 0,145 ммоль, выход 85%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS ESI m/z 400,2 (M+H).

13. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,033 ммоль), ВОР (22,17 мг, 0,050 ммоль), (2-(циклопентилметокси)-4,6-дифторфенил)метанамина (8,06 мг, 0,033 ммоль) и основания Хунига (0,029 мл, 0,167 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилметокси)-4,6-дифторбензил)-2-этоксиникотинамид (6,1 мг, 0,011 ммоль, выход 34,2%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76-8,72 (м, 1H), 8,59 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,29 (ушир. с, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 6,88-6,79 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,54-4,43 (м, 4H), 3,97-3,91 (м, 2H), 2,37-2,27 (м, 1H), 1,77 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 1,62-1,46 (м, 4H), 1,39-1,26 (м, 5H). MS ESI m/z 523,2 (M+H).

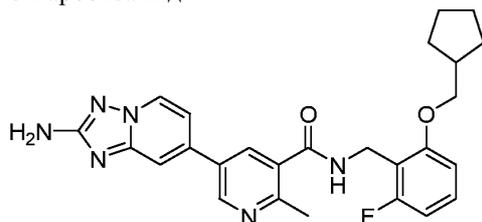
Пример 14. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид



14А. (2-(Циклопентилметокси)-3,5-дифторфенил)метанамин получали из 3,5-дифтор-2-гидроксибензонитрила и циклопентилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

14. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,033 ммоль), ВОР (22,17 мг, 0,050 ммоль), (2-(циклопентилметокси)-3,5-дифторфенил)метанамина (8,06 мг, 0,033 ммоль) и основания Хунига (0,029 мл, 0,167 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-90% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилметокси)-3,5-дифторбензил)-2-этоксиникотинамид (7,8 мг, 0,014 ммоль, выход 43,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,06 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,59-4,49 (м, 4H), 3,91 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 2,33 (дт, J=14,8, 7,6 Гц, 1H), 1,79 (ушир. д, J=7,3 Гц, 2H), 1,63-1,50 (м, 4H), 1,42-1,34 (м, 5H). MS ESI m/z 523,2 (M+H).

Пример 15. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-6-фторфенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид

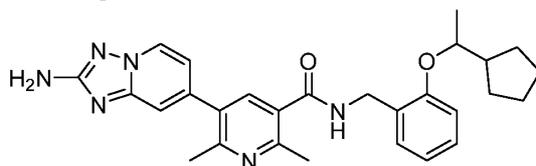


15А. (2-(Циклопентилметокси)-6-фторфенил)метанамин получали из 6-фтор-2-гидроксибензонитрила и циклопентилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

15. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (10 мг,

0,037 ммоль), ВОР (24,64 мг, 0,056 ммоль), (2-(циклопентилметокси)-6-фторфенил)метанамина (8,29 мг, 0,037 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,186 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение уикенда. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилметокси)-6-фторбензил)-2-метилникотинамид (3,2 мг, 6,61 мкмоль, выход 17,79%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,62 (д, J=11,9 Гц, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 6,88 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 6,81 (ушир. т, J=8,9 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,51 (ушир. д, J=4,0 Гц, 2H), 3,92 (ушир. д, J=6,4 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,32 (дт, J=14,5, 7,1 Гц, 1H), 1,77 (ушир. д, J=7,3 Гц, 2H), 1,60-1,44 (м, 4H), 1,36 (ушир. дд, J=12,2, 6,7 Гц, 2H). MS ESI m/z 475,1 (M+H).

Пример 16. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[[2-(1-циклопентилэтокси)фенил]метил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид



16А. (2-(1-Циклопентилэтокси)фенил)метанамин получали из 2-гидроксибензонитрила и рацемического 1-циклопентилэтанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

16В. (2Z,3E)-Этил-2-(1-аминоэтилиден)-5-оксогекс-3-еноат. К раствору (Z)-этил-3-аминобут-2-еноата (400 мг, 3,10 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли 4-(триметилсилил)бут-3-ин-2-он (0,778 мл, 4,65 ммоль) и перемешивали полученный раствор при 50°C в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали до масла на бане с холодной водой. Неочищенное масло наносили на 40 г колонку ISCO и элюировали 0-100% EtOAc в гексанах. Получали (2Z,3E)-этил-2-(1-аминоэтилиден)-5-оксогекс-3-еноат (143 мг, 0,711 ммоль, выход 22,94%) в виде кристаллического твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,75-9,00 (м, 1H), 8,89-7,91 (м, 1H), 7,47 (д, J=15,5 Гц, 1H), 6,37 (д, J=15,5 Гц, 1H), 4,16 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,27-2,22 (м, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H).

16С. Этил-5-бром-2,6-диметилникотинат. К раствору (2Z,3E)-этил-2-(1-аминоэтилиден)-5-оксогекс-3-еноата (143 мг, 0,725 ммоль) в этаноле (10 мл) при 0°C добавляли NBS (155 мг, 0,870 ммоль). После перемешивания в течение 25 мин, неочищенную реакционную смесь концентрировали до масла. Неочищенный остаток наносили на 12 г колонку ISCO и элюировали 0-100% EtOAc в гексанах. Получали этил-5-бром-2,6-диметилникотинат (170 мг, 0,626 ммоль, выход 86%) в виде кристаллического белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (с, 1H), 4,31 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H). MS ESI m/z 259,9 (M+H).

16D. В герметизированной пробирке емкостью 40 мл, смесь 1А (0,25 г, 0,605 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,192 г, 0,756 ммоль), ацетата калия (0,178 г, 1,815 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,022 г, 0,030 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т., добавляли этил-5-бром-2,6-диметилникотинат (165 мг, 0,639 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (19,84 мг, 0,030 ммоль) и дегазировали смесь путем барботирования азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2М K₃PO₄ (водн.) (0,913 мл, 1,826 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 25 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали нанесением на Celite. Остаток наносили на 40 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали продукт (255 мг, 0,474 ммоль, выход 78%) в виде кристаллического бежевого твердого вещества. MS ESI m/z 512,2 (M+H).

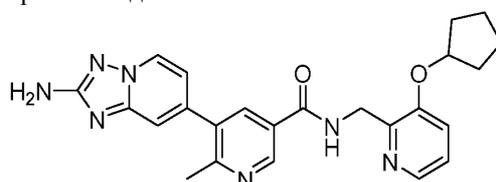
16Е. Этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметилникотинат. Смесь 60D (205 мг, 0,401 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества. Неочищенное твердое вещество суспендировали в воде и преобразовывали до свободного основания с использованием SCX смолы, промывая 7н аммиаком в метаноле. Получали этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметилникотинат (105 мг, 0,331 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в полученном виде в последующей химической реакции.

16F. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметилникотинат лития. К смеси этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметилникотината (105 мг, 0,337 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор моногидрат гидроксида лития (16,98 мг, 0,405 ммоль) в воде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в т.н. при к.т. и концентрировали в условиях вакуума до твердого вещества. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметилникотинат лития (99 мг,

0,322 ммоль, выход 95%) в виде бежевого твердого вещества. MS ESI m/z 284,1 (M+H).

16. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметилникотината лития (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,42 мг, 0,053 ммоль), (2-(1-циклопентилэтоксифенил)-метанамина (7,74 мг, 0,035 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,177 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(1-циклопентилэтоксифенил)-2,6-диметилникотинамид (5,0 мг, 10,01 мкмоль, выход 28,4%). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,72 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,60 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,00-6,95 (м, 2H), 6,88 (ушир. т, J=7,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,42 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 4,34 (ушир. т, J=6,3 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,78 (ушир. с, 1H), 1,67 (ушир. с, 1H), 1,56 (ушир. с, 2H), 1,52-1,45 (м, 2H), 1,44-1,37 (м, 1H), 1,32-1,28 (м, 1H), 1,21 (ушир. д, J=6,1 Гц, 3H). MS ESI m/z 485 (M+H).

Пример 17. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-(циклопентилокси)пиридин-2-ил]метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид



17А: 3-(Циклопентилокси)пиколинонитрил. К раствору 3-гидроксипиколинонитрила (300 мг, 2,498 ммоль) и трифенилфосфина (1146 мг, 4,37 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли циклопентанол (0,453 мл, 5,00 ммоль). По каплям добавляли DIAD (0,850 мл, 4,37 ммоль) и перемешивали желтый раствор при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь концентрировали до масла и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc/Hex. Получали 3-(циклопентилокси)пиколинонитрил (342 мг, 1,726 ммоль, выход 69,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,28 (дд, J=4,5, 1,2 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,8, 1,1 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 5,16-4,99 (м, 1H), 2,03-1,88 (м, 2H), 1,81-1,55 (м, 6H).

17В. (3-(Циклопентилокси)пиридин-2-ил)метанамина гидрохлорид. К раствору 3-(циклопентилокси)пиколинонитрила (340 мг, 1,806 ммоль) в THF (15 мл) при 65°C в течение 10 мин по каплям добавляли 2 М комплекс боран-метилсульфид в THF (2,71 мл, 5,42 ммоль) и нагревали полученную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до к.т., по каплям добавляли бн. HCl (1,174 мл, 7,04 ммоль) для минимизации быстрого выделения газа. Смесь возвращали обратно к нагреванию с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь концентрировали и соупаривали из THF/MeOH (3×) с получением белого твердого вещества, которое растирали с THF. Путем фильтрования и сушки получали (3-(циклопентилокси)пиридин-2-ил)метанамина гидрохлорид (399 мг, 1,483 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в полученном виде в последующей химической реакции.

17С. Смесь 1А (250 мг, 0,605 ммоль), бис(пинаколато)дибора (192 мг, 0,756 ммоль), ацетата калия (178 мг, 1,815 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (24,70 мг, 0,030 ммоль) в диоксане (6 мл) нагревали при 100°C в течение 60 мин. После охлаждения до к.т. добавляли этил-5-бром-6-метилникотинат (150 мг, 0,615 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (20,03 мг, 0,031 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2М K₃PO₄ (водн.) (0,922 мл, 1,844 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 15 мин. После охлаждения до к.т. летучие вещества удаляли в условиях вакуума. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на системе Isco (40 г, 0-100% EtOAc/Hex) с получением 17С (300 мг, 0,573 ммоль, выход 93%) в виде кристаллического бежевого твердого вещества. MS ESI m/z 498,0 (M+H)

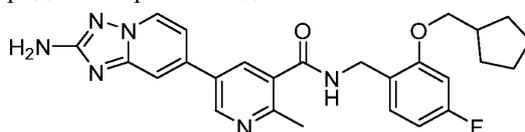
17D. Этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метилникотинат. Смесь 87С (300 мг, 0,603 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества, а затем суспендировали в воде. Суспензию преобразовывали до свободного основания с использованием SCX смолы, промывая 10% гидроксидом аммония в метаноле. Получали этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метилникотинат (111 мг, 0,373 ммоль, выход 61,9%) в виде белого твердого вещества. MS ESI m/z 298,1 (M+H).

17Е. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метилникотинат лития. К смеси этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метилникотината (111 мг, 0,373 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (18,80 мг, 0,448 ммоль) в воде (1,5 мл). После перемешивания в т.н. при к.т. реакционную смесь концентрировали до твердого вещества. Получали 5-

(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метилникотинат лития (105 мг, 0,370 ммоль, выход 99%) в виде рыжеватого твердого вещества, которое использовали в полученном виде в последующей химической реакции. MS ESI m/z 298,1 (M+H).

17. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метилникотината лития (10 мг, 0,037 ммоль), ВОР (24,64 мг, 0,056 ммоль), (3-(циклопентилокси)пиридин-2-ил)метанамина (7,14 мг, 0,037 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,186 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение уикенда. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((3-(циклопентилокси)пиридин-2-ил)метил)-6-метилникотинамид (7,6 мг, 0,017 ммоль, выход 45,2%). $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,00-8,87 (м, 2H), 8,63 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,04 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,2, 4,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,90 (ушир. с, 1H), 4,57 (д, J=5,3 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,96-1,82 (м, 2H), 1,77-1,61 (м, 4H), 1,56 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 444,2 (M+H).

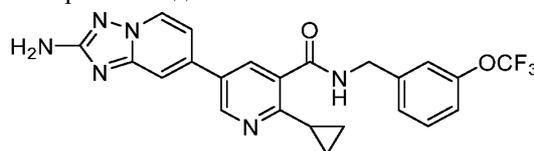
Пример 18. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-4-фторфенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид



18А. (2-(Циклопентилметокси)-4-фторфенил)метанамин получали из 4-фтор-2-гидроксibenзонитрила и циклопентилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

18. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (10 мг, 0,037 ммоль), ВОР (24,64 мг, 0,056 ммоль), (2-(циклопентилметокси)-4-фторфенил)метанамина (8,29 мг, 0,037 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,186 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилметокси)-4-фторбензил)-2-метилникотинамид (8,5 мг, 0,017 ммоль, выход 46,3%). $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,94 (с, 1H), 8,87 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 2H), 6,89 (д, J=11,2 Гц, 1H), 6,76-6,70 (м, 1H), 4,42 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,90 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,32 (дт, J=14,6, 7,4 Гц, 1H), 1,77 (д, J=6,9 Гц, 2H), 1,63-1,42 (м, 4H), 1,42-1,29 (м, 2H) [сигналы от 2 протонов метиленовой группы теряются при подавлении сигнала воды]. MS ESI m/z 475,2 (M+H).

Пример 19. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-циклопропил-N-[[3-(трифторметокси)фенил]метил]пиридин-3-карбоксамид



19А. Этил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-циклопропилникотинат. К раствору 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-(ди-трет-бутоксикарбонил)амина (200 мг, 0,386 ммоль), тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (13,44 мг, 0,046 ммоль), ацетата палладия(II) (8,67 мг, 0,039 ммоль) и бромида цинка (26,1 мг, 0,116 ммоль) в THF (1 мл) при к.т. в течение 5 мин по каплям добавляли 0,5М бромид циклопропилмагния в THF (1,236 мл, 0,618 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 2 ч. Дополнительно добавляли 0,5М бромид циклопропилмагния в THF (1,236 мл, 0,618 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка, который подвергали хроматографии на картридже с 12 г силикагеля ISCO, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/Hex. Чистые фракции концентрировали с получением этил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-циклопропилникотинат (57 мг, 0,135 ммоль, выход 34,9%) в виде белого твердого вещества. MS ESI m/z 424,0 (M+H).

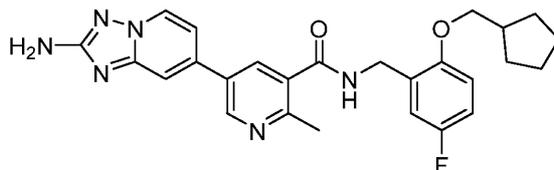
19В. 5-(2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-циклопропилникотиновая кислота. Смесь этил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-

циклопропилникотината (57 мг, 0,135 ммоль) и 1н. NaOH (0,404 мл, 0,404 ммоль) в метаноле (0,4 мл) и THF (0,4 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Метанол и THF удаляли на роторном испарителе и разбавляли остаток водой (5 мл). Значение pH корректировали до pH~1 добавлением 1н. HCl, полученную суспензию фильтровали и сушили с получением 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-циклопропилникотиновой кислоты (47 мг, 0,119 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества. MS ESI m/z 396,2 (M+H).

19С. трет-Бутил-(7-(6-циклопропил-5-((3-(трифторметокси)бензил)карбамоил)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат. Смесь 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-циклопропилникотиновой кислоты (12 мг, 0,030 ммоль), (3-(трифторметокси)фенил)метанамина (8,70 мг, 0,046 ммоль), BOP (14,76 мг, 0,033 ммоль) и Et₃N (0,013 мл, 0,091 ммоль) в THF (0,25 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума и остаток переносили непосредственно на стадию снятия защиты. MS ESI m/z 569,2 (M+H).

19. трет-Бутил-(7-(6-циклопропил-5-((3-(трифторметокси)бензил)карбамоил)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат (17 мг, 0,030 ммоль) растворяли в TFA (69,1 мкл, 0,897 ммоль) и оставляли раствор отстаиваться при к.т. в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-100% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,25 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,62 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,28 (дд, J=12,2, 7,7 Гц, 2H), 6,08 (с, 2H), 4,57 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,47 (ушир. с, 1H), 1,04 (ушир. с, 2H), 0,99-0,90 (м, 2H). MS ESI m/z 469,1 (M+H).

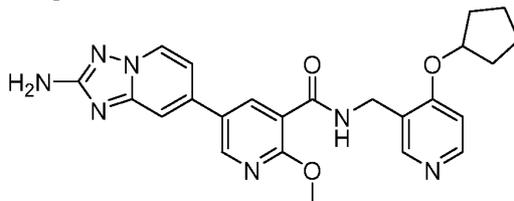
Пример 20. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-5-фторфенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид



20А. (2-(Циклопентилметокси)-5-фторфенил)метанамин получали из 5-фтор-2-гидроксибензонитрила и циклопентилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

20. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (10 мг, 0,037 ммоль), BOP (24,64 мг, 0,056 ммоль), (2-(циклопентилметокси)-5-фторфенил)метанамина (8,29 мг, 0,037 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,186 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилметокси)-5-фторбензил)-2-метилникотинамид (8,3 мг, 0,017 ммоль, выход 44,7%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98-8,87 (м, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,32 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,08-6,96 (м, 2H), 6,06 (с, 2H), 4,47 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,88 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,33 (дт, J=14,6, 7,2 Гц, 1H), 1,78 (д, J=7,6 Гц, 2H), 1,63-1,46 (м, 4H), 1,37 (дд, J=12,1, 6,6 Гц, 2H). MS ESI m/z 475 (M+H).

Пример 21. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[4-(циклопентилокси)пиридин-3-ил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



21А. 3-Бром-4-(циклопентилокси)пиридин. К раствору 3-бромпиридин-4-ола (425 мг, 2,443 ммоль), циклопентанола (0,443 мл, 4,89 ммоль) и трифенилфосфина (961 мг, 3,66 ммоль) при 0°C по каплям добавляли DIAD (0,712 мл, 3,66 ммоль). Этот раствор перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь концентрировали до масла и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах. Для получения чистого продукта было необходимо проведение второй хроматографии с элюированием 0-5% MeOH в DCM. Получали 3-бром-4-(циклопентилокси)пиридин (475 мг, 1,962 ммоль, вы-

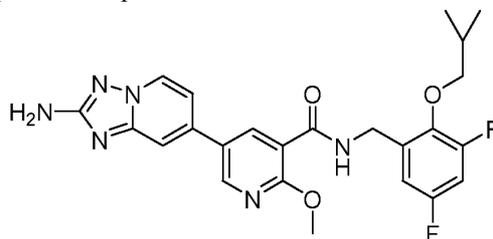
ход 80%) в виде бесцветного масла.

21В. 4-(Циклопентилокси)никотинонитрил. Смесь 3-бром-4-(циклопентилокси)пиридина (380 мг, 1,570 ммоль), ферроцианида калия (127 мг, 0,345 ммоль), карбоната калия (166 мг, 1,570 ммоль) и ацетата палладия (17,62 мг, 0,078 ммоль) дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин. После завершения дегазирования, смесь перемешивали и нагревали при 120°C в течение 45 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла, которое очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах. Для получения чистого продукта было необходимо проведение второй хроматографии с элюированием 0-5% MeOH в DCM. Получали 4-(циклопентилокси)никотинонитрил (110 мг, 0,573 ммоль, выход 36,5%) в виде бесцветного масла.

21С. (4-(Циклопентилокси)пиридин-3-ил)метанамин. К раствору 4-(циклопентилокси)никотинонитрила (92 мг, 0,489 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и метаноле (1,200 мл), охлажденном до 0°C, добавляли раствор гексагидрата хлорида кобальта(II) (34,9 мг, 0,147 ммоль) в воде (1 мл). Порциями медленно добавляли боргидрид натрия (114,7 мг, 3,032 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали нанесением на Celite и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-10% [1% гидроксид аммония в метаноле] в DCM. Получали (4-(циклопентилокси)пиридин-3-ил)метанамин (55 мг, 0,272 ммоль, выход 55,6%) в виде бесцветного масла. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

21. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,26 мг, 0,053 ммоль), (4-(циклопентилокси)пиридин-3-ил)метанамина (7,41 мг, 0,039 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,175 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение уикенда. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((4-(циклопентилокси)пиридин-3-ил)метил)-2-метоксиникотинамид (7,4 мг, 0,016 ммоль, выход 45,0%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78-8,68 (м, 2H), 8,57 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,34-8,27 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,25 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,98 (ушир. с, 1H), 4,44 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 1,94 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,80-1,63 (м, 4H), 1,59 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 460,1 (M+H).

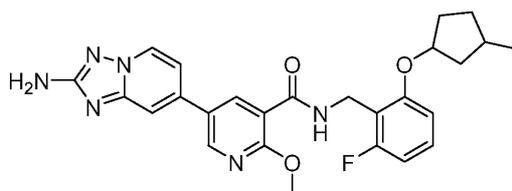
Пример 22. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{3,5-дифтор-2-(пропан-2-илокси)фенил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



22А. (3,5-Дифтор-2-(изопропилокси)фенил)метанамин получали из 3,5-дифтор-2-гидроксибензонитрила и изопропанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

22. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,26 мг, 0,053 ммоль), (3,5-дифтор-2-изопропоксифенил)метанамина (7,05 мг, 0,035 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,175 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-изопропоксибензил)-2-метоксиникотинамид (6,5 мг, 0,014 ммоль, выход 38,8%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,29-7,13 (м, 2H), 7,00 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,59-4,51 (м, 2H), 4,44-4,32 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,0 Гц, 6H). MS ESI m/z 468,8 (M+H).

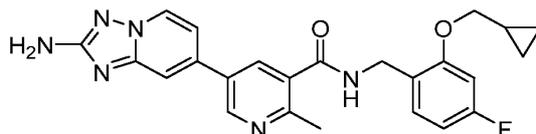
Пример 23. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-({2-фтор-6-[(3-метилциклопентилокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



23А. (2-Фтор-6-((3-метилциклопентил)окси)фенил)метанамин получали из 2-фтор-6-гидроксибензонитрила и рацемического 3-метилциклопентанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

23. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,26 мг, 0,053 ммоль), (2-фтор-6-((3-метилциклопентил)окси)фенил)метанамина (7,83 мг, 0,035 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,175 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-85% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-6-((3-метилциклопентил)окси)бензил)-2-метоксиникотинамид (8,3 мг, 0,017 ммоль, выход 47,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (ушир. с, 1H), 8,61 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,44 (ушир. с, 1H), 8,37 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,34-7,16 (м, 2H), 6,87-6,65 (м, 2H), 6,07 (с, 2H), 4,98-4,83 (м, 1H), 4,54 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,17 (ушир. с, 1H), 2,02-1,68 (м, 3H), 1,51-1,38 (м, 1H), 1,32 (д, J=9,4 Гц, 1H), 1,22-1,05 (м, 1H), 1,02-0,91 (м, 3H). MS ESI m/z 491,2 (M+H).

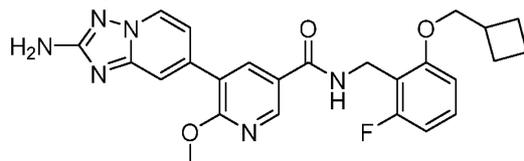
Пример 24. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид



24А. (2-(Циклопропилметокси)-4-фторфенил)метанамин получали из 4-фтор-2-гидроксибензонитрила и циклопропилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали неочищенным после фильтрования и упаривания.

24. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (10 мг, 0,037 ммоль), ВОР (24,64 мг, 0,056 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метанамина (7,25 мг, 0,037 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,186 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси)-4-фторбензил)-2-метилникотинамид (7,6 мг, 0,016 ммоль, выход 43,5%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,89 (ушир. с, 1H), 8,64 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 6,88 (д, J=11,0 Гц, 1H), 6,75 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,45 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,89 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,47-3,10 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,25 (ушир. с, 1H), 0,56 (д, J=7,4 Гц, 2H), 0,35 (д, J=4,1 Гц, 2H). MS ESI m/z 446,8 (M+H).

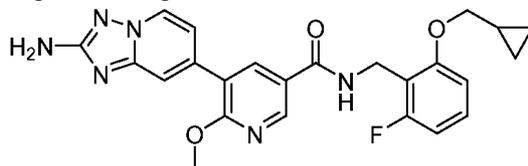
Пример 25. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклобутилметокси)-6-фторфенил]метил}-6-метоксипиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,26 мг, 0,053 ммоль), (2-(циклобутилметокси)-6-фторфенил)метанамина (7,34 мг, 0,035 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,175 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин.

Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклобутилметокси)-6-фторбензил)-6-метоксиникотинамид (5,5 мг, 10,97 мкмоль, выход 31,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 8,63-8,54 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,30 (кв, J=8,1 Гц, 1H), 7,11 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,86 (ушир. д, J=8,4 Гц, 1H), 6,80 (ушир. т, J=8,8 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,52 (ушир. д, J=4,0 Гц, 2H), 3,97 (с, 5H), 2,76-2,62 (м, 1H), 1,97 (ушир. д, J=8,2 Гц, 2H), 1,90-1,73 (м, 4H). MS ESI m/z 477 (M+H).

Пример 26. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил}метил}-6-метоксипиридин-3-карбоксамид



26А. (2-(Циклопропилметокси)-6-фторфенил)метанамин получали из 2-фтор-6-гидроксibenзонитрила и циклопропилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,18 (тд, J=8,3, 7,1 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,73 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,88 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,68 (д, J=1,5 Гц, 2H), 1,60 (ушир. с, 2H), 1,32-1,19 (м, 1H), 0,61-0,53 (м, 2H), 0,37-0,31 (м, 2H).

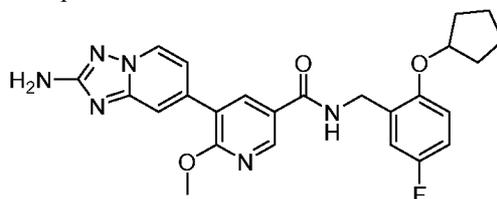
26В. Смесь 1А (378 мг, 0,915 ммоль), бис(пинаколато)дибора (290 мг, 1,143 ммоль), ацетата калия (269 мг, 2,74 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (37,3 мг, 0,046 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали при 100°C в течение 60 мин. После охлаждения до к.т. добавляли метил-5-бром-6-метоксиникотинат (154 мг, 0,625 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (19,39 мг, 0,030 ммоль) и дегазировали смесь путем барботирования азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2М К₃РO₄ (водн.) (0,892 мл, 1,785 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и удаляли летучие вещества в условиях вакуума. Неочищенный остаток наносили на 40 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали продукт (301 мг, 0,572 ммоль, выход 96%) в виде кристаллического бежевого твердого вещества. MS ESI m/z 499,9 (M+H).

26С. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метоксиникотинат. Смесь 26В (300 мг, 0,601 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества и суспендировали в воде. Суспензию преобразовывали до свободного основания с использованием SCX смолы, промывая 10% гидроксидом аммония в метаноле. Получали метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метоксиникотинат (175 мг, 0,526 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества. MS ESI m/z 300,1 (M+H).

26D. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метоксиникотинат лития: К смеси метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метоксиникотината (175 мг, 0,585 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (29,4 мг, 0,702 ммоль) в воде (1,5 мл). После перемешивания при к.т. в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метоксиникотината лития (166 мг, 0,513 ммоль, выход 88%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS ESI m/z 285,8 (M+H).

26. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метоксиникотината лития (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,26 мг, 0,053 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил)метанамина (6,84 мг, 0,035 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,175 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси)-6-фторбензил)-6-метоксиникотинамид (4,5 мг, 9,54 мкмоль, выход 27,2%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (с, 1H), 8,65-8,53 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,28 (кв, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,88-6,75 (м, 2H), 6,05 (с, 2H), 4,52 (д, J=4,2 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,88 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,26-1,14 (м, 1H), 0,51-0,40 (м, 2H), 0,29 (д, J=4,7 Гц, 2H). MS ESI m/z 463 (M+H).

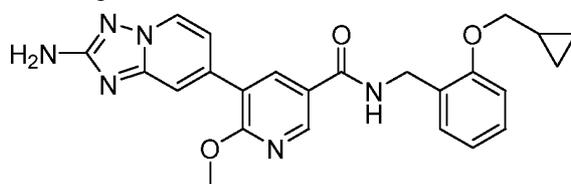
Пример 27. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{2-(циклопентилокси)-5-фторфенил}метил}-6-метоксипиридин-3-карбоксамид



27А. (2-(Циклопентилокси)-5-фторфенил)метанамин получали из 2-фтор-5-гидроксибензонитрила и циклопентанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали неочищенным после фильтрования и упаривания.

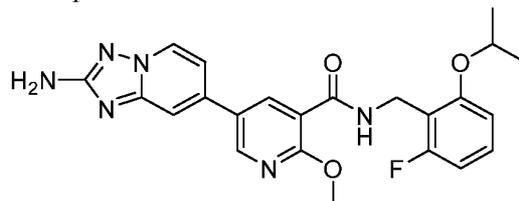
27. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,26 мг, 0,053 ммоль), (2-(циклопентилокси)-5-фторфенил)метанамина (7,34 мг, 0,035 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,175 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-65% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилокси)-5-фторбензил)-6-метоксиникотинамид (6,5 мг, 0,013 ммоль, выход 38,1%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99-8,89 (м, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,15 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,06-6,92 (м, 3H), 6,03 (с, 2H), 4,83 (ушир. с, 1H), 4,42 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 1,86 (ушир. с, 2H), 1,80-1,63 (м, 4H), 1,56 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 476,9 (M+H).

Пример 28. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}-6-метоксипиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-метоксиникотината лития (11 мг, 0,038 ммоль), ВОР (25,06 мг, 0,057 ммоль), (2-(циклопропилметокси)фенил)метанамина (8,70 мг, 0,049 ммоль) и основания Хунига (0,033 мл, 0,189 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси)бензил)-6-метоксиникотинамид (5,8 мг, 0,013 ммоль, выход 33,2%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 7,16 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,50 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,87 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,23 (ушир. с, 1H), 0,53 (д, J=7,0 Гц, 2H), 0,32 (д, J=4,6 Гц, 2H). MS ESI m/z 444,9 (M+H)

Пример 29. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-6-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

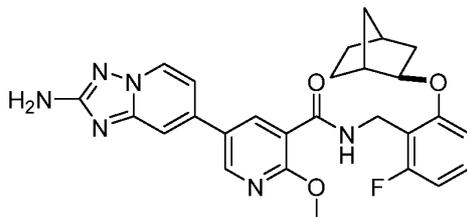


29А. (2-Фтор-6-(изопропилокси)фенил)метанамин получали из 2-фтор-6-гидроксибензонитрила и изопропанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

29. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,26 мг, 0,053 ммоль), (2-фтор-6-изопропоксифенил)метанамина (6,42 мг, 0,035 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,175 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях. колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-6-изопропоксибензил)-2-метоксиникотинамид (4,4 мг, 9,57 мкмоль, выход 27,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,41 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,21 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,77 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,71 (дт, J=11,9, 6,0 Гц, 1H), 4,55 (д,

$J=5,5$ Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 1,32 (д, $J=6,1$ Гц, 6H). MS ESI m/z 451,2 (M+H).

Пример 30. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(2-[(1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]фенил)метил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



30А. (2-((1R,2S,4S)-Бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)фенил)метанамин получали из 2-гидроксибензонитрила и эндо-норборнеола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

30. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,26 мг, 0,053 ммоль), (2-((1R,2S,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)фенил)метанамин (7,62 мг, 0,035 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,175 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((1R,2S,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)бензил)-2-метоксиникотинамид (9,5 мг, 0,019 ммоль, выход 54,8%). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,65-8,55 (м, 2H), 8,47 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,29-7,19 (м, 3H), 6,94 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,89 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,46 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,33 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,39 (ушир. с, 1H), 2,29 (ушир. с, 1H), 1,81 (дд, $J=12,7, 6,0$ Гц, 1H), 1,61 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 1,57-1,39 (м, 3H), 1,25-1,08 (м, 3H). MS ESI m/z 485 (M+H).

Пример 31. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[5-фтор-2-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

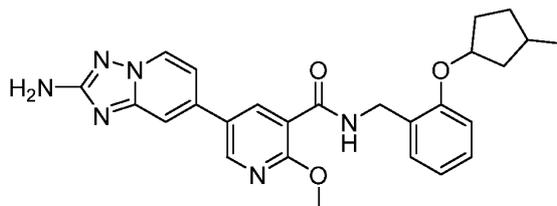


31А. (5-Фтор-2-(изопропилокси)фенил)метанамин получали из 5-фтор-2-гидроксибензонитрила и изопропанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

31. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,26 мг, 0,053 ммоль), (5-фтор-2-изопропоксифенил)метанамин (6,42 мг, 0,035 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,175 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. $J=5,5$ Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 1,30 (д, $J=6,0$ Гц, 6H).

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-фтор-2-изопропоксибензил)-2-метоксиникотинамид (7,6 мг, 0,017 ммоль, выход 47,2%). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,84-8,73 (м, 2H), 8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,26 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 6,07 (с, 2H), 4,61 (дт, $J=12,0, 6,0$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 1,30 (д, $J=6,0$ Гц, 6H). MS ESI m/z 451 (M+H).

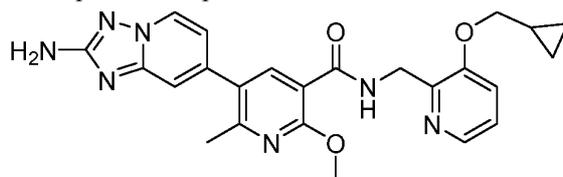
Пример 32. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(2-[(3-метилциклопентил)окси]фенил)метил)пиридин-3-карбоксамид



32А. (2-((3-Метилциклопентил)окси)фенил)метанамина получают из 2-гидроксibenзонитрила и рацемического 3-метилциклопентанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

32. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината лития (10 мг, 0,034 ммоль), ВОР (22,78 мг, 0,052 ммоль), (2-((3-метилциклопентил)окси)фенил)метанамина (8,46 мг, 0,041 ммоль) и основания Хунига (0,030 мл, 0,172 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(2-((3-метилциклопентил)окси)бензил)никотинамид (7,8 мг, 0,016 ммоль, выход 47,1%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,66-8,54 (м, 2H), 8,47 (ушир. с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,31-7,15 (м, 3H), 6,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,88 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,98-4,78 (м, 1H), 4,52-4,40 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,47-3,41 (м, 2H), 2,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 2,04-1,62 (м, 3H), 1,51-1,08 (м, 2H), 1,06-0,93 (м, 3H). MS ESI m/z 473,2 (M+H).

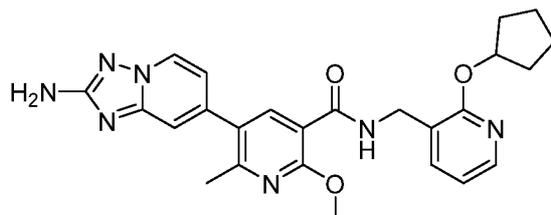
Пример 33. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид



33А. (3-(Циклопропилметокси)пиридин-2-ил)метанамина получают из 3-гидроксипиколинонитрила и циклопропилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 37А. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и концентрирования.

33. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотината лития (10 мг, 0,033 ммоль), ВОР (21,74 мг, 0,049 ммоль), (3-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил)метанамина (5,84 мг, 0,033 ммоль) и основания Хунига (0,029 мл, 0,164 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 90 мин. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((3-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-метокси-6-метилникотинамид (7,7 мг, 0,016 ммоль, выход 50,1%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,33 (ушир. с, 1H), 8,59 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,27-8,13 (м, 2H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,31 (дд, J=7,8, 4,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,62 (д, J=4,1 Гц, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,95 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,36-1,22 (м, 1H), 0,60 (д, J=7,7 Гц, 2H), 0,37 (д, J=4,5 Гц, 2H). MS ESI m/z 460,2 (M+H).

Пример 34. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)пиридин-3-ил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид



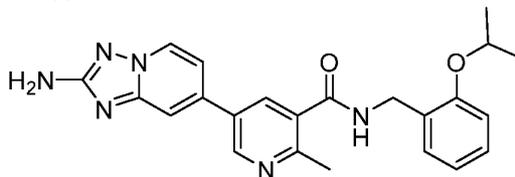
34А. К раствору 2-гидроксиникотинонитрила (300 мг, 2,498 ммоль) и трифенилфосфина (1146 мг, 4,37 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли циклопентанол (0,453 мл, 5,00 ммоль). По каплям добавляли DIAD (0,850 мл, 4,37 ммоль) и перемешивали желтый раствор при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь концентрировали до масла и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 2-(циклопентилокси)никотинонитрил (347 мг, 1,751 ммоль, выход 70,1%) в виде

бесцветного масла.

34В. (2-(Циклопентилокси)пиридин-3-ил)метанамин. К раствору 2-(циклопентилокси)никотинитрила (347 мг, 1,844 ммоль) в этаноле (10 мл) в атмосфере азота добавляли 10% палладированный уголь (392 мг, 0,369 ммоль). Смесь тщательно дегазировали вакуумированием, после чего продували подаваемым из баллона водородом. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь фильтровали через Celite и концентрировали до бесцветного масла, (2-(циклопентилокси)пиридин-3-ил)метанамина (267 мг, 1,389 ммоль, 75 выход %). Это вещество использовали в полученном виде.

34. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты (10 мг, 0,033 ммоль), ВОР (22,17 мг, 0,050 ммоль), (2-(циклопентилокси)пиридин-3-ил)метанамина (6,42 мг, 0,033 ммоль) и основания Хунига (0,029 мл, 0,167 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2-(циклопентилокси)пиридин-3-ил)метил)-2-метокси-6-метилникотинамид (8,4 мг, 0,017 ммоль, выход 52,0%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,10-7,99 (м, 2H), 7,55 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,98-6,87 (м, 2H), 6,07 (с, 2H), 5,45 (ушир. с, 1H), 4,40 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,00-1,86 (м, 2H), 1,74 (д, J=4,6 Гц, 4H), 1,60 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 474,2 (M+H).

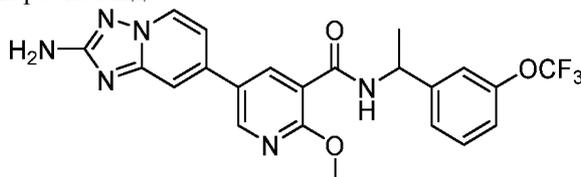
Пример 35. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метил-N-{[2-(пропан-2-илокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



35А. (2-(Изопропилокси)фенил)метанамин получали из 2-гидроксibenзонитрила и изопропанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,32-7,26 (м, 1H), 7,15 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=7,4, 1,0 Гц, 1H), 4,66-4,54 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 1,96-1,52 (м, 2H), 1,30-1,25 (м, 6H).

35. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотината лития (10 мг, 0,036 ммоль), ВОР (24,11 мг, 0,055 ммоль), (2-изопропоксифенил)метанамина (6,00 мг, 0,036 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,182 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-изопропоксибензил)-2-метилникотинамид (8,2 мг, 0,019 ммоль, выход 53,1%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,86 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,62 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,30 (т, J=5,2 Гц, 2H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,01 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,63 (дт, J=11,9, 6,0 Гц, 1H), 4,45 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,52 (с, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,29 (д, J=6,1 Гц, 6H). MS ESI m/z 416,9 (M+H).

Пример 36. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]этил}пиридин-3-карбоксамид



36А. 1-(3-(Трифторметокси)фенил)этанамин гидрохлорид. Раствор 1-(3-(трифторметокси)фенил)этанона (1 г, 4,90 ммоль), ацетата аммония (2,266 г, 29,4 ммоль) и цианборгидрид натрия (0,770 г, 12,25 ммоль) в этаноле (10 мл) нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердого вещества и концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали водой (10 мл×2) и соевым раствором (10 мл). Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в эфире (10 мл) и добавляли 2,0M HCl в Et₂O (2,449 мл, 4,90 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, собирали 1-(3-(трифторметокси)фенил)этанамин гидрохлорид (0,413 г, 1,709 ммоль, выход 34,9%) в виде белого твердого вещества.

ва. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ 7,63-7,57 (м, 1H), 7,49 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,38 (дт, $J=8,3, 1,1$ Гц, 1H), 4,54 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,65 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). MS ESI m/z 206,1 (M+H).

36. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (30 мг, 0,105 ммоль), 1-(3-(трифторметокси)фенил)этанамин гидрохлорида (30,5 мг, 0,126 ммоль), ВОР (51,2 мг, 0,116 ммоль) и триэтиламина (0,044 мл, 0,316 ммоль) в DMF (0,8 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением продукта (6,6 мг, 14 мкмоль, 41,1%). Рацемат разделяли методом хиральной SFC с получением элюируемого первым энантиомера, 36-1 и элюируемого вторым энантиомера, 36-2.

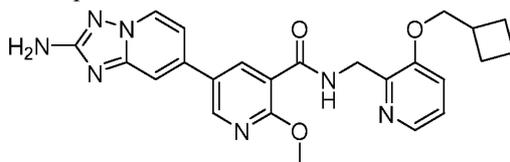
Рацемат: $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 6,06 (ушир. с, 2H), 5,19 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,47 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

36-1, энантиомер 1: $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,30 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,42 (ушир. с, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 6,05 (ушир. с, 2H), 5,18 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,47 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

36-2, энантиомер 2: $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,42 (ушир. с, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 6,05 (ушир. с, 2H), 5,18 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,47 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

MS ESI m/z 473 (M+H).

Пример 37. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-(циклобутилметокси)пиридин-2-ил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

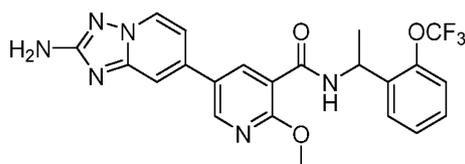


37А. 3-(Циклобутилметокси)пиколинитрил. К раствору 3-гидроксипиколино-нитрила (355 мг, 2,96 ммоль) и трифенилфосфина (1357 мг, 5,17 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли циклобутилметанол (636 мг, 7,39 ммоль). По каплям добавляли DIAD (1,006 мл, 5,17 ммоль) и перемешивали желтый раствор при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь концентрировали до масла и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Требовалась вторая хроматография с элюированием 0-5% MeOH в DCM. Получали 3-(циклобутилметокси)пиколинитрил (210 мг, 1,116 ммоль, выход 37,7%) в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (дд, $J=4,5, 1,2$ Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 4,19 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,16-2,03 (м, 2H), 2,00-1,79 (м, 4H).

37В. (3-(Циклобутилметокси)пиридин-2-ил)метанамин. К раствору 3-(циклобутилметокси)пиколинитрила (210 мг, 1,116 ммоль) в этаноле (10 мл) в атмосфере азота добавляли 10% палладированный уголь (416 мг, 0,390 ммоль). Смесь тщательно дегазировали вакуумированием после чего продували подаваемым из баллона водородом. После перемешивания в течение 5 ч при к.т., реакционную смесь фильтровали через Celite и концентрировали до бесцветного масла, (3-(циклобутилметокси)пиридин-2-ил)метанамина (204 мг, 1,061 ммоль, выход 95%), который использовали в полученном виде.

37. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината лития (10 мг, 0,034 ммоль), ВОР (22,78 мг, 0,052 ммоль), (3-(циклобутилметокси)пиридин-2-ил)метанамина (7,92 мг, 0,041 ммоль) и основания Хунига (0,030 мл, 0,172 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 90 мин. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-100% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((3-(циклобутилметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-метоксиникотинамид (2,1 мг, 4,43 мкмоль, выход 12,91%). $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,27 (ушир. с, 1H), 8,82 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,66-8,56 (м, 2H), 8,18 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=8,1, 4,7$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,65 (д, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,08 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,87-2,73 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 2H), 1,98-1,83 (м, 4H). MS ESI m/z 460 (M+H).

Пример 38. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}пиридин-3-карбоксамид



38А. 1-(2-(Трифторметокси)фенил)этанамин гидрохлорид. Раствор 1-(2-(трифторметокси)фенил)этанона (300 мг, 1,470 ммоль), ацетата аммония (1133 мг, 14,70 ммоль) и цианборгидрида натрия (111 мг, 1,763 ммоль) в этаноле (3 мл) нагревали до 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердого вещества. Фильтрат концентрировали. Добавляли EtOAc (5 мл) и снова фильтровали суспензию. Фильтрат концентрировали. Добавляли эфир (5 мл), а затем добавляли 2М HCl в эфире (0,735 мл, 1,470 ммоль). После перемешивания 20 мин, твердое вещество собирали путем фильтрования с получением 1-(2-(трифторметокси)фенил)этанамин гидрохлорида (75,4 мг, 0,30 ммоль, выход 20,4%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,66 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 1H), 4,84-4,79 (м, 1H сливается с сигналом воды), 1,65 (д, J=6,8 Гц, 3H). MS ESI m/z 206,1 (M+H).

38. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (30 мг, 0,105 ммоль), 1-(2-(трифторметокси)фенил)этанамин (86 мг, 0,421 ммоль), ВОР (51,2 мг, 0,116 ммоль) и триэтиламина (0,044 мл, 0,316 ммоль) в THF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение уикенда. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением целевого продукта (18,6 мг, 0,039 ммоль, выход 37,1%). Энантиомеры разделяли в условиях хиральной SFC с получением элюируемого первым изомера, 38-1 (6,8 мг, 0,014 ммоль, 13,6%) и элюируемого вторым изомера, 38-2 (6,4 мг, 0,013 ммоль, 12,8%).

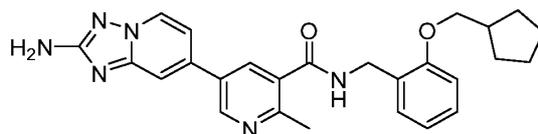
Рацемат: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,41 (дд, J=6,8, 3,1 Гц, 2H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,24 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 6,06 (ушир. с, 2H), 5,40 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H).

38-1, энантиомер 1: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,35-8,28 (м, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,64 (ушир. с, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,35 (ушир. с, 1H), 7,24 (дд, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 6,05 (ушир. с, 2H), 5,40 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 1,44 (д, J=7,0 Гц, 3H).

38-2, энантиомер 2: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,34 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 6,03 (ушир. с, 2H), 5,56-5,27 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,44 (д, J=7,0 Гц, 3H).

MS ESI m/z 472,8 (M+H).

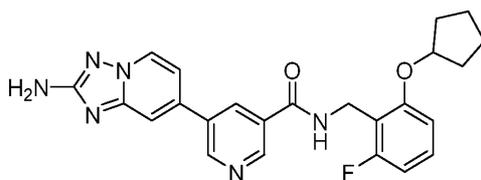
Пример 39. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)фенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид



39А. (2-(Циклопентилметоксиокси)фенил)метанамин получали из 2-гидроксibenзонитрила и циклопентилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

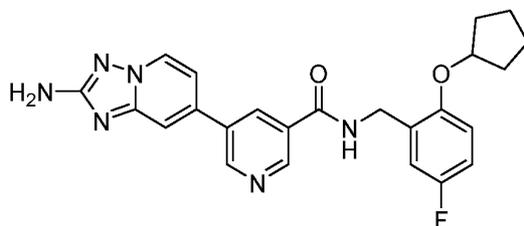
39. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотината лития (12 мг, 0,044 ммоль), ВОР (28,9 мг, 0,065 ммоль), (2-(циклопентилметокси)фенил)метанамин (10,74 мг, 0,052 ммоль) и основания Хунига (0,038 мл, 0,218 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-65% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилметокси)бензил)-2-метилникотинамид (9,6 мг, 0,021 ммоль, выход 47,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,89 (ушир. с, 1H), 8,66 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,32 (дд, J=16,1, 7,1 Гц, 2H), 7,28-7,17 (м, 1H), 7,00 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,49 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,91 (д, J=4,5 Гц, 3H), 3,17 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,41-2,28 (м, 1H), 1,80 (д, J=7,3 Гц, 2H), 1,67-1,46 (м, 4H), 1,45-1,30 (м, 2H). MS ESI m/z 457 (M+H).

Пример 40. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)-6-фторфенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



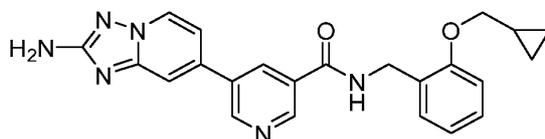
Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (10 мг, 0,039 ммоль), ВОР (26,0 мг, 0,059 ммоль), (2-(циклопентилокси)-6-фторфенил)метанамина (10,25 мг, 0,049 ммоль) и основания Хунига (0,034 мл, 0,196 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилокси)-6-фторбензил)никотинамид (9,0 мг, 0,020 ммоль, выход 50,4%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,30-8,93 (м, 2H), 8,78 (ушир. с, 1H), 8,68 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,54 (ушир. с, 1H), 7,83 (ушир. с, 1H), 7,41-7,25 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,78 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,12 (ушир. с, 2H), 4,88 (ушир. с, 1H), 4,57-4,43 (м, 2H), 1,90-1,78 (м, 2H), 1,74 (ушир. с, 2H), 1,66-1,55 (м, 2H), 1,49 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 447,1 (M+H).

Пример 41. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклопентилокси)-5-фторфенил}метил}пиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (10 мг, 0,039 ммоль), ВОР (26,0 мг, 0,059 ммоль), (2-(циклопентилокси)-5-фторфенил)метанамина (10,25 мг, 0,049 ммоль) и основания Хунига (0,034 мл, 0,196 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилокси)-5-фторбензил)никотинамид (6,8 мг, 0,015 ммоль, выход 38,1%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21-9,02 (м, 3H), 8,67 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,36 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,29-7,12 (м, 3H), 7,10-7,02 (м, 2H), 4,85 (ушир. с, 1H), 4,47 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,93-1,81 (м, 2H), 1,80-1,46 (м, 6H). MS ESI m/z 447,1 (M+H).

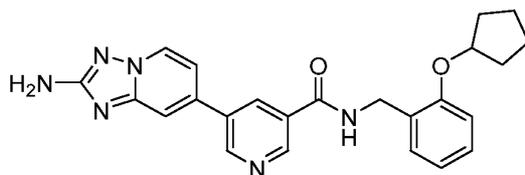
Пример 42. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклопропилметокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (10 мг, 0,039 ммоль), ВОР (26,0 мг, 0,059 ммоль), (2-(циклопропилметокси)фенил)метанамина (8,68 мг, 0,049 ммоль) и основания Хунига (0,034 мл, 0,196 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси)бензил)никотинамид (1,2 мг, 2,84 мкмоль, выход 7,24%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (ушир. с, 2H), 9,09 (с, 1H), 8,73-8,62 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,37 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,30-7,16 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,14 (с, 2H), 4,55 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,88 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,24 (д, J=4,7 Гц, 1H), 0,54 (д, J=7,6 Гц, 2H), 0,33 (д, J=4,5 Гц, 2H). MS ESI m/z 415,4 (M+H).

Пример 43. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклопентилокси)фенил}ме-

тил}пиридин-3-карбоксамид



43А. (2-(Циклопентилокси)фенил)метанамин получали из 2-гидроксибензонитрила и циклопентанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,31-7,25 (м, 1Н), 7,15 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1Н), 6,91 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 6,85 (тд, J=7,4, 0,9 Гц, 1Н), 4,87-4,80 (м, 1Н), 3,61 (с, 2Н), 3,43-3,16 (м, 2Н), 1,96-1,81 (м, 3Н), 1,70-1,53 (м, 5Н).

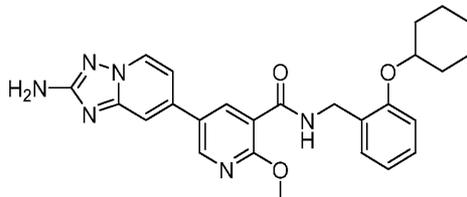
43В. Смесь метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (319 мг, 1,212 ммоль), 1А (501 мг, 1,212 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорида (39,5 мг, 0,061 ммоль) в диоксане (7,5 мл) дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М К₃Р₄ (водн.) (1,819 мл, 3,64 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°С в течение 15 мин. После охлаждения до к.т. и удаления летучих веществ в условиях вакуума, неочищенный остаток наносили на 40 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 43В (331 мг, 0,691 ммоль, 57,0%) в виде кристаллического бежевого твердого вещества. MS ESI m/z 470,0 (M+H).

43С. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотинат. Смесь 145В (331 мг, 0,705 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества. Неочищенное твердое вещество суспендировали в воде и преобразовывали до свободного основания с использованием SCX смолы, промывая 10% гидроксидом аммония в метаноле. Получали метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотинат (94 мг, 0,346 ммоль, выход 49,0%) в виде белого твердого вещества. MS ESI m/z 269,8 (M+H).

43D. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотинат лития. К смеси метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотината (94 мг, 0,349 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (17,58 мг, 0,419 ммоль) в воде (1,5 мл). После перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотината лития (91 мг, 0,339 ммоль, выход 97%) в виде рыжеватого твердого вещества, которое использовали в полученном виде в последующей химической реакции.

43. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотината лития (10 мг, 0,039 ммоль), ВОР (26,0 мг, 0,059 ммоль), (2-(циклопентилокси)фенил)метанамина (9,37 мг, 0,049 ммоль) и основания Хунига (0,034 мл, 0,196 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилокси)бензил)никотинамид (7,7 мг, 0,018 ммоль, выход 44,9%). ¹Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (ушир. с, 1Н), 9,13-9,01 (м, 2Н), 8,68 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 8,64 (ушир. с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,36 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 7,30-7,15 (м, 2Н), 6,99 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,89 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 6,13 (ушир. с, 2Н), 4,88 (ушир. с, 1Н), 4,49 (д, J=5,4 Гц, 2Н), 1,96-1,83 (м, 2Н), 1,81-1,64 (м, 4Н), 1,57 (ушир. с, 2Н). MS ESI m/z 428,9 (M+H).

Пример 44. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{2-(циклогексилокси)фенил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

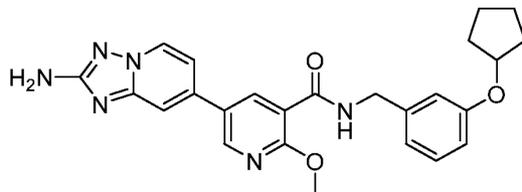


44А. (2-(Циклогексилокси)фенил)метанамин получали из 2-гидроксибензонитрила и циклогексанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали в полученном виде после фильтрования и упаривания.

44. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (30 мг, 0,105 ммоль), ВОР (69,8 мг, 0,158 ммоль), (2-(циклогексилокси)фенил)метанамина (64,8 мг, 0,316 ммоль) и основания Хунига (0,092 мл, 0,526 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата

аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-80% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклогексилокси)бензил)-2-метоксиникотинамид (9,5 мг, 0,020 ммоль, выход 18,73%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,56 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,29-7,16 (м, 3H), 7,00 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,88 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 4,49 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,42 (ушир. с, 1H), 4,03 (с, 3H), 1,87 (ушир. с, 2H), 1,68 (ушир. с, 2H), 1,63-1,43 (м, 3H), 1,43-1,22 (м, 3H). MS ESI m/z 473,2 (M+H).

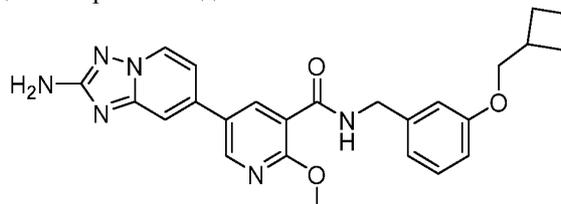
Пример 45. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-(циклопентилокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



45А. (3-(Циклопентилокси)фенил)метанами́н получали из 3-гидроксибензонитрила и цикlopentанoла тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали неочищенным после фильтрования и упаривания.

45. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (11 мг, 0,039 ммоль), ВОР (25,6 мг, 0,058 ммоль), (3-(циклопентилокси)фенил)метанамина (7,38 мг, 0,039 ммоль) и основания Хунига (0,034 мл, 0,193 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(циклопентилокси)бензил)-2-метоксиникотинамид (10,6 мг, 0,023 ммоль, выход 58,8%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,59 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 6,92-6,83 (м, 2H), 6,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,77 (ушир. с, 1H), 4,48 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 1,89 (д, J=5,9 Гц, 2H), 1,67 (ушир. с, 4H), 1,55 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 459,2 (M+H).

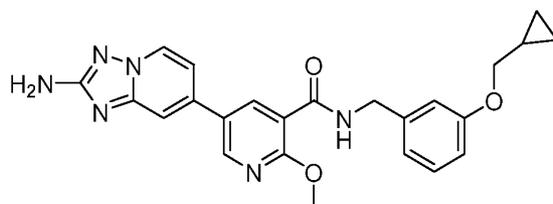
Пример 46. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-(циклобутилметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



46 А. (3-(Циклобутилметокси)фенил)метанами́н получали из 3-гидроксибензонитрила и циклобутилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали неочищенным после фильтрования и упаривания.

46. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (11 мг, 0,039 ммоль), ВОР (25,6 мг, 0,058 ммоль), (3-(циклобутилметокси)фенил)метанамина (9,22 мг, 0,048 ммоль) и основания Хунига (0,034 мл, 0,193 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-75% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(циклобутилметокси)бензил)-2-метоксиникотинамид (8,3 мг, 0,018 ммоль, выход 46,0%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,77 (ушир. с, 1H), 8,71 (ушир. с, 1H), 8,44 (ушир. с, 1H), 7,73 (ушир. с, 1H), 7,32-7,19 (м, 2H), 6,97-6,88 (м, 2H), 6,81 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,07 (ушир. с, 1H), 4,50 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,39 (ушир. с, 1H), 2,70 (дт, J=14,5, 7,2 Гц, 1H), 2,06 (д, J=4,1 Гц, 2H), 1,96-1,74 (м, 4H). MS ESI m/z 459,3 (M+H).

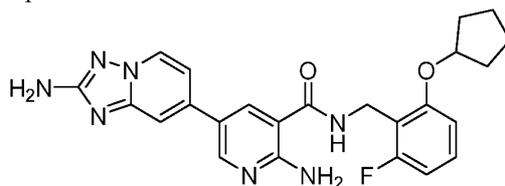
Пример 47. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-(циклопропилметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



47А. (3-(Циклопропилметокси)фенил)метанамин получали из 3-гидроксibenзонитрила и циклопропилметанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали неочищенным после фильтрования и упаривания.

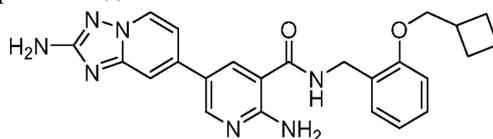
47. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (12 мг, 0,042 ммоль), ВОР (27,9 мг, 0,063 ммоль), (3-(циклопропилметокси)фенил)метанамин (9,32 мг, 0,053 ммоль) и основания Хунига (0,037 мл, 0,210 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-60% В в течение 18 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(циклопропилметокси)бензил)-2-метоксиникотинамид (11,0 мг, 0,024 ммоль, выход 57,7%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 6,96-6,87 (м, 2H), 6,79 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,49 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,79 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,21 (д, J=7,0 Гц, 1H), 0,61-0,48 (м, 2H), 0,36-0,24 (м, 2H). MS ESI m/z 445 (M+H).

Пример 48. 2-Амино-5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)-6-фторфенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



Смесь 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (10 мг, 0,037 ммоль), ВОР (24,55 мг, 0,056 ммоль), (2-(циклопентилокси)-6-фторфенил)метанамин (7,74 мг, 0,037 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,185 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-100% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-45% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 45% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилокси)-6-фторбензил)никотинамид (7,7 мг, 0,016 ммоль, выход 43,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70-8,51 (м, 3H), 8,27 (с, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,38 (ушир. с, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,23 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,78 (т, J=8,9 Гц, 1H), 5,97 (ушир. с, 2H), 4,88 (ушир. с, 1H), 4,47 (д, J=4,3 Гц, 2H), 1,91-1,79 (м, 2H), 1,75 (ушир. с, 2H), 1,63 (д, J=4,6 Гц, 2H), 1,49 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 462,1 (M+H).

Пример 49. 2-Амино-5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклобутилметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



49А. 2-(Циклобутилметокси)бензонитрил. К раствору 2-гидроксибензонитрила (301 мг, 2,53 ммоль) и трифенилфосфина (994 мг, 3,79 ммоль) в THF (12 мл) по каплям добавляли DIAD (0,737 мл, 3,79 ммоль). В завершение, добавляли циклобутилметанол (218 мг, 2,53 ммоль) и перемешивали желтый раствор при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь затем концентрировали до масла и очищали методом флэш-хроматографии с использованием колонки с 40 г оксида кремния, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 2-(циклобутилметокси)бензонитрил (214 мг, 1,143 ммоль, выход 45,2%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 4,12 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,83-2,69 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,97-1,83 (м, 4H).

49В. (2-(Циклобутилметокси)фенил)метанамин. Раствор 2-(циклобутилметокси)бензонитрила (212 мг, 1,132 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) охлаждали до 0°C. Порциями добавляли алюмогидрид лития (161 мг, 4,25 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение ночи, медленно нагревая до к.т. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл) и обратно охлаждали до 0°C. Добавляли воду (161 мкл), затем 15% NaOH (161 мкл) и снова воду (483 мкл). Смесь перемешивали в течение 15 мин при к.т. для обеспечения полного гашения. Добавляли сульфат магния для всасывания избытка воды. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, фильтровали и концентрировали с получением 2-(циклобутилметокси)фенилметанамина (189 мг, 0,939 ммоль, выход 83%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,33-7,26 (м, 1H), 7,17 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,95-6,84 (м, 2H), 3,95 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,72-3,64 (м, 2H), 3,39-3,24 (м, 1H), 2,83-2,66 (м, 2H), 2,18-2,00 (м, 2H), 2,00-1,80 (м, 4H).

49С. В герметизированной пробирке емкостью 40 мл, смесь 1А (500 мг, 1,210 ммоль), бис(пинаколато)дибора (384 мг, 1,512 ммоль, ацетата калия (356 мг, 3,63 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (44,3 мг, 0,060 ммоль) в диоксане (7,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. добавляли метил-2-амино-5-бромникотинат (290 мг, 1,255 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (39,0 мг, 0,060 ммоль). Неочищенную смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Быстро добавляли 2М K₃PO₄ (водн.) (1,793 мл, 3,59 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли до объема 50 мл добавлением EtOAc и переносили в делительную воронку. Органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток наносили на 12 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 49С (582 мг, 1,141 ммоль, выход 95%) в виде рыжеватого твердого вещества. MS ESI m/z 485,3 (M+H).

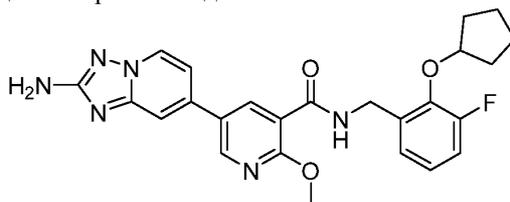
49D. Метил-2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотината гидрохлорид. К смеси 49С (582 мг, 1,201 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (9,01 мл, 36,0 ммоль). После перемешивания в т.н. при к.т., реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением метил-2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотината гидрохлорида (350 мг, 1,037 ммоль, 86%). MS ESI m/z 285,0 (M+H).

49E. 2-Амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновая кислота: К смеси метил-2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотината гидрохлорида (350 мг, 1,091 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (101 мг, 2,401 ммоль) в воде (1,5 мл). Добавляли несколько капель метанола и перемешивали смесь в т.н. при к.т. Добавляли 1н. NaOH (1,7 мл) и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (290 мг, 0,966 ммоль, выход 89%), которую использовали в полученном виде в последующей химической реакции. MS ESI m/z 271,0 (M+H).

49. Смесь 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (10 мг, 0,037 ммоль), ВОР (24,55 мг, 0,056 ммоль), (2-(циклобутилметокси)фенил)метанамина (8,85 мг, 0,046 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,185 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 12-52% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклобутилметокси)бензил)никотинамида трифторацетат (17,8 мг, 0,031 ммоль, выход 85%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,11 (ушир. с, 1H), 8,68-8,60 (м, 2H), 8,56 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,28-7,16 (м, 2H), 7,15-6,97 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,50 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,98 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,16 (с, 1H), 2,74 (ушир. с, 1H), 2,05 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,88 (ушир. с, 4H) [сигналы 2 протонов утрачиваются при подавле-

нии сигнала воды]. MS ESI m/z 444 (M+H).

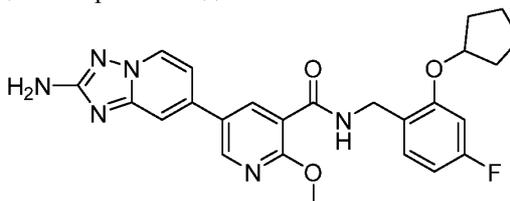
Пример 50. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)-3-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



50А. (2-(Циклопентилокси)-3-фторфенил)метанамин получали из 3-фтор-2-гидроксибензонитрила и циклопентанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали неочищенным после фильтрования и упаривания.

50. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (11 мг, 0,039 ммоль), ВОР (25,6 мг, 0,058 ммоль), (2-(циклопентилокси)-3-фторфенил)метанамина (8,07 мг, 0,039 ммоль) и основания Хунига (0,034 мл, 0,193 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-100% В в течение 15 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилокси)-3-фторбензил)-2-метоксиникотинамид (9,2 мг, 0,019 ммоль, выход 49,1%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,25 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,88 (ушир. с, 1H), 4,53 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 1,92-1,70 (м, 6H), 1,62 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 477,1 (M+H).

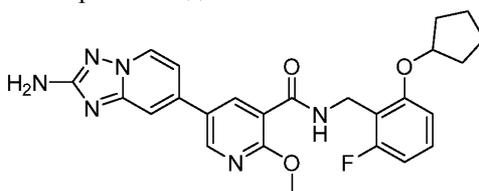
Пример 51. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)-4-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



51А. (2-(Циклопентилокси)-4-фторфенил)метанамин получали из 4-фтор-2-гидроксибензонитрила и циклопентанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали неочищенным после фильтрования и упаривания.

51. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (11 мг, 0,039 ммоль), ВОР (25,6 мг, 0,058 ммоль), (2-(циклопентилокси)-4-фторфенил)метанамина (8,07 мг, 0,039 ммоль) и основания Хунига (0,034 мл, 0,193 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилокси)-4-фторбензил)-2-метоксиникотинамид (11,4 мг, 0,023 ммоль, выход 60,8%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,62 (дд, J=11,3, 6,4 Гц, 2H), 8,45 (ушир. с, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 6,89 (д, J=10,2 Гц, 1H), 6,72 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,07 (ушир. с, 2H), 4,91 (ушир. с, 1H), 4,40 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 1,92 (ушир. с, 2H), 1,82-1,67 (м, 4H), 1,60 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 477,2 (M+H).

Пример 52. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)-6-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



52А. (2-(Циклопентилокси)-6-фторфенил)метанамин получали из 2-фтор-6-гидроксибензонитрила и циклопентанола тем же способом, что и промежуточный продукт 49В. Амин использовали неочищенным

после фильтрования и упаривания.

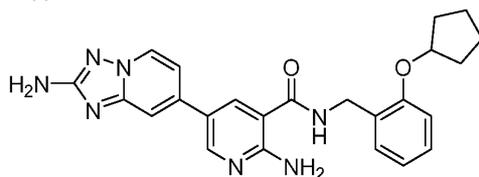
52. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (10 мг, 0,035 ммоль), ВОР (23,26 мг, 0,053 ммоль), (2-(циклопентилокси)-6-фторфенил)метанамина (7,34 мг, 0,035 ммоль) и основания Хунига (0,031 мл, 0,175 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилокси)-6-фторбензил)-2-метоксиникотинамид (12,4 мг, 0,026 ммоль, выход 72,7%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,38 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,28 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,76 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,91 (ушир. с, 1H), 4,52 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 1,97-1,85 (м, 2H), 1,81-1,63 (м, 4H), 1,57 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 477 (M+H).

Пример 53. 2-Амино-5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



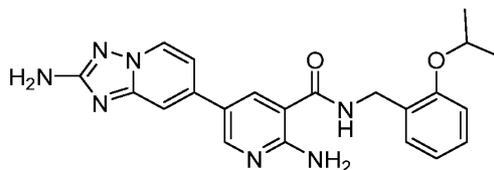
Смесь 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (10 мг, 0,037 ммоль), ВОР (24,55 мг, 0,056 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил)метанамина (9,03 мг, 0,046 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,185 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-100% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси)-6-фторбензил)никотинамид (12,6 мг, 0,027 ммоль, выход 73,1%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (ушир. с, 1H), 8,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,47 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,32 (ушир. с, 2H), 7,28-7,14 (м, 2H), 6,84-6,71 (м, 2H), 5,92 (с, 2H), 4,47 (д, J=4,1 Гц, 2H), 3,84 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,16 (ушир. с, 1H), 0,46-0,38 (м, 2H), 0,23 (д, J=4,7 Гц, 2H). MS ESI m/z 448,2 (M+H).

Пример 54. 2-Амино-5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



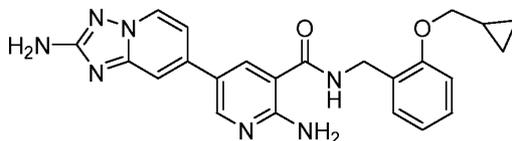
Смесь 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (10 мг, 0,037 ммоль), ВОР (24,55 мг, 0,056 ммоль), (2-(циклопентилокси)фенил)метанамина (7,08 мг, 0,037 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,185 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопентилокси)бензил)никотинамид (10,6 мг, 0,023 ммоль, выход 63,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (ушир. с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,53 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,37 (ушир. с, 2H), 7,26 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,88 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,86 (ушир. с, 1H), 4,42 (д, J=5,2 Гц, 2H), 1,94-1,81 (м, 2H), 1,79-1,62 (м, 4H), 1,55 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 444,2 (M+H).

Пример 55. 2-Амино-5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(пропан-2-илокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



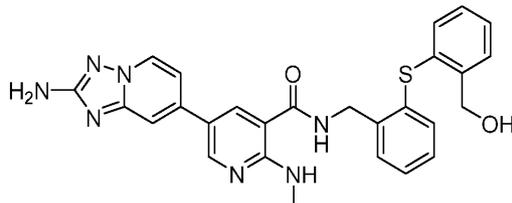
Смесь 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (15 мг, 0,056 ммоль), ВОР (36,8 мг, 0,083 ммоль), (2-изопропоксифенил)метанамина (11,46 мг, 0,069 ммоль) и основания Хунига (0,048 мл, 0,278 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-изопропоксибензил)никотинамид (19,1 мг, 0,045 ммоль, выход 81%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,57 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,34 (ушир. с, 2H), 7,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,88 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,96 (ушир. с, 1H), 4,62 (дт, J=12,0, 6,0 Гц, ш), 4,44 (д, J=5,4 Гц, 2H), 1,26 (д, J=6,0 Гц, 6H). MS ESI m/z 418 (M+H).

Пример 56. 2-Амино-5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



Смесь 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (15 мг, 0,056 ммоль), ВОР (36,8 мг, 0,083 ммоль), (2-(циклопропилметокси)фенил)метанамина (12,30 мг, 0,069 ммоль) и основания Хунига (0,048 мл, 0,278 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси)бензил)никотинамид (18,4 мг, 0,042 ммоль, выход 76%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,65-8,49 (м, 2H), 8,43 (с, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,35 (ушир. с, 2H), 7,27 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 6,95 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,97 (ушир. с, 2H), 4,48 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,90-3,84 (м, 2H), 1,23 (ушир. с, 1H), 0,57-0,48 (м, 2H), 0,37-0,28 (м, 2H). MS ESI m/z 430,3 (M+H).

Пример 57. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(2-{[2-(гидроксиметил)фенил]-сульфанил}фенил)метил]-2-(метиламино)пиридин-3-карбоксамид



57А. Метил-5-(2-бис-Вос-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотинат: В герметизированной пробирке емкостью 40 мл, смесь бис-Вос-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (1,023 г, 2,475 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,786 г, 3,09 ммоль), ацетата калия (0,729 г, 7,43 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,091 г, 0,124 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. К охлажденной неочищенной смеси добавляли метил-5-бром-2-хлорникотинат (678 мг, 2,71 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (100 мг, 0,123 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования смеси азотом в течение 5 мин. Добавляли карбонат калия (680 мг, 4,92 ммоль) и нагревали реакцию смесь при 100°C в течение 45 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли до объема 100 мл добавлением этилацетата. Органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-60% EtOAc в гексанах. Получали метил-5-(2-бис-Вос-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотинат (605 мг, 1,177 ммоль, выход 48%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS ESI m/z 504,1 (M+H).

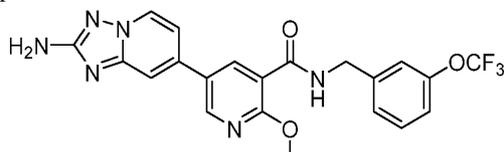
57В. Метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метил-

амино)никотинат. К раствору метил-5-(2-бис-Вос-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-никотината (77 мг, 0,153 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 1М метиламин в THF (0,191 мл, 0,382 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума с получением не совсем белого твердого вещества, которое очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метиламино)никотинат (55 мг, 0,131 ммоль, выход 86%). MS ESI m/z 399,0 (M+H).

57С. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метиламино)никотинат лития. Перемешанную смесь метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метиламино)никотината (55 мг, 0,138 ммоль) и 4н. HCl в диоксане (0,863 мл, 3,45 ммоль) в DCE (1 мл) перемешивали в т.н. при к.т. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума с получением твердого вещества. К смеси этого твердого вещества в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (12,69 мг, 0,302 ммоль) в воде (1,5 мл). Добавляли несколько капель метанола и перемешивали смесь в т.н. при к.т. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метиламино)никотината лития (40 мг, 0,130 ммоль, выход 95%). Вещество использовали в полученном виде в последующей химической реакции. MS ESI m/z 285,0 (M+H).

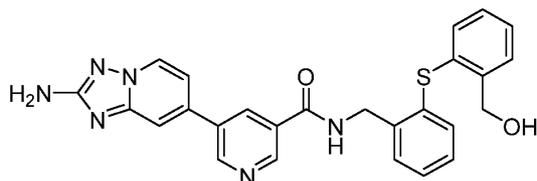
57. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метиламино)никотиновой кислоты (12 мг, 0,042 ммоль), ВОР (28,0 мг, 0,063 ммоль), (2-((2-(аминометил)фенил)тио)фенил)метанола (12,43 мг, 0,051 ммоль) и основания Хунига (0,037 мл, 0,211 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 7 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 27 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((2-(гидроксиметил)фенил)тио)бензил)-2-(метиламино)никотинамид (13,1 мг, 0,024 ммоль, выход 57,6%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,20 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,56 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,43 (ушир. с, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,54 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,37-7,17 (м, 5H), 7,14 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,99 (ушир. с, 1H), 4,59 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,54 (д, J=5,4 Гц, 2H), 2,95 (д, J=4,7 Гц, 3H), 1,22 (с, 2H). MS ESI m/z 512,1 (M+H).

Пример 58. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-{3-(трифторметокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината лития (30 мг, 0,103 ммоль), (3-(трифторметокси)фенил)метанамина (21,59 мг, 0,113 ммоль), ВОР (49,9 мг, 0,113 ммоль) и триэтиламина (0,043 мл, 0,308 ммоль) в DMF (0,6 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (25 мл) и 10% раствором LiCl (25 мл). Органический слой промыли 10% раствором LiCl (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия и фильтрования, органический слой концентрировали до получения остатка, который подвергали хроматографии на картридже с 4 г силикагеля ISCO, элюируя градиентом 0-10% MeOH/DCM. Чистые фракции концентрировали с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(3-(трифторметокси)бензил)никотинамида (29 мг, 0,062 ммоль, выход 60,4%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 7,44-7,32 (м, 2H), 7,25 (д, J=7,0 Гц, 2H), 6,05 (с, 2H), 4,58 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H). MS ESI m/z 459,3 (M+H).

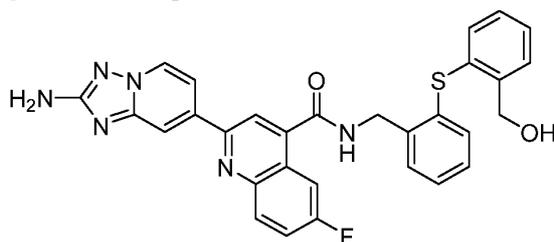
Пример 59. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(2-{2-(гидроксиметил)фенил}сульфанил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (12 мг, 0,034 ммоль), ВОР (22,40 мг, 0,051 ммоль), (2-((2-(аминометил)фенил)тио)фенил)метанола (9,94 мг, 0,041 ммоль) и основания Хунига (0,029 мл, 0,169 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т.

в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 12-52% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((2-(гидроксиметил)фенил)тио)бензил)никотинамид (7,8 мг, 0,016 ммоль, выход 46,9%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (т, J=5,5 Гц, 1H), 9,18 (ушир. с, 1H), 9,05 (ушир. с, 1H), 8,68 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 4,64-4,54 (м, 3H) [сигналы 4 протонов утрачиваются при подавлении сигнала воды]. MS ESI m/z 483,1 (M+H).

Пример 60. 2-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-6-фтор-N-[(2-{[2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}фенил)метил]хинолин-4-карбоксамид



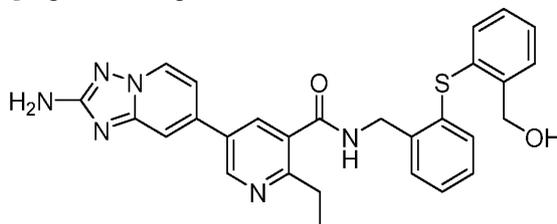
60А. Метил-2-((бис-Вос-амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-фторхинолин-4-карбоксилат. В герметизированной пробирке емкостью 40 мл, смесь бис-Вос-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (320 мг, 0,774 ммоль), бис(пинаколато)дибора (246 мг, 0,968 ммоль), ацетата калия (228 мг, 2,323 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (28,3 мг, 0,039 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. К охлажденной реакционной смеси добавляли метил-2-хлор-6-фторхинолин-4-карбоксилат (220 мг, 0,918 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия (24,93 мг, 0,038 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин. Добавляли 2 М водный K₃PO₄ (1,148 мл, 2,295 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли до объема 75 мл добавлением этилацетата. Органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% этилацетата в гексанах. Получали метил-2-((бис-Вос-амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-фторхинолин-4-карбоксилат (231 мг, 0,425 ммоль, выход 55,6%) в виде рыжеватого твердого вещества. MS ESI m/z 538,0 (M+H).

60В. 2-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-фторхинолин-4-карбоновая кислота. Раствор метил-2-((бис-Вос-амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-фторхинолин-4-карбоксилата (231 мг, 0,430 ммоль) в 4н HCl в диоксане (1,306 мл, 43,0 ммоль) перемешивали при к.т. в течение ночи. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума с получением не совсем белого твердого вещества. К раствору этого вещества в тетрагидрофуране (3,5 мл) добавляли 1н. NaOH (2,372 мл, 2,372 ммоль). Добавляли несколько капель метанола и перемешивали полученный раствор в т.н. при к.т. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума и подкисляли остаток добавлением 1н. HCl (8,5 мл). Твердый продукт выделяли путем фильтрования и сушили с получением 2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-фторхинолин-4-карбоновой кислоты (119 мг, 0,368 ммоль, выход 78%) в виде коричневого твердого вещества. MS ESI m/z 338,0 (M+H).

60. Смесь 2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-фторхинолин-4-карбоновой кислоты (20 мг, 0,062 ммоль), ВОР (41,0 мг, 0,093 ммоль), (2-((2-(аминометил)фенил)тио)фенил)метанола (18,21 мг, 0,074 ммоль) и основания Хунига (0,054 мл, 0,309 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 43-66% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 66% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-фтор-N-(2-((2-

(гидроксиметил)фенил)тио)бензил)хинолин-4-карбоксамид (4,4 мг, 7,19 мкмоль, выход 11,63%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,44 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,71 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26 (дд, J=9,2, 5,7 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=7,0, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (тд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=7,1, 3,9 Гц, 2H), 7,39 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,24 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 5,39 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,62 (д, J=5,4 Гц, 2H). MS ESI m/z 551,2 (M+H)

Пример 61. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этил-N-[(2-{[2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}фенил)метил]пиридин-3-карбоксамид



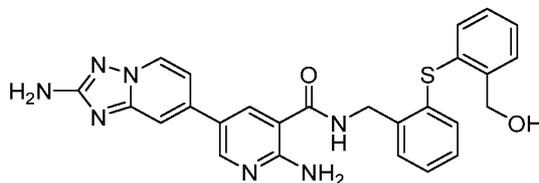
61А. Метил-5-(2-((бис-Вос)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-винилникотинат. Раствор 57А (175 мг, 0,347 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (15,68 мг, 0,038 ммоль), ацетата палладия(II) (3,90 мг, 0,017 ммоль) и 6-метил-2-винил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (159 мг, 0,868 ммоль) в диоксане (3 мл) продували азотом в течение 1 мин. Добавляли 2М К₃РO₄ (0,955 мл, 1,910 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 100°С в течение 5 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли EtOAc (35 мл). Органические фазы промывали насыщенным водным хлоридом аммония и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% этилэцетата в гексанах. Получали метил-5-(2-((бис-Вос)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-винилникотинат (101 мг) в виде смеси моно- и бис-Вос-защищенных форм. MS ESI m/z 496,1 (M+H) и 396,1 (M+H)

61В. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилникотинат. Перемешанную смесь метил-5-(2-((бис-Вос)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-винилникотината (101 мг, 0,219 ммоль, ~50% моно-Вос) и 10% Pd на угле (55,4 мг, 0,052 ммоль) в этаноле (3 мл) дегазировали вакуумированием, после чего продували водородом. Смесь перемешивали при к.т. в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением защищенного продукта. Промежуточный продукт растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли 4н. HCl в диоксане (1,085 мл, 4,34 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение ночи, смесь концентрировали до твердого вещества, метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилникотината (65 мг, 0,219 ммоль) и переносили в полученном виде на стадию последующей химической реакции. MS ESI m/z 298,1 (M+H).

61С. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилникотиновая кислота. К смеси метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилникотината (65 мг, 0,219 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (20,18 мг, 0,481 ммоль) в воде (1,5 мл). Добавляли несколько капель метанола и перемешивали смесь в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали до твердого продукта, 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилникотината лития (63 мг, 0,202 ммоль, выход 92%). MS ESI m/z 284,0 (M+H).

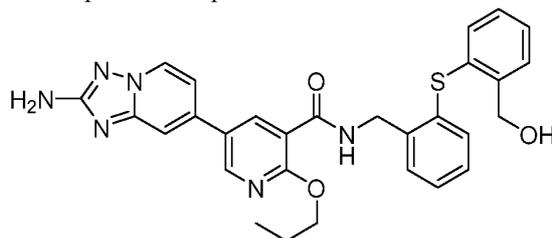
61. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилникотиновой кислоты (22 мг, 0,078 ммоль), ВОР (51,5 мг, 0,116 ммоль), (2-((2-(аминометил)фенил)тио)фенил)метанола (22,86 мг, 0,093 ммоль) и основания Хунига (0,068 мл, 0,388 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-N-(2-((2-(гидроксиметил)фенил)тио)бензил)никотинамид (9,9 мг, 0,019 ммоль, выход 24,47%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,07 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,99 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 4H), 7,25 (дт, J=19,0, 7,6 Гц, 2H), 7,08 (дд, J=19,7, 7,7 Гц, 2H), 6,09 (с, 2H), 4,73-4,46 (м, 4H), 2,93 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,23 (т, J=7,5 Гц, 3H). MS ESI m/z 511,1 (M+H).

Пример 62. 2-Амино-5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(2-{[2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}фенил)метил]пиридин-3-карбоксамид



Смесь 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (17 мг, 0,063 ммоль), ВОР (41,7 мг, 0,094 ммоль), (2-((2-(аминометил)фенил)тио)фенил)метанола (18,52 мг, 0,075 ммоль) и основания Хунига (0,055 мл, 0,315 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((2-(гидроксиметил)фенил)тио)бензил)никотинамид (13,7 мг, 0,026 ммоль, выход 42,0%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,17 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,45-7,19 (м, 8H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 5,37 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,61 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,55 (д, J=5,4 Гц, 2H). MS ESI m/z 498 (M+H).

Пример 63. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(2-{[2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}фенил)метил]-2-пропоксипиридин-3-карбоксамид



63А. Пропил-5-бром-2-пропоксиникотинат. К раствору метил-5-бром-2-хлорникотината (0,56 г, 2,236 ммоль) в THF (8 мл) при 0°C медленно добавляли 20% n-пропоксид натрия в n-пропанол (2,331 мл, 4,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли этанол (10 мл) и удаляли летучие вещества в условиях вакуума. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-25% EtOAc в гексанах. Получали пропил-5-бром-2-пропоксиникотинат (173 мг, 0,567 ммоль, выход 25,4%). MS ESI m/z 304,0 (M+H).

63В. Пропил-5-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-пропоксиникотинат: В герметизированной пробирке емкостью 40 мл, смесь бис-Вос-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (220 мг, 0,532 ммоль), бис(пинаколато)дибора (169 мг, 0,665 ммоль), ацетата калия (157 мг, 1,597 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (19,48 мг, 0,027 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. добавляли пропил-5-бром-2-пропоксиникотинат (173 мг, 0,573 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (16,96 мг, 0,026 ммоль) и дегазировали смесь путем барботирования азотом в течение 5 мин. Добавляли 2 M K₃PO₄ (водн.) (0,781 мл, 1,561 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 15 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь концентрировали нанесением на Celite. С использованием 40 г колонки ISCO неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Путем концентрирования содержащих продукт фракций получали пропил-5-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-пропоксиникотинат (232 мг, 0,409 ммоль, выход 79%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS ESI m/z 556,3 (M+H).

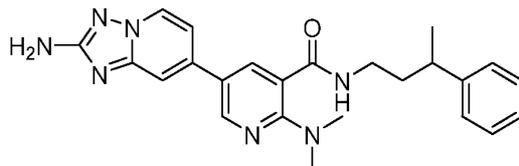
63С. Гидрохлорид пропил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-пропоксиникотината: Раствор пропил-5-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-пропоксиникотината (230 мг, 0,414 ммоль) в 4n HCl в диоксане (1258 мкл, 41,4 ммоль) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением не совсем белого твердого вещества, гидрохлорида пропил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-пропоксиникотината (171 мг, 0,415 ммоль, выход 100%). MS ESI m/z 356,3 (M+H).

63Д. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-пропоксиникотинат лития: К раствору гидрохлорида пропил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-пропоксиникотината (171 мг, 0,436 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (40,3 мг, 0,960 ммоль) в воде (1 мл). Добавляли несколько капель метанола и перемешивали полученный раствор в т.н. при к.т. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-пропоксиникотината лития (135 мг, 0,409 ммоль, выход 94%). MS ESI m/z 314,1 (M+H).

63. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-пропоксиникотината лития (19 мг, 0,061 ммоль), ВОР (40,2 мг, 0,091 ммоль), (2-((2-(аминометил)фенил)тио)фенил)метанола (17,85 мг, 0,073

ммоль) и основания Хунига (0,053 мл, 0,303 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((2-(гидроксиметил)фенил)тио)бензил)-2-пропоксиникотинамид (12,3 мг, 0,023 ммоль, выход 37,1%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79-8,67 (м, 2H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,54 (т, J=8,2 Гц, 2H), 7,39-7,17 (м, 5H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,36 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,59 (т, J=5,5 Гц, 4H), 4,40 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,79 (секст, J=7,1 Гц, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H). MS ESI m/z 541,2 (M+H).

Пример 64. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-(диметиламино)-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид



64А. Этил-5-бром-2-фторникотинат. К смеси 5-бром-2-фторникотиновой кислоты (600 мг, 2,73 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли карбонат калия (754 мг, 5,45 ммоль) и йодэтан (0,264 мл, 3,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли до объема 125 мл добавлением EtOAc. Органические фазы промывали водой, 10% раствором LiCl, насыщенным водным хлоридом аммония и соевым раствором. Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-25% EtOAc в гексанах. Получали этил-5-бром-2-фторникотинат (511 мг, 2,019 ммоль, выход 74,0%) в виде кристаллического белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (дд, J=2,6, 1,3 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=8,2, 2,6 Гц, 1H), 4,38-4,31 (м, 2H), 1,35-1,30 (м, 3H). MS ESI m/z 249,9 (M+H).

64В. Этил-5-бром-2-(диметиламино)никотинат: К раствору этил-5-бром-2-фторникотината (105 мг, 0,423 ммоль) в THF (2 мл) добавляли диметиламин (0,529 мл, 1,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества и сушили в условиях вакуума. Выделяли этил-5-бром-2-(диметиламино)никотинат (115 мг, 0,413 ммоль, 97%). MS ESI m/z 275,0 (M+H).

64С. Этил-5-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(диметиламино)никотинат. Смесь бис-Вос-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (200 мг, 0,484 ммоль), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (141 мг, 0,557 ммоль), ацетата калия (142 мг, 1,452 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,76 мг, 0,024 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C. После охлаждения до к.т. добавляли этил-5-бром-2-(диметиламино)никотинат (115 мг, 0,421 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен-палладия (13,59 мг, 0,021 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин. Добавляли 2М K₃PO₄ (водн.) (0,625 мл, 1,251 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли до общего объема 50 мл добавлением EtOAc. Органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 12 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах с получением целевого продукта (209 мг, 0,377 ммоль, выход 90%) в виде бежевого твердого вещества. MS ESI m/z 527,1 (M+H).

64Д. Гидрохлорид этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(диметиламино)никотината. К раствору этил-5-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(диметиламино)никотината (209 мг, 0,397 ммоль) в DCE (0,4 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (1,488 мл, 5,95 ммоль) и перемешивали полученный раствор при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением не совсем белого твердого вещества, гидрохлорида этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(диметиламино)никотината (144 мг, 0,377 ммоль, выход 95%). MS ESI m/z 327,1 (M+H).

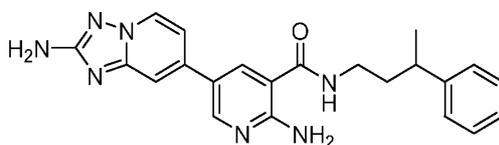
64Е. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(диметиламино)никотиновая кислота. К раствору гидрохлорида этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(диметиламино)никотината (144 мг, 0,397 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (36,6 мг, 0,873 ммоль) в воде (1 мл).

Добавляли несколько капель метанола и перемешивали реакционную смесь в течение 3 суток при к.т. Дополнительно добавляли моногидрат гидроксида лития (20 мг) в виде раствора в воде (0,75 мл) и продолжали перемешивание в течение ночи. Предпринимали попытку экстрагирования соединения, однако оно оставалось в водном слое. Водный слой концентрировали до порошка. Целевой продукт расти-

рали с изопропанолом в отрыве от солей. Органические фазы концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(диметиламино)никотиновой кислоты (91 мг, 0,290 ммоль, выход 73,0%). MS ESI m/z 299,1 (M+H).

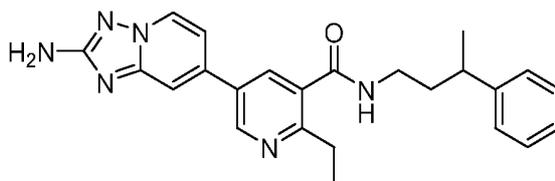
64. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(диметиламино)никотиновой кислоты (19 мг, 0,064 ммоль) ВОР (42,3 мг, 0,096 ммоль), гидрохлорида 3-фенилбутан-1-амина (14,19 мг, 0,076 ммоль) и основания Хунига (0,056 мл, 0,318 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали в течение 6 ч при к.т. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(диметиламино)-N-(3-фенилбутил)никотинамид (6,9 мг, 0,016 ммоль, выход 24,97%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73-8,30 (м, 5H), 7,89 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,37-7,08 (м, 6H), 3,21-3,06 (м, 2H), 2,99 (с, 6H), 2,80 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 1,81 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 3H). MS ESI m/z 430 (M+H).

Пример 65. 2-Амино-5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид



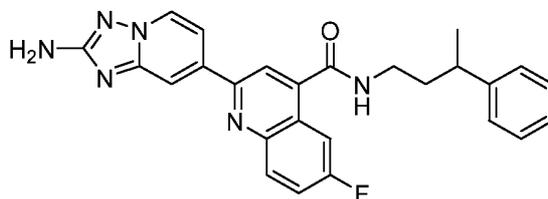
Смесь 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотиновой кислоты (17 мг, 0,063 ммоль) ВОР (41,7 мг, 0,094 ммоль), гидрохлорида 3-фенилбутан-1-амина (14,02 мг, 0,075 ммоль) и основания Хунига (0,055 мл, 0,315 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали в течение 6 ч при к.т. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-амино-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-фенилбутил)никотинамид (12,5 мг, 0,031 ммоль, выход 49,0%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62-8,52 (м, 3H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,33-7,22 (м, 5H), 7,20-7,14 (м, 1H), 3,38-3,03 (м, 2H), 2,84-2,74 (м, 1H), 1,84 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 3H) сигналы 4 протонов утрачиваются вследствие подавления сигнала воды. MS ESI m/z 402,2 (M+H)

Пример 66. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этил-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид



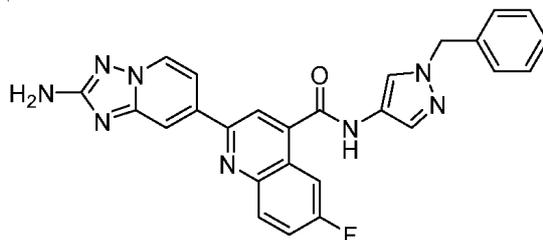
Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилникотината лития (12 мг, 0,041 ммоль), ВОР (27,5 мг, 0,062 ммоль), гидрохлорида 3-фенилбутан-1-амина (9,25 мг, 0,050 ммоль) и основания Хунига (0,036 мл, 0,207 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали в течение 6 ч при к.т. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-65% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-N-(3-фенилбутил)-никотинамид (6,4 мг, 0,015 ммоль, выход 36,1%). MS ESI m/z 414,9 (M+H).

Пример 67. 2-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-6-фтор-N-(3-фенилбутил)-хинолин-4-карбоксамид



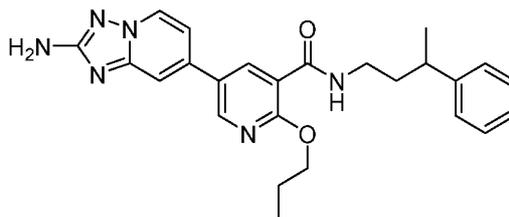
Смесь 2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-фторхинолин-4-карбоновой кислоты (18 мг, 0,056 ммоль), ВОР (36,9 мг, 0,084 ммоль), гидрохлорида 3-фенилбутан-1-амина (12,41 мг, 0,067 ммоль) и основания Хунига (0,049 мл, 0,278 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали в т.н. при к.т. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-фтор-N-(3-фенилбутил)хинолин-4-карбоксамид (12,6 мг, 0,027 ммоль, выход 48,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (ушир. с, 1H), 8,70 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,24 (дд, J=9,0, 5,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,79 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,35-7,16 (м, 5H), 3,34-3,19 (м, 1H), 2,90-2,81 (м, 1H), 1,91 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,27 (д, J=6,8 Гц, 3H). Сигналы 3 протонов не наблюдались вследствие подавления сигнала. MS ESI m/z 455,1 (M+H).

Пример 68. 2-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(1-бензил-¹H-пиразол-4-ил)-6-фторхинолин-4-карбоксамид



Смесь 2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-фторхинолин-4-карбоновой кислоты (18 мг, 0,056 ммоль), ВОР (36,9 мг, 0,084 ммоль), гидрохлорида 1-бензил-¹H-пиразол-4-амина (14,01 мг, 0,067 ммоль) и основания Хунига (0,039 мл, 0,223 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали в т.н. при к.т. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-бензил-¹H-пиразол-4-ил)-6-фторхинолин-4-карбоксамид (13,0 мг, 0,027 ммоль, выход 47,8%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,05 (с, 1H), 8,71 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,31-8,25 (м, 2H), 8,03-7,98 (м, 1H), 7,89 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,84-7,77 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 3H), 6,18 (с, 2H), 5,37 (с, 2H). MS ESI m/z 478,9 (M+H).

Пример 69. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(3-фенилбутил)-2-пропоксипиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-пропоксиникотината лития (16 мг, 0,050 ммоль), ВОР (33,2 мг, 0,075 ммоль), гидрохлорида 3-фенилбутан-1-амина (11,17 мг, 0,060 ммоль) и основания Хунига (0,044 мл, 0,251 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали в т.н. при к.т. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-фенилбутил)-2-пропокси-никотинамид (10,3 мг, 0,023 ммоль, выход 45,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,34-7,16 (м, 6H), 6,04 (с, 2H), 4,40 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,21 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,87-2,79 (м, 1H), 1,89-1,74 (м, 4H), 1,24 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,99 (т, J=7,5 Гц, 3H). MS ESI m/z 445,3 (M+H).

Пример 70. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-(метиламино)-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид



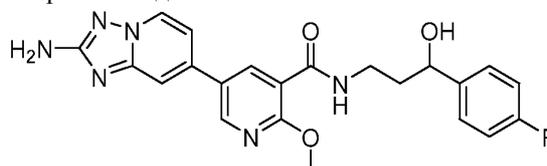
70А. Этил-5-бром-2-(метиламино)никотинат. К раствору 64А (130 мг, 0,524 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 1М метиламин в THF (0,655 мл, 1,310 ммоль) и перемешивали полученный раствор при к.т. в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества и распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным хлоридом аммония (15 мл). Органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением этил-5-бром-2-(метиламино)никотината (125 мг, 0,458 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества. MS ESI m/z 260,9 (M+H).

70В. Этил-5-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метиламино)никотинат. В герметизированной пробирке емкостью 20 мл, смесь бис-Вос-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (195 мг, 0,472 ммоль), бис(пинаколато)дибора (150 мг, 0,590 ммоль), ацетата калия (139 мг, 1,416 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (17,26 мг, 0,024 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. К охлажденной реакционной смеси добавляли этил-5-бром-2-(метиламино)никотинат (125 мг, 0,482 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (14,97 мг, 0,023 ммоль). Неочищенную смесь дегазировали барботированием смеси в течение 5 мин. Добавляли 2 М K₃PO₄ (водн.) (0,689 мл, 1,378 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 15 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли до объема 50 мл добавлением EtOAc. Органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 12 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением целевого продукта (189 мг, 0,361 ммоль, выход 79%) в виде бежевого твердого вещества. MS ESI m/z 513,4 (M+H).

70С. 5-(2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метиламино)никотиновая кислота. К раствору этил-5-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метиламино)никотината (189 мг, 0,369 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 1н. гидроксид натрия (1,844 мл, 1,844 ммоль) и несколько капель метанола. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума. Неочищенный остаток подкисляли до pH~3 добавлением 1н. HCl (~5 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метиламино)никотиновой кислоты (107 мг, 0,273 ммоль, выход 74,0%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS ESI m/z 385,2 (M+H).

70. Смесь 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метиламино)никотиновой кислоты (20 мг, 0,052 ммоль), ВОР (34,5 мг, 0,078 ммоль), гидрохлорида 3-фенилбутан-1-амин (14,49 мг, 0,078 ммоль) и основания Хунига (0,045 мл, 0,260 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали в т.н. при к.т. Реакционную смесь разбавляли до объема 50 мл добавлением EtOAc, а затем промывали 10% раствором LiCl и соевым раствором (2×). Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в TFA (0,200 мл, 2,60 ммоль), перемешивали в течение 15 мин и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метиламино)-N-(3-фенилбутил)никотинамид (15 мг, 0,035 ммоль, выход 67,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,63 (ушир. с, 1H), 8,56 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,35-7,22 (м, 5H), 7,21-7,13 (м, 1H), 5,97 (с, 2H), 3,12 (тд, J=13,2, 7,2 Гц, 2H), 2,95 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,85-2,75 (м, 1H), 1,85 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,25 (д, J=7,0 Гц, 3H). MS ESI m/z 416,2 (M+H).

Пример 71. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3R)-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-пропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



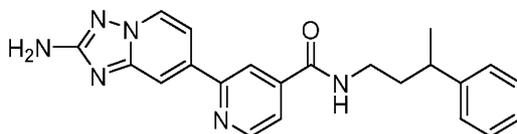
71А. 3-Амино-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол. К раствору 3-(4-фторфенил)-3-оксопропаннитрила (1,73 г, 10,60 ммоль) в THF (35,3 мл) добавляли NH_3 -диметилсульфид (2М в THF, 10,60 мл, 21,21 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии на системе Isco (24 г, 0-10% [20% (2н. $\text{NH}_3/\text{MeOH})/\text{DCM}]/\text{DCM}$) с получением 3-амино-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (0,75 г, 4,43 ммоль, выход 41,8%) в виде вязкого желтого масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ 7,40-7,35 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 2H), 4,75 (дд, $J=8,0, 5,1$ Гц, 1H), 2,86-2,73 (м, 2H), 1,95-1,79 (м, 2H). MS ESI m/z 170,1 (M+H).

71. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамид: К раствору 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (100 мг, 0,351 ммоль), 3-амино-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (104 мг, 0,613 ммоль) и DIPEA (0,184 мл, 1,052 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли BOP (233 мг, 0,526 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10/1) с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метоксиникотинамида в виде рацемата. Рацемат дополнительно очищали и разделяли энантиомеры с использованием двухстадийной препаративной SFC на следующих условиях: Waters Thar 350; колонка: Princeton CN (3x25 см, 5 мкм); температура колонки: 40°C; давление: 100 бар; подвижная фаза: A= CO_2 ; B=MeOH с 0,1% NH_4OH ; изократическое элюирование: A/B=70:30; скорость потока: 180 мл/мин; УФ при 220 нм; колонка: Princeton CN (5x25 см, 5 мкм); температура колонки: 30°C; давление: 100 бар; подвижная фаза: A= CO_2 , B=MeOH с 0,1% NH_4OH ; изократическое элюирование: A/B=55:45; скорость потока: 270 мл/мин; УФ при 220 нм. Фракции, содержащие пик 1, концентрировали с получением 71-1, энантиомера 1 (18,4 мг, 0,041 ммоль, выход 12%). Фракции, содержащие пик 2, концентрировали с получением 71-2, энантиомера 2 (17,4 мг, 0,041 ммоль, выход 11,4%).

71-1, энантиомер 1: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,53-8,50 (м, 1H), 7,65 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,6, 5,4$ Гц, 2H), 7,30 (дд, $J=7,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,11-7,04 (м, 2H), 4,83-4,81 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,65-3,52 (м, 2H), 2,10-1,99 (м, 2H). MS ESI m/z 437,0 (M+H).

71-2, энантиомер 2: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,51 (дд, $J=7,0, 0,7$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=1,9, 0,8$ Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,30 (дд, $J=7,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,11-7,04 (м, 2H), 4,81-4,74 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,66-3,48 (м, 2H), 2,14-1,94 (м, 2H). MS ESI m/z 437,0 (M+H).

Пример 72. 2-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(3-фенилбутил)пиридин-4-карбоксамид



72А. Метил-2-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)изоникотинат. В герметизированной пробирке емкостью 40 мл, смесь бис-Вос-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (375 мг, 0,907 ммоль), бис(пинаколато)дибора (288 мг, 1,134 ммоль), ацетата калия (267 мг, 2,72 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (33,2 мг, 0,045 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали до твердого вещества. К неочищенному твердому веществу добавляли метил-2-хлоризоникотинат (175 мг, 1,020 ммоль), дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценапалладия (27,7 мг, 0,042 ммоль) и диоксан (8 мл). Смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин. Добавляли 2 М K_3PO_4 (водн.) (1,275 мл, 2,55 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 25 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь концентрировали нанесением на Celite. С использованием 24 г колонки ISCO неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали метил-2-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)изоникотинат (367 мг, 0,743 ммоль, выход 87%) в виде рыжеватого твердого вещества. Вещество в полученном виде переносили на стадию последующей химической реакции.

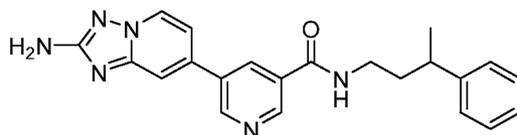
72В. 2-(2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)изоникотиновая кислота: К раствору метил-2-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)изоникотината (367 мг, 0,782 ммоль) в THF (8 мл) добавляли 1н. гидроксид натрия (3,91 мл, 3,91 ммоль) и несколько капель метанола. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума и подкисляли остаток до pH~3 добавлением 1н. HCl (~5 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)изоникотиновой кислоты (192 мг, 0,513 ммоль, выход 65,7%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS ESI m/z 356,1 (M+H).

72С. трет-Бутил-(7-(4-((3-фенилбутил)карбамоил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат: Смесь 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)изонико-

тиновой кислоты (20 мг, 0,056 ммоль) и BOP (37,3 мг, 0,084 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали в течение 10 мин при к.т. Добавляли гидрохлорид 3-фенилбутан-1-амин (12,54 мг, 0,068 ммоль) и основание Хунига (0,049 мл, 0,281 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при к.т. Реакционную смесь разбавляли до общего объема 50 мл добавлением EtOAc. Органические фазы промывали 10% раствором хлорида лития (1×) и соевым раствором (2×). После сушки над безводным сульфатом натрия, органические фазы фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(7-(4-((3-фенилбутил)карбамоил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (26 мг, 0,051 ммоль, 90%). MS ESI m/z 487,1 (M+H).

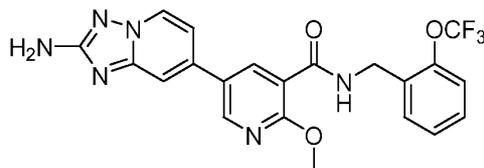
72. К раствору трет-бутил-(7-(4-((3-фенилбутил)карбамоил)пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (27 мг, 0,055 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (0,169 мл, 5,55 ммоль) и перемешивали полученный раствор при к.т. в течение уикенда. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-фенилбутил)-изоникотинамид (4,6 мг, 0,012 ммоль, выход 21,24%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (д, J=4,9 Гц, 2H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,73 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,35-7,22 (м, 4H), 7,20-7,12 (м, 1H), 6,09 (с, 2H), 3,32-3,12 (м, 2H), 2,84-2,76 (м, 1H), 1,86 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,24 (д, J=7,0 Гц, 3H). MS ESI m/z 387 (M+H).

Пример 73. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид



К раствору трет-бутил-(7-(5-((3-фенилбутил)карбамоил)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (40 мг, 0,082 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (0,250 мл, 8,22 ммоль) и перемешивали полученный раствор при к.т. в течение уикенда. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-фенилбутил)никотинамид (16,9 мг, 0,043 ммоль, выход 52,7%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (ушир. с, 1H), 9,00 (ушир. с, 1H), 8,72 (д, J=7,0 Гц, 2H), 8,52 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,33-7,15 (м, 5H), 7,14-7,00 (м, 1H), 3,47 (ушир. с, 1H), 3,32-3,12 (м, 2H), 2,86-2,76 (м, 1H), 1,86 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,25 (д, J=7,0 Гц, 3H). MS ESI m/z 387 (M+H).

Пример 74. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



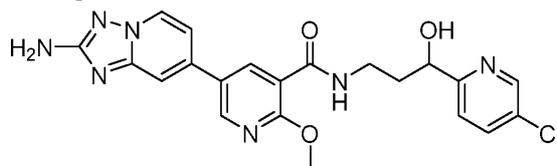
74А. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат: Смесь 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (0,939 г, 4,41 ммоль), метил-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (1,55 г, 5,29 ммоль), трифосфата калия (2 М в воде) (6,61 мл, 13,22 ммоль) и диоксана (25 мл) дегазировали вакуумированием/барботированием азота (3×). Добавляли аддукт дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия и CH₂Cl₂ (0,360 г, 0,441 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (2×). Реакционную смесь помещали на масляную баню при 70°C и перемешивали в течение ночи. На дне и стенках колбы осаждался белый осадок. Гетерогенную реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Твердое вещество собирали путем вакуум-фильтрации и хорошо промывали этилацетатом, водой и этилацетатом. Соединение сушили с получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината (0,630 г, 2,105 ммоль, выход 47,8%) в виде белого твердого вещества. Фильтрат переносили в делительную воронку, органический слой собирали и промывали соевым раствором. Водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток разбавляли дихлорметаном и обрабатывали ультразвуком. Полученное твердое вещество собирали путем вакуум-фильтрации и хорошо просушивали с получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-

а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината (0,280 г, 0,936 ммоль, выход 21,23%) в виде белого твердого вещества. MS ESI m/z 300,1 (M+H).

74В. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат лития. Смесь метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината (0,728 г, 2,432 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (0,102 г, 2,432 ммоль) в смеси метанола (10 мл), тетрагидрофурана (10,00 мл) и воды (5,00 мл) перемешивали при к.т. до гомогенности реакционной смеси (~4-5 ч). Реакционную смесь концентрировали, сушили в условиях пониженного давления в течение уикенда с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат лития (0,711 г, 2,433 ммоль, выход 100%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS ESI m/z 286,1 (M+H).

74. К раствору 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината лития (35 мг, 0,123 ммоль), (2-(трифторметокси)фенил)метанамина (24,69 мг, 0,123 ммоль) и основания Хунига (0,107 мл, 0,613 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (65,1 мг, 0,147 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали на Combiflash RF200 в следующих условиях: колонка: 43 г C18 RediSep колонка с обращенной фазой, растворитель А: 0,1% TFA в воде/MeOH (90/10); растворитель В: 0,1% TFA в воде/MeOH (10/90); скорость потока: 40 мл/мин; начальное %В: 10%, конечное %В: 100%; длина волны 1: 254 нм, длина волны 2: 214 нм. Выделенный продукт поглощали этилацетатом (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксиамида (41 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 3H), 7,25 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,61 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H). MS ESI m/z 459,3 (M+H).

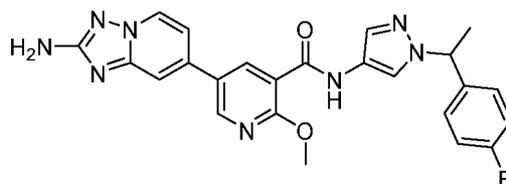
Пример 75. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксиамид



75А. 3-Амино-1-(5-хлорпиридин-2-ил)пропан-1-ола дигидрохлорид получали из 3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-оксопропаннитрила тем же способом, что и промежуточный продукт 71А.

75. К раствору 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (15 мг, 0,037 ммоль), 3-амино-1-(5-хлорпиридин-2-ил)пропан-1-ола дигидрохлорида (7,17 мг, 0,028 ммоль) и основания Хунига (0,032 мл, 0,184 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (19,54 мг, 0,044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением продукта (3,8 мг, 8,4 мкмоль, 22,6%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,61-8,48 (м, 3H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,94-7,86 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (ушир. д, J=5,9 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,85 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 4,77-4,68 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,48-3,34 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,86 (ушир. дд, J=13,8, 7,2 Гц, 1H). MS ESI m/z 454,1 (M+H).

Пример 76. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{1-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-1H-пирозол-4-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксиамид



76А. 1-(1-Бромэтил)-4-фторбензол: Раствор 1-(4-фторфенил)этанола (0,455 мл, 3,57 ммоль) и трибромид фосфора (0,673 мл, 7,13 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) нагревали при 70°C в течение 3 суток. Реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом и разбавляли этилацетатом. Органический слой разделяли и промывали водой, затем соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью гексаны/CH₂Cl₂ (2/1) с получением 1-(1-бромэтил)-4-фторбензола (154 мг, 0,758 моль, 21,3%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,49-7,40 (м,

2H), 7,09-7,00 (м, 2H), 5,23 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 2,06 (д, J=6,8 Гц, 3H).

76B. 1-(1-(4-Фторфенил)этил)-4-нитро-¹H-пиразол. К раствору 4-нитро-¹H-пиразола (25 мг, 0,221 ммоль) и карбоната калия (36,7 мг, 0,265 ммоль) в DMF (1 мл) при 23°C добавляли 1-(1-бромэтил)-4-фторбензол (44,9 мг, 0,221 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали методом колоночной хроматографии на системе Isco (12 г, 0-50% EtOAc/Hex) с получением 1-(1-(4-фторфенил)этил)-4-нитро-¹H-пиразола в виде рацемата. (42 мг, 0,179 ммоль, 81%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,66 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 2H), 5,67 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 1,92 (д, J=7,1 Гц, 3H). MS ESI m/z 236,1 (M+H).

Рацемическое вещество подвергали хиральной очистке с использованием следующих условий препаративной SFC: препаративная колонка: AD-H (3×25 см, 5 мкм, #122090); давление на BPR: 100 бар; температура: 35°C; скорость потока: 150 мл/мин; подвижная фаза: CO₂/MeOH с 0,1% NH₄OH (90/10); длина волны детектора: 220 нм; программа разделения: пакетная инъекция; инъекция: 0,5 мл с продолжительностью цикла: 1,5 мин; получение образца: 42 мг/5 мл MeOH, 8,4 мг/мл; производительность: 168 мг/ч. Фракции, содержащие пик 1, концентрировали с получением энантиомера 1 (76B-1, 11,7 мг, 0,050 ммоль, выход 27,9%). MS ESI m/z 236,1 (M+H). Фракции, содержащие пик 2, концентрировали с получением энантиомера 2 (76B-2, 14,9 мг, 0,063 ммоль, выход 35,5%).

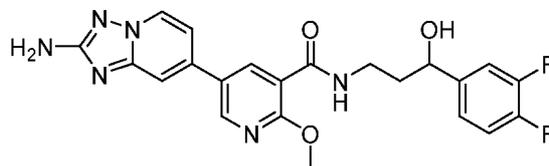
76C. Суспензию раствора 1-(1-(4-фторфенил)этил)-4-нитро-¹H-пиразола (энантиомер 1, 11,7 мг, 0,050 ммоль), Pd/C (0,318 мг, 2,98 мкмоль) в MeOH (2 мл) под давлением водорода 1 атм перемешивали при 23°C в течение 16 ч. Путем фильтрования реакционной смеси и концентрирования в условиях вакуума получали 1-(1-(4-фторфенил)этил)-¹H-пиразол-4-амин (энантиомер 1) (7,8 мг, 0,038 ммоль, 76%). MS ESI m/z 206,1 (M+H). Проводили реакцию с 1-(1-(4-фторфенил)этил)-¹H-пиразол-4-амином (энантиомер 2) в сходных условиях с получением 1-(1-(4-фторфенил)этил)-¹H-пиразола-амина (энантиомер 2) (10,8 мг, 0,053 ммоль, 83%). MS ESI m/z 206,2 (M+H).

76. К раздельным раствором 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (22 мг, 0,077 ммоль), одного энантиомера 1-(1-(4-фторфенил)этил)-¹H-пиразол-4-амина (10,29 мг, 0,050 ммоль) и основания Хунига (0,040 мл, 0,231 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (40,9 мг, 0,093 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением продукта 76-1 (10 мг, 0,021 ммоль, 36,6%) и продукта 76-2 (13,4 мг, 0,028 ммоль, 36,8%).

76-1, энантиомер 1: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,34 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,33 (ушир. дд, J=8,2, 5,6 Гц, 2H), 7,27 (ушир. д, J=6,0 Гц, 1H), 7,17 (ушир. т, J=8,8 Гц, 2H), 6,04 (с, 2H), 5,63 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 1,80 (ушир. д, J=7,0 Гц, 3H). MS ESI m/z 473,1 (M+H).

76-2, энантиомер 2: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,35 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,59 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,27 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 7,17 (ушир. т, J=8,6 Гц, 2H), 6,03 (с, 2H), 5,62 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 1,79 (ушир. д, J=6,9 Гц, 3H). MS ESI m/z 473,3 (M+H).

Пример 77. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид

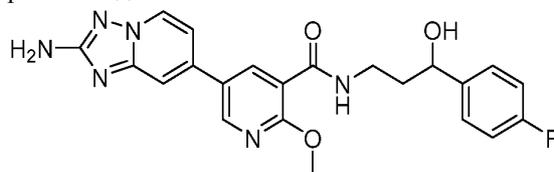


77А. 3-Амино-1-(5-хлорпиридин-2-ил)пропан-1-ола дигидрохлорид получали из 3-(3,4-дифторфенил)-3-оксопропаннитрила тем же способом, что и промежуточный продукт 71А.

77. К раствору 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (20 мг, 0,070 ммоль), 3-амино-1-(3,4-дифторфенил)пропан-1-ола (8,53 мг, 0,046 ммоль) и основания Хунига (0,037 мл, 0,210 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (46,5 мг, 0,105 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением продукта (11,2 мг, 24,6 мкмоль, 35,2%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,53 (ушир. т, J=5,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,67

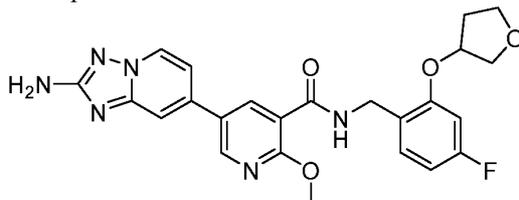
(с, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,24 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 7,20 (ушир. с, 1H), 6,02 (с, 2H), 5,70 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 4,70 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,37 (ушир. д, J=6,2 Гц, 2H), 1,94-1,79 (м, 2H), 0,20-0,12 (м, 1H). MS ESI m/z 455,2 (M+H).

Пример 78. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



К раствору 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (20 мг, 0,070 ммоль), 3-амино-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (7,71 мг, 0,046 ммоль) и основания Хунига (0,037 мл, 0,210 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли ВОР (46,5 мг, 0,105 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-70% В в течение 18 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением продукта (11,1 мг, 25,4 мкмоль, 36,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,58 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 8,54 (ушир. с, 1H), 8,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,39 (ушир. дд, J=7,5, 6,1 Гц, 2H), 7,24 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 7,14 (ушир. т, J=8,7 Гц, 2H), 6,03 (с, 2H), 5,53 (ушир. д, J=3,5 Гц, 1H), 4,74-4,66 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,38 (br q, J=6,1 Гц, 2H), 1,86 (дт, J=12,9, 6,5 Гц, 2H). MS ESI m/z 437,3 (M+H).

Пример 79. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[4-фтор-2-(оксолан-3-илокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



79А. 4-Фтор-2-((тетрогидрофуран-3-ил)окси)бензонитрил. К раствору тетрогидрофуран-3-ола (0,33 мл, 4,03 ммоль) в THF (7 мл) добавляли NaH (60 мас.%, 138 мг, 3,45 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин, добавляли 2,4-дифторбензонитрил (0,4 г, 2,88 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 1 ч, реакционную смесь вливали в делительную воронку, содержащую насыщенный водный бикарбонат натрия и дихлорметан. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на системе Biotage (10-30% EtOAc/Hex). Продукт (400 мг, 1,930 ммоль, 67%) выделяли в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,52-7,62 (м, 1H), 6,70-6,82 (м, 1H), 6,55-6,65 (м, 1H), 4,91-5,01 (м, 1H), 3,90-4,17 (м, 4H), 2,12-2,35 (м, 2H).

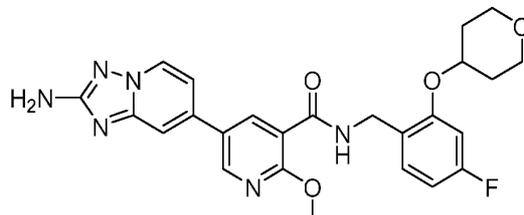
79В. (4-Фтор-2-((тетрогидрофуран-3-ил)окси)фенил)метанамина гидрохлорид. К раствору 4-фтор-2-((тетрогидрофуран-3-ил)окси)бензонитрила (400 мг, 1,930 ммоль) в EtOH (50 мл) на шейкере Парра добавляли 10% Pd/C (2 кончика шпателя). Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода 50 фунт./кв. дюйм в течение ночи.

Реакционную смесь фильтровали через Celite и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток поглощали EtOAc и снова фильтровали через Celite. Неочищенный остаток поглощали эфиром и обрабатывали HCl (2 М в эфире, 4 мл). Продукт (395 мг, 83%) выделяли в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (свободное основание, 400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,17 (дд, J=8,31, 6,80 Гц, 1H), 6,61 (тд, J=8,31, 2,52 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=10,70, 2,39 Гц, 1H), 4,88-4,95 (м, 1H), 3,86-4,04 (м, 4H), 3,77 (д, J=14,40 Гц, 1H), 3,73 (д, J=14,40 Гц, 1H), 2,12-2,29 (м, 2H).

79. Во флакон с 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинатом Na⁺ (25 мг, 0,081 ммоль) в DMF (406 мкл) добавляли (4-фтор-2-((тетрогидрофуран-3-ил)окси)фенил)метанамина гидрохлорид (20,09 мг, 0,081 ммоль), основание Хунига (42,5 мкл, 0,243 ммоль) и ВОР (35,9 мг, 0,081 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Выход продукта составил 5,5 мг. ¹H-ЯМР

(500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,65 (ушир. т, J=5,7 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,29 (ушир. т, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 6,91 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 6,76 (ушир. т, J=9,3 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,11 (ушир. с, 1H), 4,42 (ушир. д, J=5,3 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,96-3,91 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 1H), 2,30-2,19 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H). MS ESI m/z 479,1 (M+H).

Пример 80. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[4-фтор-2-(оксан-4-илокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



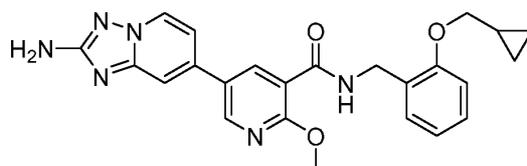
80А. 4-Фтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензонитрил. К раствору тетрагидро-4Н-пиран-4-ола (0,37 мл, 3,92 ммоль) в THF (7 мл) добавляли NaH (60 мас.%, 138 мг, 3,45 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин, добавляли 2,4-дифторбензонитрил (0,4 г, 2,88 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 1 ч, реакционную смесь вливали в делительную воронку, содержащую насыщенный водный бикарбонат натрия и дихлорметан. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на системе Biotage (10-30% EtOAc/Hex). Продукт (280 мг, 1,266 ммоль, 44%) выделяли в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,56 (дд, J=8,56, 6,30 Гц, 1 H), 6,72 (ддд, J=8,31, 2,27 Гц, 1 H), 6,67 (дд, J=10,58, 2,27 Гц, 1 H), 4,55-4,64 (м, J=7,11, 7,11, 3,65, 3,53 Гц, 1 H), 4,00 (ддд, J=11,46, 7,43, 3,78 Гц, 2 H), 3,63 (ддд, J=11,46, 7,43, 3,53 Гц, 2 H), 2,00-2,09 (м, 2 H), 1,83-1,93 (м, 2 H).

80В. (4-Фтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)метанамина гидрохлорид. К раствору 4-фтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензонитрила (280 мг, 1,266 ммоль) в EtOH (50 мл) на шейкере Парра добавляли 10% Pd/C (2 кончика шпателя). Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода 50 фунт./кв. дюйм в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток поглощали EtOAc и снова фильтровали через Celite. Неочищенный остаток поглощали эфиром и обрабатывали HCl (2 M в эфире, 4 мл). Продукт (286 мг, 86%) выделяли в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (свободное основание, 400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,18 (т, J=7,10 Гц, 1H), 6,56-6,65 (м, 2H), 4,47-4,55 (м, 1H), 3,93-4,01 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,62 (ддд, J=11,46, 7,93, 3,27 Гц, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 1,76-1,88 (м, 2H).

80. Во флакон с 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинатом Na⁺ (25 мг, 0,081 ммоль) в DMF (406 мкл) добавляли (4-фтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)метанамина гидрохлорид (21,23 мг, 0,081 ммоль), основание Хунига (42,5 мкл, 0,243 ммоль) и BOP (35,9 мг, 0,081 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Выход продукта составил 9,4 мг. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,68 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,29 (ушир. т, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 7,00 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 6,73 (ушир. т, J=8,5 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,69 (ушир. с, 1H), 4,46 (ушир. д, J=5,7 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,89-3,79 (м, 2H), 1,98 (ушир. д, J=10,1 Гц, 2H), 1,71-1,60 (м, 2H).

Примечание: сигнал CH₂ из кольца THP не представлен - скрыт пиком подавления воды. MS ESI m/z 493,1 (M+H).

Пример 81. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



81А. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат. Смесь 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (0,2 г, 0,939 ммоль), метил-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (0,330 г, 1,127 ммоль), трифосфата калия (M, 1,408 мл, 2,82 ммоль), аддукта дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия и CH₂Cl₂ (0,038 г, 0,047 ммоль) и тетро-

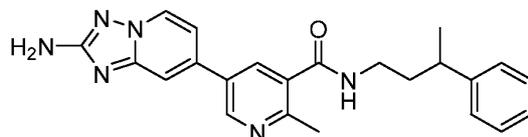
гидрофурана (4,69 мл) дегазировали путем барботирования азотом (3 мин). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Дополнительно добавляли катализатор (5%) и продолжали нагревание в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. добавляли воду. После перемешивания в течение 20 мин, выделяли твердый продукт. Твердый продукт промывали дихлорметаном. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат (90 мг, 0,301 ммоль, выход 32,0%) выделяли в виде рыжеватого твердого вещества. MS ESI m/z 300,1 (M+H).

81В. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат лития. К смеси метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината (300 мг, 1,002 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (50,5 мг, 1,203 ммоль) в воде (0,5 мл). Добавляли несколько капель метанола и перемешивали полученную смесь в т.н. при к.т. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината лития (232 мг, 0,770 ммоль, выход 77%). Вещество использовали в полученном виде в последующей химической реакции. MS ESI m/z 286,0 (M+H).

81. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината лития (65 мг, 0,223 ммоль), ВОР (148 мг, 0,335 ммоль), (2-(циклопропилметокси)фенил)метанамина (49,5 мг, 0,279 ммоль) и основания Хунига (0,195 мл, 1,116 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (1×), 10% раствором LiCl (1×) и соевым раствором (1×). Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Неочищенный остаток очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-10% MeOH/DCM. Остаток дополнительно очищали на второй колонке, элюируя 0-100% EtOAc/Hex. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси)бензил)-2-метоксиникотинамид (25 мг, 0,054 ммоль, выход 24,19%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,69 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 3H), 6,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,54 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,08-4,03 (м, 3H), 3,96-3,90 (м, 2H), 1,35-1,22 (м, 1H), 0,63-0,52 (м, 2H), 0,42-0,32 (м, 2H). MS ESI m/z 445,1 (M+H).

Пример 82. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метил-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид

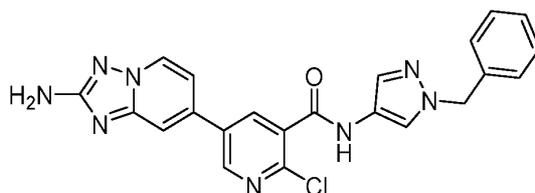


82А. Этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотинат. Во флакон с этил-5-бром-2-метилникотинатом (48,8 мг, 0,2 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксабораном) (60,9 мг, 0,240 ммоль), ацетатом калия (29,4 мг, 0,300 ммоль) и аддуктом PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16,33 мг, 0,020 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (1000 мкл). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Флакон закрывали крышкой и нагревали при 80°C в течение 3 ч и при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. добавляли 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (38,3 мг, 0,180 ммоль), а затем карбонат калия (2 М, 250 мкл, 0,500 ммоль). Смесь снова барботировали азотом в течение 3 мин. Флакон закрывали крышкой и нагревали реакционную смесь при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли воду и выделяли твердый продукт путем вакуум-фильтрования и промывания водой. Этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотинат (45,8 мг, 0,154 ммоль, выход 77%) выделяли в виде коричневого твердого вещества. MS ESI m/z 298,1 (M+H).

82В. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотинат натрия. В круглодонную колбу с этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотинатом (45,8 мг, 0,154 ммоль) в этаноле (770 мкл) добавляли гидроксид натрия (1н., 308 мкл, 0,308 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и сушили в т.н. в условиях вакуума. Вещество использовали в полученном виде в последующей химической реакции. MS ESI m/z 270,1 (M+H).

82. Во флакон с 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотинатом Na⁺ (21,92 мг, 0,075 ммоль) в DMF (375 мкл) добавляли гидрохлорид 3-фенилбутан-1-амина (13,93 мг, 0,075 ммоль), основание Хунига (39,3 мкл, 0,225 ммоль) и ВОР (33,2 мг, 0,075 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центростремительного упаривания. Выход продукта составил 10,7 мг. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,54 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,32-7,27 (м, 3H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,20-7,13 (м, 1H), 3,23-3,07 (м, 2H), 2,85-2,74 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,81 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,22 (д, J=6,9 Гц, 3H). Примечание: неизвестный пик при 3,54 м.д. MS ESI m/z 401,1 (M+H).

Пример 83. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(1-бензил-¹H-пиразол-4-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоксамид

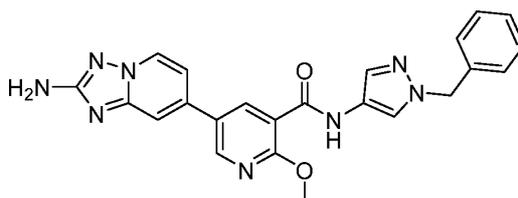


83А. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотинат. Во флакон с метил-5-бром-2-хлорникотинатом (50 мг, 0,200 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксабороланом) (60,8 мг, 0,240 ммоль), ацетатом калия (29,4 мг, 0,299 ммоль) и аддуктом PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16,30 мг, 0,020 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (998 мкл). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Флакон закрывали крышкой и нагревали при 80°C в течение 3 ч при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. добавляли 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (38,3 мг, 0,180 ммоль), азатем карбонат калия (2 М, 250 мкл, 0,499 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 3 мин. Флакон закрывали крышкой и нагревали реакцию смесь при 90°C в течение 1 ч и охлаждали до к.т. в течение ночи. Добавляли воду и выделяли твердый продукт путем вакуум-фильтрования и промывания водой. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотинат (53 мг, 0,175 ммоль, выход 87%) выделяли в виде желтого твердого вещества. MS ESI m/z 304,0 (M+H).

83В. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотинат натрия. В круглодонную колбу с метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотинатом (53 мг, 0,175 ммоль) в метаноле (873 мкл) добавляли гидроксид натрия (1н, 349 мкл, 0,349 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и сушили в т.н. в условиях вакуума. Использовали в полученном виде в последующей химической реакции. MS ESI m/z 290,0 (M+H).

83. Во флакон с 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорникотинатом Na⁺ (27,5 мг, 0,088 ммоль) в DMF (440 мкл) добавляли 1-бензил-¹H-пиразол-4-амин (15,24 мг, 0,088 ммоль), основание Хунига (46,1 мкл, 0,264 ммоль) и ВОР (38,9 мг, 0,088 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Выход продукта составил 4,6 мг (10,3 мкмоль, 11,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 8,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,40-7,21 (м, 6H), 6,10 (с, 1H), 5,31 (с, 2H). MS ESI m/z 445,2 (M+H).

Пример 84. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(1-бензил-¹H-пиразол-4-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



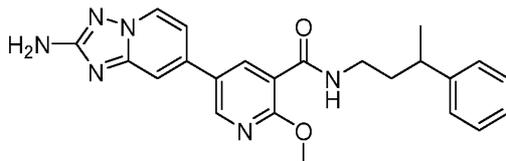
84А. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат. Во флакон с метил-5-бром-2-метоксиникотинатом (0,13 г, 0,528 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксабороланом) (0,161 г, 0,634 ммоль), ацетатом калия (0,078 г, 0,792 ммоль) и аддуктом PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,043 г, 0,053 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (2,64 мл). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Флакон закрывали крышкой и нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (0,050 г, 0,235 ммоль), а затем карбонат калия (2 М, 0,660 мл, 1,321 ммоль). Смесь снова барботировали азотом в течение 3 мин. Флакон закрывали крышкой и нагревали реакцию смесь при 100°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой. Выпавшее в осадок твердое вещество выделяли путем вакуум-фильтрования и промывания водой. Продукт, метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат (68 мг, 0,227 ммоль, выход 43,0%), выделяли в виде бледно-серого твердого вещества. MS ESI m/z 300,0 (M+H).

84В. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат натрия. В круглодонную колбу с метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинатом (68,3 мг, 0,228 ммоль) в метаноле (1141 мкл) добавляли гидроксид натрия (1н, 685 мкл, 0,685 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума и сушили вещество в условиях вакуума в течение ночи. Вещество использовали в полученном виде в последующей химиче-

ской реакции. MS ESI m/z 286,0 (M+H).

84. В круглодонную колбу с 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинатом Na^+ (0,2 г, 0,649 ммоль) в DMF (3,24 мл) добавляли гидрохлорид 1-бензил-¹H-пиразол-4-амина (0,136 г, 0,649 ммоль), основание Хунига (0,340 мл, 1,946 ммоль) и ВОР (0,287 г, 0,649 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Дополнительно добавляли ВОР и амин и продолжали перемешивание в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и выделяли твердый продукт путем вакуум-фильтрации и промывания водой. Твердый продукт растирали с эфиром и DCM. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-бензил-¹H-пиразол-4-ил)-2-метоксиникотинамид (45,3 мг, 0,101 ммоль, выход 15,53%) выделяли в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,37 (с, 1H), 8,77 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,39-7,22 (м, 6H), 6,06 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,01 (с, 3H). MS ESI m/z 441,2 (M+H).

Пример 85. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид

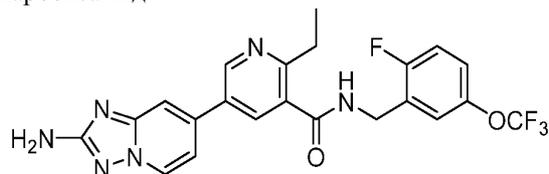


85А. 5-Бороно-2-метоксиникотинат лития. В круглодонную колбу с метил-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинатом (0,5 г, 1,706 ммоль) в тетрагидрофуране (6,40 мл) и воде (2,132 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,215 г, 5,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и сушили в т.н. в условиях вакуума. Вещество использовали неочищенным на следующей стадии. MS ESI m/z 198,0 (M+H).

85В. (6-Метокси-5-((3-фенилбутил)карбамоил)пиридин-3-ил)бороновая кислота. К раствору 5-бороно-2-метоксиникотината лития (0,348 г, 1,706 ммоль), гидрохлорида 3-фенилбутан-1-амина (0,317 г, 1,706 ммоль) и основания Хунига (0,626 мл, 3,58 ммоль) в DMF (5,69 мл) добавляли ВОР (0,755 г, 1,706 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% раствором LiCl (2 \times), водой и соевым раствором. Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Вещество сушили в условиях вакуума в течение ночи. Выделяли (6-этокси-5-((3-фенилбутил)карбамоил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (0,54 г, 1,65 ммоль, 96%). MS ESI m/z 319,0 (M+H).

85. Во флакон с 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амином (17 мг, 0,080 ммоль) добавляли (6-метокси-5-((3-фенилбутил)карбамоил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (13 мг, 0,040 ммоль), трифосфат калия (25 мг, 0,120 ммоль) в воде (60 мкл), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) и дихлорметана (3,27 мг, 4,00 мкмоль) и диоксан (0,4 мл). Реакционную смесь барботировали азотом и нагревали до 100°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до к.т. неочищенную реакционную смесь очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 \times 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид (5 мг, 0,012 ммоль, 29%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,74 (с, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,29 (ушир. т, J=5,7 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 3H), 7,21-7,16 (м, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,22-3,15 (м, 2H), 2,85-2,76 (м, 1H), 1,83 (кв, J=7,3 Гц, 2H). MS ESI m/z 417,1 (M+H).

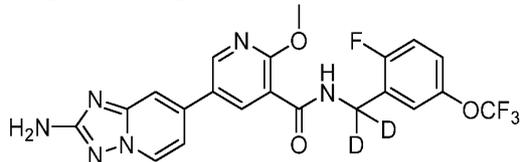
Пример 86. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этил-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилникотиновой кислоты (15 мг, 0,053 ммоль), ВОР (35,1 мг, 0,079 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина (14,40 мг, 0,069 ммоль) и основания Хунига (0,046 мл, 0,265 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь, содержащую продукт, очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 \times 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 19-59% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость пото-

ка: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)никотинамид (6,5 мг, 0,013 ммоль, выход 25,4%). $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,22 (ушир. с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,63 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,45-7,34 (м, 3H), 7,31 (ушир. д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,09 (ушир. с, 2H), 4,55 (ушир. д, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,87 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,17 (ушир. т, $J=7,4$ Гц, 3H). MS ESI m/z 475,3 (M+H).

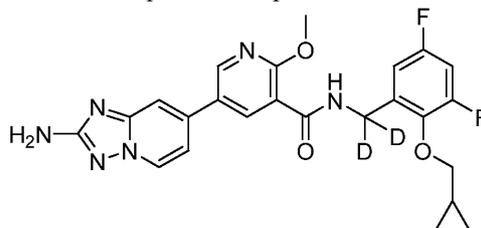
Пример 87. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](дейтеро)метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



87А. 2-Фтор-5-(трифторметокси)бензиламин- d_2 . К смеси 2-фтор-5-(трифторметокси)бензонитрила (374 мг, 1,823 ммоль) и бордейтерида натрия (176 мг, 4,19 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в течение 45 мин добавляли йод (463 мг, 1,823 ммоль) в виде раствора в 4 мл THF. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C , осторожно добавляли бн. HCl (2 мл). Эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до к.т. смесь распределяли между EtOAc (40 мл) и 1н. NaOH (40 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия, органический слой фильтровали и концентрировали с получением 2-фтор-5-(трифторметокси)бензиламина- d_2 (385 мг, 1,823 ммоль, выход 100%). Вещество содержало целый ряд побочных продуктов и использовалось в полученном виде.

87. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (25 мг, 0,088 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамин- d_2 гидрохлорида (26,0 мг, 0,105 ммоль), ВОР (42,6 мг, 0,096 ммоль) и Et_3N (0,037 мл, 0,263 ммоль) в DMF (0,8 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь, содержащую продукт, очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,69 (ушир. с, 1H), 8,41 (ушир. с, 1H), 7,40 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,25 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,03 (с, 3H) утрата сигналов способных к обмену протонов. MS ESI m/z 479,1 (M+H).

Пример 88. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропил-метокси)-3,5-дифторфенил](дейтеро)метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



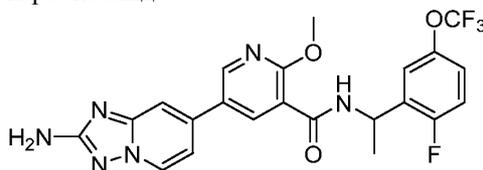
88А. 2-(Циклопропилметокси)-3,5-дифторбензонитрил. К раствору 3,5-дифтор-2-гидроксибензонитрила (413 мг, 2,66 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли карбонат калия (552 мг, 3,99 ммоль). Спустя 10 мин, добавляли (бромметил)циклопропан (0,284 мл, 2,93 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. Реакционную смесь разбавляли до общего объема 100 мл добавлением EtOAc и добавляли воду (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (1×20 мл). Объединенные органические фазы промывали 10% раствором хлорида лития (2 \times) и соевым раствором. Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до масла. Неочищенное масло наносили на 40 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторбензонитрил (515 мг, 2,339 ммоль, выход 88%) в виде желтого масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (дд, $J=11,7, 8,7, 3,1$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=8,1, 3,1, 1,8$ Гц, 1H), 4,04 (дд, $J=7,3, 0,9$ Гц, 2H), 1,25-1,12 (м, 1H), 0,59-0,52 (м, 2H), 0,31-0,25 (м, 2H). MS (ESI) m/z 210,1 (M+H).

88В. (2-(Циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метан- d_2 -амин. К смеси 2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторбензонитрила (255 мг, 1,219 ммоль) и бордейтерида натрия (117 мг, 2,80 ммоль) в THF (7 мл) при 0°C в течение 45 мин добавляли йод (309 мг, 1,219 ммоль) в виде раствора в 2,5 мл THF. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C , осторожно добавляли бн. HCl (1,75 мл). Эту смесь возвращали к нагреванию с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали эфиром. Водный

слой подщелачивали добавлением 1н. NaOH (30 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия и фильтрования, органический слой концентрировали с получением (2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метан-d₂-амина (157 мг, 0,693 ммоль, 56,8%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,27-6,96 (м, 2H), 3,79 (д, J=6,1 Гц, 2H), 1,17 (ушир. с, 1H), 0,53 (д, J=5,9 Гц, 2H), 0,25 (ушир. с, 2H). MS (ESI) m/z 216,1 (M+H).

88. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (15 мг, 0,053 ммоль), ВОР (34,9 мг, 0,079 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метан-d₂-амина (13,58 мг, 0,063 ммоль) и основания Хунига (0,046 мл, 0,263 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-((2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метил-d₂)-2-метоксиникотинамид (8,8 мг, 0,018 ммоль, выход 34,3%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,26 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,19 (ушир. т, J=8,5 Гц, 1H), 7,00 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,88 (д, J=7,3 Гц, 2H), 1,24 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 0,61-0,51 (м, 2H), 0,30 (ушир. д, J=4,9 Гц, 2H). MS ESI m/z 483,3 (M+H).

Пример 89. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил}-N-{1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



89А. 1-(2-Фтор-5-(трифторметокси)фенил)этанон. К раствору 2-фтор-5-(трифторметокси)бензонитрила (410 мг, 1,999 ммоль) в этиловом эфире (15 мл) при -78°C в течение 5 мин по каплям добавляли 1,6М метиллитий (4,37 мл, 7,00 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (5 мл). Смесь оставляли энергично перемешиваться, пока она нагревается до к.т. Смесь распределяли между эфиром (40 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до желтого масла. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на картридже с 24 г силикагеля ISCO, элюируя градиентом 0-50% EtOAc/Hex. Чистые фракции концентрировали с получением 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этанона (114 мг, 0,513 ммоль, выход 25,7%) в виде светло-желтой жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (дд, J=5,1, 3,1 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 2,66 (д, J=5,0 Гц, 3H).

89В. 1-(2-Фтор-5-(трифторметокси)фенил)этанамин. Раствор 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этанона (110 мг, 0,495 ммоль), ацетата аммония (382 мг, 4,95 ммоль) и цианборгидрида натрия (37,3 мг, 0,594 ммоль) в EtOH (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 суток. Реакционную смесь концентрировали до плотного маслянистого остатка. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (40 мл). Органический слой промывали водой (15 мл) и солевым раствором (15 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия и фильтрования, органический слой концентрировали с получением 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этанамин (110 мг, 0,493 ммоль, 100%) в виде желтого масла. Неочищенное вещество использовали в полученном виде в последующей химической реакции.

89. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината лития (30 мг, 0,102 ммоль), 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этанамин (45,6 мг, 0,204 ммоль), ВОР (49,7 мг, 0,112 ммоль) и Et₃N (0,043 мл, 0,307 ммоль) в DMF (0,8 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метоксиникотинамида (18,9 мг, 0,038 ммоль, 37,3%). Это вещество подвергали хиральной SFC с получением отдельных энантиомеров 89-1 (7,2 мг, 0,015 ммоль) и 89-2 (7,0 мг, 0,014 ммоль).

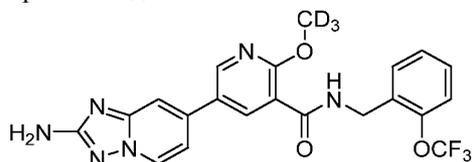
Рацемат: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,54 (ушир. с, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,24 (д, J=5,8 Гц, 1H),

6,04 (с, 2H), 5,35 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 1,47 (д, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI) m/z 491,2 (M+H).

89-1: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (д, J=6,2 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,57 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,51 (ушир. с, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 6,04 (ушир. с, 2H), 5,33 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H).

89-2: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,56 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,50 (ушир. с, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 6,04 (ушир. с, 2H), 5,32 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 90. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(дейтеро)метокси-N-{{2-(трифторметокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид



90А. Метил-d₃-5-бром-2-метокси-d₃-никотинат. К CD₃OD (10 мл) добавляли натрий (0,385 г, 16,77 ммоль) и перемешивали до завершения реакции. Добавляли метил-5-бром-2-хлорникотинат (1,5 г, 5,99 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. Путем фильтрования и концентрирования получали продукта, который был идентифицирован как смесь метил-d₃-5-бром-2-метокси-d₃-никотината и этил-5-бром-2-метокси-d₃-никотината (1,012 г). MS (ESI) m/z 252,1 (M+H) и 262,1 (M+H).

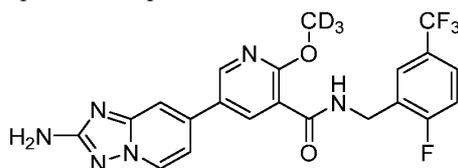
90В. Метил-d₃-5-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси-d₃)никотинат. Смесь 1А (310 мг, 0,750 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (286 мг, 1,125 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (61,3 мг, 0,075 ммоль) и ацетата калия (221 мг, 2,250 ммоль) в диоксане (6 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. 90А (284 мг, 0,751 ммоль) и комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) и дихлорметана (30,7 мг, 0,038 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазировали путем барботирования смеси азотом в течение 5 мин. Добавляли 2М К₃РO₄ (водн.) (1,126 мл, 2,253 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь распределяли между EtOAc (40 мл) и соевым раствором (30 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия и фильтрования, органический слой концентрировали с получением темного остатка. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на картридже с 24 г силикагеля ISCO, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/Hex. Чистые фракции концентрировали с получением целевого продукта вместе со сложным этиловым эфиром (380 мг, 0,752 ммоль, выход 100%) в виде рыжеватого твердого вещества. MS (ESI) m/z 506,4 (M+H).

90С. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат-d₆. Раствор 90В (380 мг, 0,752 ммоль) в TFA (1737 мкл, 22,55 ммоль) оставляли отстаиваться при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума и сопаривали остаток из EtOAc/гептана (3×). Остаток распределяли между эфиром (25 мл) и водой (20 мл). Эфирный слой экстрагировали 1н. HCl (20 мл) и подщелачивали объединенные водные слои до pH 8 добавлением 1,5 М раствора двухосновного фосфата калия. После отстаивания в течение 15 мин, суспензию фильтровали, остаток на фильтре промывали водой и сушили с получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината-d₆ (229 мг, 0,750 ммоль, выход 100%) в виде рыжеватого твердого вещества, смешанного с этилэфирным аналогом. MS (ESI) m/z 306,2 (M+H).

90D. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат-d₃ лития. К суспензии 90С (223 мг, 0,730 ммоль) в THF (6 мл) при к.т. добавляли гидрат LiOH (39,9 мг, 0,949 ммоль) в виде раствора в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума и сушили остаток с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината-d₃ лития (217 мг, 0,730 ммоль, выход 100%) в виде рыжеватого твердого вещества. MS (ESI) m/z 289,2 (M+H).

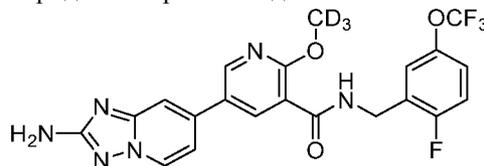
90. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината-d₃ лития (15 мг, 0,050 ммоль), (2-(трифторметокси)фенил)метанамина (11,57 мг, 0,061 ммоль), ВОР (24,55 мг, 0,055 ммоль) и Et₃N (0,021 мл, 0,151 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(2-(трифторметокси)бензил)никотинамид-d₃ (11,6 мг, 0,024 ммоль, 47,8%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,45-7,33 (м, 3H), 7,24 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,59 (д, J=6,1 Гц, 2H). MS ESI m/z 461,9 (M+H).

Пример 91. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид



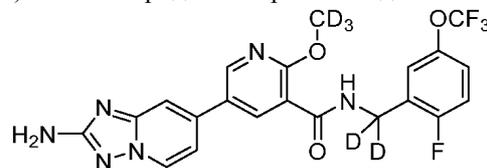
Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината-d₃ лития (15 мг, 0,050 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметил)фенил)метанамина (11,69 мг, 0,061 ммоль), ВОР (24,55 мг, 0,055 ммоль) и Et₃N (0,021 мл, 0,151 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метоксиникотинамид-d₃ (11,5 мг, 0,024 ммоль, 47,2%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (ушир. с, 1H), 8,71 (ушир. с, 1H), 8,53 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 8,37 (ушир. с, 1H), 7,86-7,58 (м, 3H), 7,41 (ушир. с, 1H), 7,25 (ушир. с, 1H), 5,97 (ушир. с, 2H), 4,60 (ушир. с, 2H). MS ESI m/z 464,3 (M+H).

Пример 92. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината-d₃ лития (15 мг, 0,050 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина (12,66 мг, 0,061 ммоль), ВОР (24,55 мг, 0,055 ммоль) и Et₃N (0,021 мл, 0,151 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метоксиникотинамид-d₃ (6,3 мг, 0,013 ммоль, 25,8%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,40 (ушир. с, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,24 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,57 (д, J=6,1 Гц, 2H). MS ESI m/z 480 (M+H).

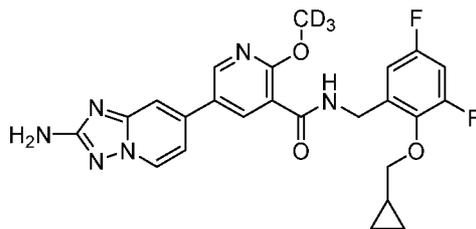
Пример 93. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](дейтеро)метил}-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината-d₃ лития (15 мг, 0,050 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина-d₂ (32,0 мг, 0,151 ммоль), ВОР (24,55 мг, 0,055 ммоль) и Et₃N (0,021 мл, 0,151 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метоксиникотинамид-d₃ (11,2 мг, 0,023 ммоль, 45,6%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02-8,95 (м, 1H), 8,77 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,62 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,72 (ушир. д, J=1,1 Гц, 1H), 7,41 (ушир. д, J=4,7 Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,28 (д, J=6,9 Гц, 1H). Примечание: сигналы 2 способных к обмену протонов утрачивались. MS ESI m/z 482,1 (M+H).

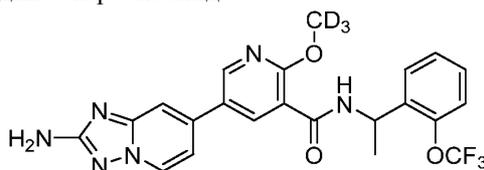
Пример 94. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропил-метокси)-3,5-

дифторфенил]метил}-2-(дейтеро)метоксипиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината-d₃ лития (15 мг, 0,050 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метанамина (10,76 мг, 0,050 ммоль), ВОР (24,55 мг, 0,055 ммоль) и Et₃N (0,021 мл, 0,151 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторбензил)-2-метоксиникотинамид-d₃ (5,6 мг, 0,011 ммоль, 22,7%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,25 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 7,22-7,12 (м, 1H), 6,99 (ушир. д, J=9,4 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,65-4,42 (м, 1H), 3,87 (д, J=7,4 Гц, 2H), 1,31-1,16 (м, 1H), 0,64-0,50 (м, 2H), 0,36-0,17 (м, 2H). MS ESI m/z 483,9 (M+H).

Пример 95. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-(дейтеро)метокси-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}пиридин-3-карбоксамид



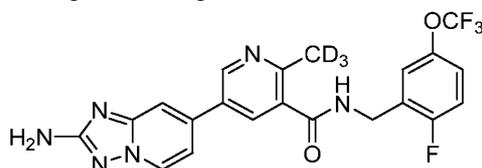
Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината-d₃ лития (25 мг, 0,084 ммоль), 1-(2-(трифторметокси)фенил)этанамина (51,8 мг, 0,252 ммоль), ВОР (40,9 мг, 0,092 ммоль) и Et₃N (0,035 мл, 0,252 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)никотинамида-d₃ (18,0 мг, 0,036 ммоль, 42,8%). Рацемат разделяли путем очистки методом хиральной SFC с получением элюируемого первым энантиомера 95-1 (6,0 мг, 0,012 ммоль, 14,26%) и элюируемого вторым энантиомера 95-2 (5,8 мг, 0,012 ммоль, 13,9%).

Рацемат: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 8,74 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,24 (дд, J=6,9, 1,7 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 5,41 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,45 (д, J=6,9 Гц, 3H). MS ESI m/z 476,4 (M+H).

Элюируемый первым изомер: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (ушир. д, J=7,8 Гц, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,24 (дд, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 6,05 (ушир. с, 2H), 5,40 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Элюируемый вторым изомер: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 8,73 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,57 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,35 (ушир. с, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 6,04 (ушир. с, 2H), 5,39 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 1,44 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 96. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-(дейтеро)метилпиридин-3-карбоксамид



96А. К раствору 1В (200 мг, 0,397 ммоль), тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (13,82 мг,

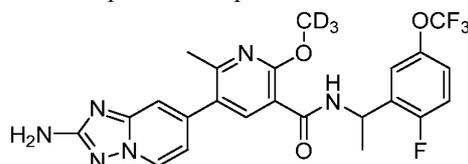
0,048 ммоль), ацетата палладия(II) (8,91 мг, 0,040 ммоль) и бромида цинка (26,8 мг, 0,119 ммоль) в THF (1 мл) в течение 5 мин по каплям добавляли CD_3MgI (1,270 мл, 1,270 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка, который представлял собой смесь исходного вещества и продукта (~3:1). Полученный в реакции неочищенный остаток заново подвергали воздействию реакционных условий. Неочищенное вещество после второго воздействия реакционных условий очищали методом колоночной хроматографии на картридже с 12 г силикагеля ISCO, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/Hex. Чистые фракции концентрировали с получением метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотината- d_3 (22 мг, 0,057 ммоль, выход 14,34%) в виде рыжеватого твердого вещества. MS (ESI) m/z 387,2 (M+H).

96В. Метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотинат- d_3 . В TFA растворяли метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотинат- d_3 (22 мг, 0,057 ммоль) и оставляли раствор отстаиваться при к.т. в течение 1 ч. В условиях вакуума удаляли TFA и соупаривали остаток из EtOAc/гептана. Остаток поглощали водой и корректировали до pH 9 добавлением 1,5М раствора двухосновного фосфата калия. Путем фильтрования и сушки получали метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотинат- d_3 в виде рыжеватого твердого вещества. Вещество в полученном виде переносили на стадию последующей химической реакции. MS (ESI) m/z 287,2 (M+H).

96С. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-тридейтерометилникотинат лития. Смесь метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-тридейтерометил-никотината (16 мг, 0,056 ммоль) в THF (1 мл) при к.т. обрабатывали раствором гидрата LiOH (3,05 мг, 0,073 ммоль) в воде (0,2 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 4 ч. Растворитель удаляли и сушили остаток с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-тридейтерометил-никотината лития (15 мг, 0,053 ммоль, выход 95%) в виде рыжеватого твердого вещества. MS (ESI) m/z 273,2 (M+H).

96. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-тридейтерометил-никотината лития (15 мг, 0,053 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина (13,38 мг, 0,064 ммоль), BOP (25,9 мг, 0,059 ммоль) и Et_3N (0,022 мл, 0,160 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 22-47% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-тридейтерометил-никотинамида (11,7 мг, 0,023 ммоль, 44,0%). 1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,15 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,64 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,45 (ушир. д, J=5,0 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,30 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,56 (д, J=5,8 Гц, 2H). MS ESI m/z 464,3 (M+H).

Пример 97. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид



97А. Метил- d_3 -5-бром-2-(метокси- d_3)-6-метилникотинат. К быстро перемешиваемой смеси 5-бром-2-гидрокси-6-метилникотиновой кислоты (1,20 г, 5,17 ммоль) и йодметана- d_3 (1,931 мл, 31,0 ммоль) в хлороформе (100 мл) добавляли карбонат серебра (7,13 г, 25,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в темноте [оборачивание алюминиевой фольгой] в течение 4 суток. Реакционную смесь фильтровали через Celite, а затем концентрировали до масла. Это вещество наносили на 40 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-75% EtOAc в гексанах. Получали 97А (732 мг, 2,64 ммоль, выход 51,1%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 268,0 (M+H).

97В. Метил- d_3 -5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси- d_3)-6-метилникотинат: В герметизированной пробирке емкостью 40 мл, смесь 1А (475 мг, 1,149 ммоль), бис(пинаколато)дибора (365 мг, 1,437 ммоль), ацетата калия (338 мг, 3,45 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор-палладия(II) (42,1 мг, 0,057 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) перемешивали при 100°C. Спустя 45 мин, реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли 97А (299 мг, 1,124 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (36,6 мг, 0,056 ммоль) и дегазировали смесь путем барботирования азотом в течение 5 мин. Добавляли 2 М K_3PO_4 (водн.) (1,686 мл, 3,37 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли до общего

объема 150 мл добавлением EtOAc и промывали соевым раствором. После сушки над безводным сульфатом натрия, фильтрации и концентрирования в условиях вакуума, неочищенный остаток наносили на 40 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали этил-d₃-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотинат (545 мг, 0,996 ммоль, выход 89%) в виде кристаллического бежевого твердого вещества. MS (ESI) m/z 520,5 (M+H).

97С. Метил-d₃-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотинат. Смесь 97В (545 мг, 1,049 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества. Остаток суспендировали в насыщенном водном бикарбонате натрия, а затем экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Суспензию фильтровали и концентрировали с получением метил-d₃-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотината (359 мг, 1,012 ммоль, выход 96%) в виде свободного основания. MS (ESI) m/z 320,2 (M+H).

97D. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотиновая кислота. К смеси метил-d₃-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотината (359 мг, 1,124 ммоль) в тетрагидрофуране (11 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (56,6 мг, 1,349 ммоль) в воде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в т.н. при к.т. Дополнительно добавляли моногидрат гидроксида лития (18 мг) и продолжали перемешивание в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества и использовали в полученном виде в последующей химической реакции. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотинат лития (333 мг, 0,991 ммоль, выход 88%) в виде рыжевато-белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 303,1

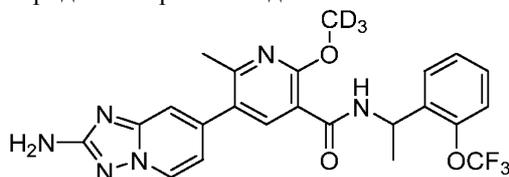
97. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотината лития (35 мг, 0,116 ммоль), ВОР (77 мг, 0,174 ммоль), 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этанамин (25,8 мг, 0,116 ммоль) и основания Хунига (0,101 мл, 0,579 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-80% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемата 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотинамида (13,8 мг, 0,027 ммоль, выход 23,25%). Путем последующего хирального разделения получали элюируемый первым энантиомер 97-1 (5,6 мг, 10,93 мкмоль, выход 9,44%) и элюируемый вторым энантиомер 97-2 (5,4 мг, 10,53 мкмоль, выход 9,10%).

Элюируемый первым энантиомер: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,49 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 7,40-7,25 (м, 3H), 6,91 (дд, J=6,9, 1,7 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 5,32 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 2,48-2,43 (м, 3H), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Элюируемый вторым энантиомер: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,49 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 7,40-7,25 (м, 3H), 6,91 (дд, J=6,9, 1,7 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 5,32 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 2,48-2,43 (м, 3H), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3H).

MS ESI m/z 508,1 (M+H).

Пример 98. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метил-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}пиридин-3-карбоксамид



Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотиновой кислоты (35 мг, 0,116 ммоль), ВОР (77 мг, 0,174 ммоль), 1-(2-(трифторметокси)фенил)этанамин (30,9 мг, 0,151 ммоль) и основания Хунига (0,101 мл, 0,579 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемата 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси-d₃)-6-метил-N-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)никотинамида (15,8 мг, 0,032 ммоль, выход 27,6%). Путем последующего хирального разделения получали элюируемый первым энантиомер 98-1 (5,2 мг, 10,52 мкмоль, выход 9,08%) и элюируемый вторым энантиомер 98-2 (5,3 мг, 10,61 мкмоль, выход 9,17%).

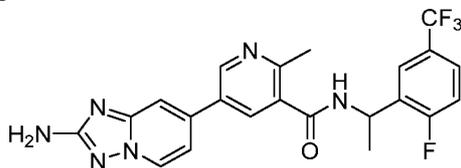
Элюируемый первым энантиомер: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,58

(д, J=6,7 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,72-7,55 (м, 1H), 7,45-7,31 (м, 4H), 6,90 (дд, J=6,7, 1,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,40 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,46 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Элюируемый вторым энантиомер: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,72-7,55 (м, 1H), 7,45-7,31 (м, 4H), 6,90 (дд, J=6,7, 1,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,40 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,46 (д, J=6,7 Гц, 3H).

MS ESI m/z 490,2 (M+H).

Пример 99. 5-{2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид



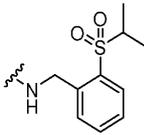
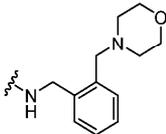
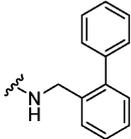
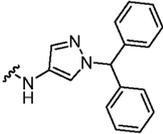
99А. 1-(2-Фтор-5-(трифторметил)фенил)этанамин. Раствор 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этанола (805 мг, 3,91 ммоль), ацетата аммония (3010 мг, 39,1 ммоль) и цианборгидрида натрия (294 мг, 4,69 ммоль) в этаноле (18 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь концентрировали до плотного маслянистого остатка. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия 40 (мл). Органический слой промывали водой (15 мл) и соевым раствором (15 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия и фильтрования, органический слой концентрировали с получением 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этанамин (777 мг, 3,19 ммоль, выход 82%) в виде янтарного масла. Неочищенный продукт использовали в полученном виде в последующей химической реакции.

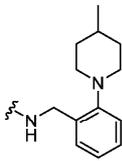
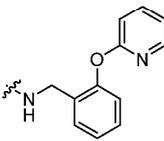
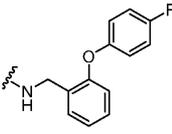
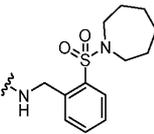
99.: Смесь 82В (32 мг, 0,119 ммоль), ВОР (79 мг, 0,178 ммоль), 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этанамин (24,62 мг, 0,119 ммоль) и основания Хунига (0,104 мл, 0,594 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемата 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилникотинамида (19,9 мг, 0,043 ммоль, выход 36,2%). Путем последующего хирального разделения получали элюируемый первым энантиомер 99-1 (7,7 мг, 0,017 ммоль, выход 13,99%) и элюируемый вторым энантиомер 99-2 (7,6 мг, 0,017 ммоль, выход 13,95%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,87 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74 (ушир. с, 1H), 7,48 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,41 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 1,51 (д, J=7,0 Гц, 3H). MS ESI m/z 459,1 (M+H).

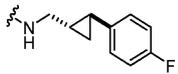
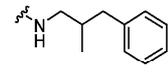
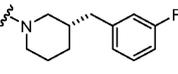
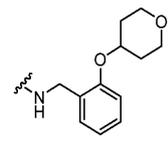
Таблица 1. Соединения, представленные в табл. 1, получали способом, сходным с описанным в примерах 81 и 84

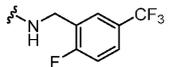
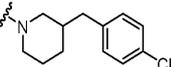
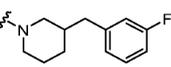
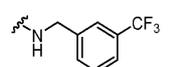
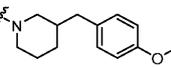


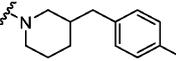
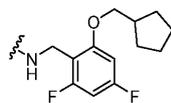
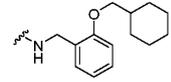
Прим. №	Название	R	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
100	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-[(1S,2R)-2-фенилциклопропил]-пиридин-3-карбоксамид		401,3	8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,62-8,54 (м, 2H), 8,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,32-7,22 (м, 3H), 7,21-7,13 (м, 3H), 6,05 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,05 (д.кв, J=7,9, 4,1 Гц, 1H), 2,12 (ддд, J=9,3, 6,1, 3,5 Гц, 1H), 1,38-1,31 (м, 1H), 1,28-1,22 (м, 1H)
101	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(4-фенилбутан-2-ил)пиридин-3-карбоксамид		417,2	8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,18 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,32-7,19 (м, 5H), 7,18-7,11 (м, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,98 (ушир. с, 1H), 2,74-2,57 (м, 2H), 1,89-1,71 (м, 2H), 1,18 (д, J=6,6 Гц, 3H).
102	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(3-фенилпропил)пиридин-3-карбоксамид		403,2	8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,43-8,36 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,31-7,24 (м, 4H), 7,20-7,14 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,31 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 2,65 (ушир. т, J=7,6 Гц, 2H), 1,84 (квинт, J=7,3 Гц, 2H) Примечание: АТР NH ₂ не виден на спектре
103	2-{{5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-ил}формамидо}метил}-5-фторфенил-N,N-диметилкарбамат		480,0	8,74 (с, 2H), 8,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,43 (ушир. т, J=7,3 Гц, 1H), 7,24 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,44 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,88 (с, 3H)

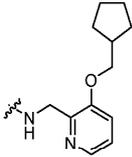
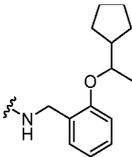
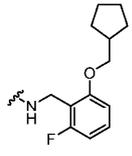
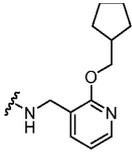
104	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -{[2-(пропан-2-сульфонил)-фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид		481,0 9,12 (ушир. т, J=5,9 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,87 (ушир. д, J=7,8 Гц, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,56 (ушир. т, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (ушир. д, J=6,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,86 (ушир. д, J=5,9 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,74-3,61 (м, 1H), 1,22 (ушир. д, J=6,7 Гц, 6H)
105	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -({2-[(морфолин-4-ил)метил]-фенил}метил)пиридин-3-карбоксамид		474,3 8,80-8,74 (м, 2H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 4H), 6,03 (с, 2H), 4,67 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 3,50 (ушир. с, 2H), 2,37 (ушир. с, 4H) Примечание: один набор сигналов CH ₂ морфолина по-видимому утрачивается при подавлении сигнала воды.
106	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -({[1,1'-бифенил]-2-ил}метил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		451,1 8,75 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,68 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 3H), 7,45-7,32 (м, 5H), 7,24 (тд, J=7,3, 1,5 Гц, 2H), 6,03 (с, 2H), 4,48 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H).
107	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -[1-(дифенилметил)- ¹ H-пиразол-4-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		517,1 10,36 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,73 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,42-7,36 (м, 4H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,26 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,3 Гц, 4H), 6,92 (с, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,02 (с, 3H).

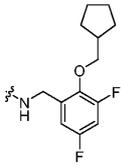
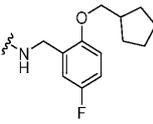
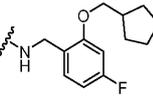
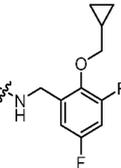
108	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -{[2-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид		472,0 8,77 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,73 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,13 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,59 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,02 (ушир. д, J=11,7 Гц, 2H), 2,71-2,61 (м, 2H), 1,73 (ушир. д, J=11,9, 2,0 Гц, 2H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,41-1,28 (м, 2H), 0,97 (д, J=6,2 Гц, 3H).
109	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -{[2-(пиридин-2-илокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид		468,1 8,75 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,69 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,12-8,09 (м, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,46 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,11-7,04 (м, 3H), 6,03 (с, 2H), 4,45 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H).
110	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(4-фторфенокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		485,1 8,78 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,24-7,13 (м, 4H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,56 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H).
111	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(азепан-1-сульфонил)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		536,1 9,01 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,79 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,25 (д, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,87 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 1,70 (ушир. с, 4H), 1,60 (ушир. д, J=2,9 Гц, 4H) Примечание: сигналы 2 CH ₂ утрачиваются при подавлении сигналов воды и не включены в спектр

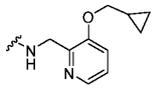
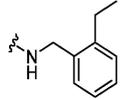
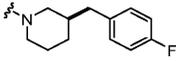
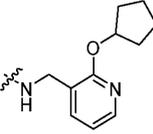
112	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил}-метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		433,3 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,54 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,23 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,06 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,42 (ушир. д, J=11,4 Гц, 1H), 3,36-3,24 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,37-1,28 (м, 1H), 1,01-0,94 (м, 1H), 0,94-0,88 (м, 1H).
113	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(2-метил-3-фенилпропил)-пиридин-3-карбоксамид		417,3 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,41-8,33 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,24 (дд, J=7,0, 1,6 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 3H), 6,06 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,32-3,23 (м, 1H), 3,17 (дт, J=13,1, 6,6 Гц, 1H), 2,74 (дд, J=13,3, 5,8 Гц, 1H), 2,39 (дд, J=13,3, 8,5 Гц, 1H), 2,03 (д, кв, J=13,6, 6,9 Гц, 1H), 0,86 (д, J=6,7 Гц, 3H).
114	7-{5-[(3S)-3-[(3-фторфенил)-метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин		461,2 8,75-8,52 (м, 2H), 8,20-7,97 (м, 1H), 7,76-7,61 (м, 1H), 7,34-7,19 (м, 2H), 7,17-6,89 (м, 2H), 6,74-6,60 (м, 1H), 6,13-6,00 (м, 2H), 4,47-4,11 (м, 1H), 4,01-3,79 (м, 3H), 3,33-2,90 (м, 2H), 2,88-2,57 (м, 2H), 2,37-2,15 (м, 1H), 1,83-1,67 (м, 2H), 1,62-1,48 (м, 1H), 1,45-1,32 (м, 1H), и 1,30-1,17 (м, 1H).
115	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-{{2-(оксан-4-илокси)фенил}-метил}пиридин-3-карбоксамид		475,3 8,77 (с, 1H), 8,70-8,63 (м, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,67 (ушир. с, 1H), 4,52 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,93-3,80 (м, 2H), 3,53 (т, J=8,7 Гц, 2H), 1,99 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,71-1,61 (м, 2H).

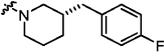
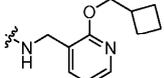
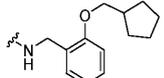
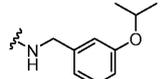
116	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		461,2 9,01 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,79 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,60 (дд, J=7,0, 0,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,78-7,69 (м, 2H), 7,47 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,62 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H).
117	7-(5-{3-[(4-хлорфенил)метил]-пиперидин-1-карбонил}-6-метоксипиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин		477,3 8,73-8,53 (м, 2H), 8,17-7,95 (м, 1H), 7,74-7,61 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,31-7,11 (м, 3H), 7,07-6,85 (м, 2H), 4,47-4,09 (м, 1H), 4,01-3,79 (м, 3H), 3,32 (с, 2H), 2,89-2,59 (м, 2H), 2,43-2,13 (м, 1H), 1,82-1,66 (м, 2H), 1,64-1,46 (м, 1H), 1,45-1,31 (м, 1H), и 1,29-1,16 (м, 1H).
118	7-(5-{3-[(3-фторфенил)метил]-пиперидин-1-карбонил}-6-метоксипиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин		461,3 8,76-8,54 (м, 2H), 8,19-7,99 (м, 1H), 7,77-7,63 (м, 1H), 7,33-7,18 (м, 2H), 7,16-6,91 (м, 3H), 6,75-6,65 (м, 1H), 6,09-5,96 (м, 1H), 4,50-4,12 (м, 1H), 4,01-3,78 (м, 3H), 3,31-2,91 (м, 2H), 2,89-2,57 (м, 2H), 2,40-2,13 (м, 1H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,62-1,45 (м, 1H), 1,43-1,31 (м, 1H), и 1,29-1,16 (м, 1H).
119	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-{[3-(трифторметил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид		443,2 9,05 (т, J=6,6 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,59 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,75-7,66 (м, 3H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,26 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,62 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H).
120	7-(6-метокси-5-{3-[(4-метоксифенил)метил]-пиперидин-1-карбонил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин		473,4 8,73-8,54 (м, 2H), 8,19-8,01 (м, 1H), 7,76-7,63 (м, 1H), 7,30-7,10 (м, 2H), 6,96-6,79 (м, 2H), 6,74-6,65 (м, 1H), 6,47 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,50-4,16 (м, 1H), 4,01-3,81 (м, 3H), 3,43 (ушир. д, J=6,1 Гц, 3H), 3,30-3,06 (м, 1H), 3,05-2,78 (м, 1H), 2,77-2,60 (м, 1H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,30-2,11 (м, 1H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,63-1,47 (м, 1H), 1,45-1,31 (м, 1H), 1,29-1,14 (м, 1H).

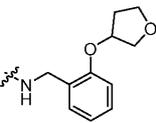
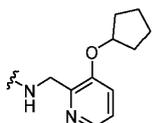
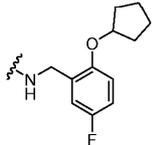
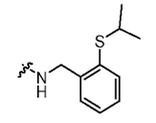
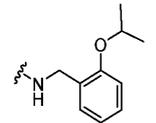
121	7-(6-метокси-5- $\{3-[(4\text{-метилфенил}]\text{метил}]\text{пиперидин-1-карбонил}\}$ -пиридин-3-ил)- $[1,2,4]$ триазоло $[1,5\text{-}a]$ пиридин-2-амин		457,1 8,72-8,52 (м, 2H), 8,15-7,96 (м, 1H), 7,74-7,60 (м, 1H), 7,29-7,17 (м, 1H), 7,11 (ушир. с, 2H), 6,96-6,82 (м, 1H), 6,80-6,58 (м, 1H), 6,11-5,95 (м, 2H), 4,47-4,15 (м, 1H), 4,00-3,79 (м, 3H), 3,30-3,10 (м, 1H), 3,08-2,79 (м, 1H), 2,78-2,56 (м, 1H), 2,33-2,10 (м, 3H), 1,73 (ушир. д, J=7,3 Гц, 2H), 1,62-1,46 (м, 1H), 1,44-1,30 (м, 1H), и 1,29-1,15 (м, 1H).
122	5- $\{2\text{-амино-}[1,2,4]\text{триазоло}[1,5\text{-}a]\text{пиридин-7-ил}\}$ - <i>N</i> - $\{2\text{-}(циклопентилметокси)-4,6\text{-дифторфенил}\}$ метил $\}$ -2-метоксипиридин-3-карбоксамид		509,3 8,76-8,73 (м, 1H), 8,58 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38-8,35 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,29-7,21 (м, 1H), 6,85-6,76 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 4,51 (ушир. д, J=4,9 Гц, 1H), 4,45 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 4,04-3,98 (м, 3H), 2,37-2,31 (м, 1H), 1,78 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 1,58 (ушир. д, J=6,4 Гц, 3H), 1,52 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 1,36 (ушир. дд, J=12,8, 6,4 Гц, 2H). Проявляются ротамеры.
123	5- $\{2\text{-амино-}[1,2,4]\text{триазоло}[1,5\text{-}a]\text{пиридин-7-ил}\}$ - <i>N</i> - $\{2\text{-}(циклогексилметокси)фенил\}$ метил $\}$ -2-метоксипиридин-3-карбоксамид		487,0 8,76 (ушир. с, 1H), 8,69 (ушир. с, 1H), 8,59 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,30-7,20 (м, 3H), 6,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,06 (ушир. с, 2H), 4,50 (ушир. д, J=5,6 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,90-3,74 (м, 2H), 1,83 (ушир. д, J=11,9 Гц, 2H), 1,77 (ушир. с, 1H), 1,74-1,61 (м, 3H), 1,29-1,19 (м, 2H), 1,19-1,05 (м, 3H).

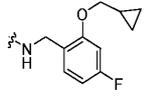
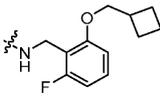
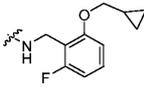
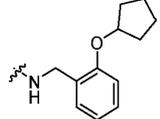
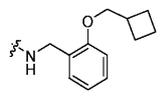
124	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-(циклопентилметокси)пиридин-2-ил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		474,0 9,27 (ушир. с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,61 (ушир. с, 2H), 8,16 (ушир. д, J=4,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,45 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,2, 4,7 Гц, 1H), 7,25 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 6,07 (ушир. с, 2H), 4,63 (ушир. д, J=4,5 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,96 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 2,48-2,31 (м, 1H), 1,80 (ушир. д, J=7,3 Гц, 2H), 1,66-1,48 (м, 4H), 1,38 (ушир. дд, J=12,4, 6,3 Гц, 2H)
125	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(1-циклопентилэтокси)фенил]-метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		487,0 8,77 (с, 1H), 8,65 (ушир. с, 1H), 8,60 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,31-7,18 (м, 3H), 7,00 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,07 (ушир. с, 2H), 4,56-4,41 (м, 2H), 4,37 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,29-2,10 (м, 1H), 1,80 (ушир. с, 1H), 1,71 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 1,59 (ушир. с, 2H), 1,56-1,48 (м, 2H), 1,48-1,36 (м, 1H), 1,31 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 1,28-1,19 (м, 3H).
126	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-6-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		491,0 8,82-8,67 (м, 1H), 8,59 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 8,48-8,36 (м, 2H), 7,75-7,61 (м, 1H), 7,35-7,21 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,80 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,06 (ушир. с, 2H), 4,57 (ушир. д, J=5,1 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,98-3,88 (м, 2H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,48-2,31 (м, 1H), 1,79 (ушир. д, J=6,6 Гц, 2H), 1,64-1,46 (м, 4H), 1,36 (ушир. дд, J=12,3, 6,4 Гц, 2H).
127	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)пиридин-3-ил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		474,1 8,81-8,73 (м, 2H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,03-6,90 (м, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,46 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,21 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,35 (дт, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,78 (д, J=7,3 Гц, 2H), 1,67-1,47 (м, 4H), 1,36 (дд, J=12,4, 6,6 Гц, 2H).

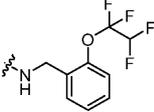
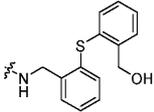
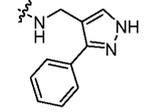
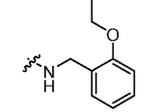
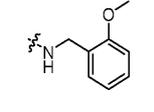
128	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		509,2 8,91 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,00 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,56 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,91 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,34 (дт, J=14,7, 7,4 Гц, 1H), 1,79 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,67-1,48 (м, 4H), 1,37 (дд, J=12,3, 6,6 Гц, 2H).
129	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-5-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		491,1 8,81-8,72 (м, 2H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,25 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,05-6,96 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,48 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,89 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,34 (дт, J=14,7, 7,1 Гц, 1H), 1,80 (д, J=7,6 Гц, 2H), 1,67-1,48 (м, 4H), 1,43-1,31 (м, 2H).
130	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-4-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		490,9 8,76 (с, 1H), 8,69-8,61 (м, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,32-7,19 (м, 2H), 6,89 (д, J=11,3 Гц, 1H), 6,76-6,70 (м, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,45 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,92 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,38-2,30 (м, 1H), 1,80 (д, J=7,6 Гц, 2H), 1,67-1,48 (м, 4H), 1,43-1,32 (м, 2H).
131	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		481,1 8,90 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,79 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,62-8,58 (м, 1H), 8,49-8,43 (м, 1H), 7,73 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,02 (д, J=10,5 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,61 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,09-4,01 (м, 3H), 3,89 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,27-1,22 (м, 1H), 0,63-0,52 (м, 2H), 0,34-0,24 (м, 2H).

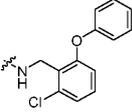
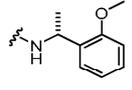
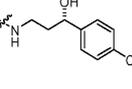
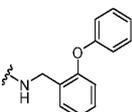
132	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		446,0 9,33 (ушир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,19 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,67 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 3,97 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,29 (ушир. с, 1H), 0,61 (д, J=7,6 Гц, 2H), 0,38 (д, J=4,5 Гц, 2H).
133	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(2-этилфенил)метил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		402,9 8,82-8,76 (м, 1H), 8,75 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,32 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,22-7,07 (м, 3H), 6,03 (с, 2H), 4,54 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,70 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 1,19 (т, J=7,6 Гц, 3H).
134	7-{5-[(3R)-3-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин		461,1 8,73-8,54 (м, 2H), 8,18-7,99 (м, 1H), 7,74-7,63 (м, 1H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 1H), 7,06-6,91 (м, 1H), 6,73-6,66 (м, 1H), 6,09-5,98 (м, 2H), 4,46-4,14 (м, 1H), 3,98-3,80 (м, 3H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,29-3,10 (м, 1H), 3,08-2,91 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 1H), 2,79-2,58 (м, 2H), 2,39-2,17 (м, 1H), 1,64-1,48 (м, 1H), 1,45-1,34 (м, 1H), и 1,25 (ушир. с, 1H).
135	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)пиридин-3-ил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		460,2 8,83-8,73 (м, 1H), 8,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,99-6,89 (м, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,46 (ушир. с, 1H), 4,42 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,38-3,36 (м, 1H), 1,94 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,76 (д, J=4,0 Гц, 4H), 1,61 (ушир. с, 2H).

136	7- $\{5-[(3S)-3-[(4\text{-фторфенил})\text{-метил}]\text{-пиперидин-1-карбонил}]-6\text{-метокси}]\text{пиридин-3-ил}\}$ - $[1,2,4]\text{триазоло}[1,5\text{-}a]\text{пиридин-2-амин}$		461,0 8,73-8,54 (м, 2H), 8,18-7,99 (м, 1H), 7,74-7,63 (м, 1H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 1H), 7,06-6,91 (м, 1H), 6,73-6,66 (м, 1H), 6,09-5,98 (м, 2H), 4,46-4,14 (м, 1H), 3,98-3,80 (м, 3H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,29-3,10 (м, 1H), 3,08-2,91 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 1H), 2,79-2,58 (м, 2H), 2,39-2,17 (м, 1H), 1,64-1,48 (м, 1H), 1,45-1,34 (м, 1H), и 1,25 (ушир. с, 1H).
137	5- $\{2\text{-амино-}[1,2,4]\text{триазоло}[1,5\text{-}a]\text{пиридин-7-ил}\}$ - $N\text{-}\{2\text{-}(циклобутилметокси)\text{пиридин-3-ил}\}$ метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		460,2 8,77 (ушир. с, 2H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,24 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,46 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,30 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,07 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,94-1,80 (м, 4H).
138	5- $\{2\text{-амино-}[1,2,4]\text{триазоло}[1,5\text{-}a]\text{пиридин-7-ил}\}$ - $N\text{-}\{2\text{-}(циклопентилметокси)\text{фенил}\}$ метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		473,3 8,77 (с, 1H), 8,67 (ушир. с, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,30-7,20 (м, 3H), 6,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,50 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,91 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,35 (т, J=7,1 Гц, 1H), 1,80 (ушир. с, 2H), 1,68-1,49 (м, 4H), 1,43-1,31 (м, 2H).
139	5- $\{2\text{-амино-}[1,2,4]\text{триазоло}[1,5\text{-}a]\text{пиридин-7-ил}\}$ -2-метокси- $N\text{-}\{[3\text{-}(пропан-2\text{-илокси})\text{фенил}]\}$ метил}-пиридин-3-карбоксамид		433,2 8,87 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 6,93-6,87 (м, 2H), 6,79 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,59 (дт, J=12,1, 5,9 Гц, 1H), 4,49 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 1,26 (д, J=6,1 Гц, 6H).

140	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -{[2-(оксолан-3-илокси)фенил]-метил}пиридин-3-карбоксамид		461,1 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,95 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,10 (ушир. с, 1H), 4,49 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,95 (дд, J=10,1, 4,6 Гц, 1H), 3,91-3,74 (м, 3H), 2,30-2,18 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H).
141	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[3-(циклопентилокси)пиридин-2-ил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		460,0 9,25 (ушир. с, 1H), 8,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,65-8,57 (м, 2H), 8,15 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,2, 4,7 Гц, 1H), 7,24 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,95 (ушир. с, 1H), 4,58 (д, J=4,5 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 1,93 (ушир. с, 2H), 1,75 (ушир. с, 4H), 1,61 (ушир. с, 2H).
142	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклопентилокси)-5-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		477,2 8,80-8,72 (м, 2H), 8,60 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,25 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,11-6,95 (м, 3H), 6,06 (с, 2H), 4,86 (ушир. с, 1H), 4,43 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 1,89 (ушир. с, 2H), 1,80-1,68 (м, 4H), 1,60 (ушир. с, 2H).
143	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -{[2-(пропан-2-илсульфанил)-фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид		449,2 8,87 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 3H), 6,06 (с, 2H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,6 Гц, 6H).
144	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -{[2-(пропан-2-илокси)фенил]-метил}пиридин-3-карбоксамид		433,1 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,70 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,28-7,18 (м, 3H), 7,00 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,65 (дт, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,47 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,0 Гц, 6H)

145	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		463,0 8,78 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,69 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,34-7,22 (м, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,48 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,10-4,03 (м, 3H), 3,97-3,90 (м, 2H), 1,28-1,22 (м, 1H), 0,63-0,56 (м, 2H), 0,41-0,34 (м, 2H).
146	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклобутилметокси)-6-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		477,0 8,73 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,44-8,36 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,22 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,80 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,57 (д, J=5,0 Гц, 2H), 4,02 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,76 (д, J=6,3 Гц, 1H), 2,05 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,88 (ушир. с, 4H).
147	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		463,2 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,52-8,43 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,35-7,19 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 1H), 6,80 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,59 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,94 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,27 (ушир. с, 1H), 0,61-0,50 (м, 2H), 0,36 (д, J=4,6 Гц, 2H).
148	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклопентилокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		459,3 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,65 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,29-7,18 (м, 3H), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,88 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,89 (ушир. с, 1H), 4,45 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,81-1,66 (м, 4H), 1,59 (ушир. с, 2H).
149	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклобутилметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		459,2 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,33-7,14 (м, 3H), 6,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,51 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,99 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,82-2,68 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 4H).

150	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -{[2-(1,1,2,2-тетрафторэтоксифенил)метил]пиридин-3-карбоксамид		491,2 (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,82 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,59 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,08 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,25-5,89 (м, 1H), 4,73 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,14 (с, 3H).
151	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -[(2-{[2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}фенил)метил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		513,3 8,89 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,76 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 7,20 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 4,60 (ушир. с, 2H), 4,57 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,50 (ушир. с, 1H), 2,59-2,54 (м, 2H).
152	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -[(3-фенил- ¹ H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид		441,2 8,73 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,66 (ушир. с, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 3H), 7,52-7,29 (м, 5H), 7,22 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,53 (ушир. с, 2H), 3,94 (с, 3H).
153	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -[(2-этоксифенил)метил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		419,0 8,77 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,71 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,31-7,18 (м, 3H), 6,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,50 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,10 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 1,38 (т, J=6,9 Гц, 3H).
154	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -[(2-метоксифенил)метил]-пиридин-3-карбоксамид		404,9 8,85-8,71 (м, 2H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,51-8,42 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 (т, J=8,2 Гц, 3H), 7,02 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,93 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,50 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,86 (с, 2H).

155	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -[(2-хлор-6-феноксифенил)метил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		501,2 8,71 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,59 (ушир. д, J=6,4 Гц, 2H), 8,30 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,38 (ушир. т, J=7,8 Гц, 2H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,20 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 7,12 (ушир. т, J=7,3 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=8,0 Гц, 2H), 6,83 (ушир. д, J=7,8 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,74 (ушир. д, J=5,0 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H).
156	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2-метоксифенил)этил]-пиридин-3-карбоксамид		419,0 8,82 (ушир. д, J=8,4 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,58 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,35 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,03 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 6,94 (ушир. т, J=7,4 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,43-5,34 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 1,41 (ушир. д, J=6,8 Гц, 3H).
157	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		453,0 8,75 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,49 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,39 (с, 4H), 7,23 (дд, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,50 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,75-4,67 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,38 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 1,91-1,79 (м, 2H).
158	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси- <i>N</i> -[(2-феноксифенил)метил]-пиридин-3-карбоксамид		467,0 8,84 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,52 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,19-7,10 (м, 2H), 7,07-7,00 (м, 2H), 6,92 (дд, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 4,77 (д, J=6,0 Гц, 3H), 4,00 (с, 3H).

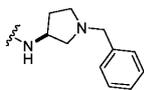
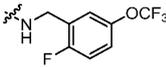
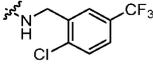
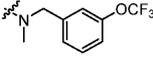
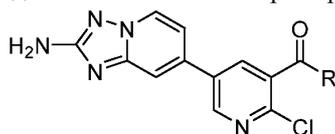
159	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-1-бензилпирролидин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		444,2 8,73 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,33 (д, J=4,4 Гц, 4H), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,06 (с, 2H), 4,39 (ушир. с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,68-3,54 (м, 2H), 2,76-2,65 (м, 2H), 2,48-2,36 (м, 2H), 2,27-2,12 (м, 1H), 1,72 (д, J=6,5 Гц, 1H).
160	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		477,1 9,00 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,42 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,25 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,58 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H)
161	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		477,3 9,06 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,78-7,66 (м, 3H), 7,25 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,64 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H)
162	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-метил-N-{[3-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид		473,3 Смесь ротамеров: 8,74-8,63 (м, 1H), 8,61-8,51 (м, 1H), 8,22-8,11 (м, 1H), 7,76-7,59 (м, 1H), 7,58-7,45 (м, 1H), 7,44-7,11 (м, 4H), 6,01 (ушир. с, 2H), 4,03-3,83 (м, 3H), 3,00-2,75 (м, 3H) Примечание: сигналы CH ₂ бензила не видны

Таблица 2. Соединения, представленные в табл. 1, получали способом, сходным с описанным в примере 1



Прим. №	Название	R	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
163	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-{{3,5-дифтор-2-(пропан-2-илокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид		473,2	9,21 (ушир. с, 1H), 8,94 (ушир. с, 1H), 8,66 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,42 (ушир. с, 1H), 7,86 (ушир. с, 1H), 7,34 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,52 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,41-4,19 (м, 1H), 1,28 (д, J=6,0 Гц, 6H) сигналы 2 способных к обмену протонов утрачены
164	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-{{3-(циклопропилметокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид		448,9	9,19 (ушир. с, 1H), 8,94 (ушир. с, 1H), 8,66 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,38 (ушир. с, 1H), 7,86 (ушир. с, 1H), 7,34 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,86 (ушир. с, 1H), 6,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,13 (ушир. с, 2H), 4,66 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,46 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,41 (д, J=8,2 Гц, 2H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,76 (д, J=10,6 Гц, 1H), 1,68-1,51 (м, 1H).
165	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-{{2-(оксолан-3-илокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид		464,9	8,98 (ушир. с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,66 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,36 (ушир. с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,37 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,04-6,90 (м, 2H), 6,13 (ушир. с, 2H), 5,08 (ушир. с, 1H), 4,44 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,88-3,81 (м, 2H), 3,76 (тд, J=8,3, 4,4 Гц, 1H), 2,27-2,15 (м, 1H), 2,10-1,95 (м, 1H).
166	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-{{2-фтор-5-(трифторметокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид		481,2	9,29 (ушир. с, 1H), 8,95 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,65 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,48 (ушир. с, 1H), 7,37 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,56 (д, J=5,8 Гц, 2H).
167	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-{{3-(трифторметокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид		463,0	9,30 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,67 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,45 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (ушир. с, 1H), 7,35 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,14 (с, 2H), 4,56 (д, J=5,9 Гц, 2H).

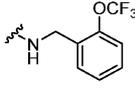
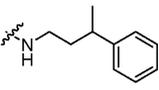
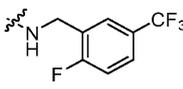
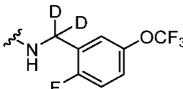
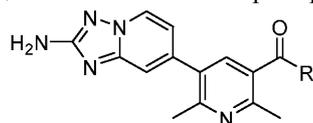
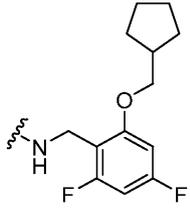
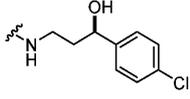
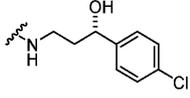
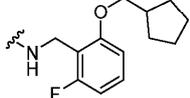
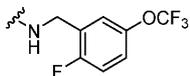
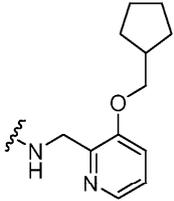
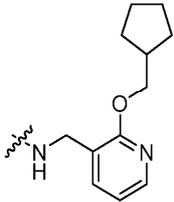
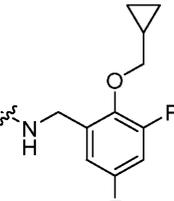
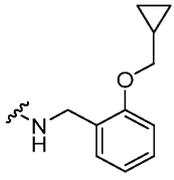
168	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид		463,1 9,25 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,67 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,40 (ушир. с, 1H), 7,34 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,14 (с, 2H), 4,57 (д, J=5,6 Гц, 2H).
169	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		421,1 8,86 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,70 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,29 (ушир. т, J=7,8 Гц, 3H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,20-7,12 (м, 1H), 3,14 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 2,86-2,77 (м, 1H), 1,79 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,21 (д, J=6,9 Гц, 3H) Примечание: неизвестный пик при 3,8 м.д.
170	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил} пиридин-3-карбоксамид		465,1 9,36 (ушир. с, 1H), 8,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,84 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,74 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,45 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,10 (ушир. с, 2H), 4,58 (д, J=5,6 Гц, 2H)
171	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-хлор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-(дейтеро)метил} пиридин-3-карбоксамид		483,0 9,28 (с, 1H), 8,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,65 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,32 (д, J=6,3 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H).

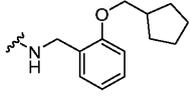
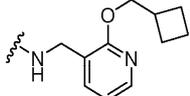
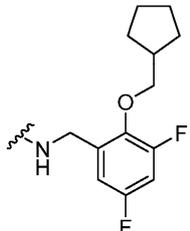
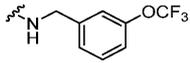
Таблица 3. Соединения, представленные в табл. 1, получали способом, сходным с описанным в примере 16



Прим. №	Название	R	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
172	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		433,1	8,60 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,54 (ушир. с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,26 (т, J=7,9 Гц, 2H), 6,95 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,93-6,88 (м, 3H), 6,07 (ушир. с, 2H), 4,03-3,94 (м, 2H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,46 (м, 3H), 2,55-2,54 (с, 3H), 2,47 (с, 3H).
173	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(2-гидрокси-3-фенилпропил)-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		417,2	8,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,45 (ушир. с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34-7,21 (м, 6H), 7,18-7,11 (м, 1H), 6,95 (дд, J=6,8, 1,4 Гц, 1H), 6,05 (ушир. с, 2H), 3,35-3,27 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 2H), 2,63 (дд, J=13,5, 7,6 Гц, 1H), 2,56-2,54 (ушир. с, 3H), 2,46 (с, 3H).
174	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2,6-диметил-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		415,3	8,59 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,42 (ушир. с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,31-7,20 (м, 4H), 7,19-7,12 (м, 1H), 6,95 (дд, J=6,9, 1,4 Гц, 1H), 6,07 (ушир. с, 2H), 3,17-3,05 (м, 2H), 2,83-2,72 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,79 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,21 (д, J=6,9 Гц, 3H).
175	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2,6-диметил-N-{2-[3-(трифторметокси)фенил]-этил}пиридин-3-карбоксамид		471,3	8,58 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,51 (ушир. с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,21 (ушир. с, 1H), 7,16 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 3,68-3,62 (м, 2H), 3,52 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 2,90 (ушир. т, J=6,6 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).
176	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{3-(циклопропилметокси)фенил}метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		443,3	8,96 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,60 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,23 (ушир. т, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 6,91-6,84 (м, 2H), 6,80 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,43 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 3,78 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,47 (м, 3H), 1,19 (ушир. с, 1H), 0,52 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 0,32-0,25 (м, 2H).

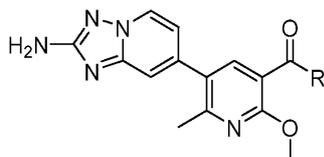
177	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-4,6-дифторфенил]метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		507,2 8,62-8,58 (м, 1H), 8,47 (ушир. с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,97-6,87 (м, 1H), 6,84-6,71 (м, 2H), 6,04 (ушир. с, 2H), 4,43-4,38 (м, 2H), 3,89 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,33-2,25 (м, 1H), 1,72 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 1,57-1,41 (м, 4H), 1,32 (тд, J=13,3, 7,0 Гц, 2H).
178	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		451,2 8,54 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,44 (ушир. с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,33 (с, 4H), 6,94 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,61 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,27 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,87-1,79 (м, 2H).
179	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		451,2 (400 МГц) 8,60 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,39 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,41 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,37 (с, 4H), 6,94 (дд, J=6,8, 1,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,37 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,68-4,60 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,87-1,78 (м, 2H).
180	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-6-фторфенил]метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		489,1 8,58 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 8,53 (ушир. с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 6,99-6,89 (м, 1H), 6,85 (ушир. д, J=8,3 Гц, 1H), 6,78 (ушир. т, J=8,8 Гц, 1H), 6,06 (ушир. с, 2H), 4,46 (ушир. д, J=3,4 Гц, 2H), 3,88 (ушир. д, J=6,5 Гц, 2H), 2,55(с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,36-2,23 (м, 1H), 1,71 (ушир. д, J=5,7 Гц, 2H), 1,51 (ушир. с, 2H), 1,42 (ушир. с, 2H), 1,36-1,26 (м, 2H).
181	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		475,0 9,08 (ушир. с, 1H), 8,61 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,42 (ушир. с, 2H), 7,36 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 6,96 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 6,08 (ушир. с, 2H), 4,51 (ушир. д, J=5,4 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,49 (с, 3H).

182	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{3-(циклопентилметокси)пиридин-2-ил}метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		472,0 8,72 (ушир. с, 1H), 8,59 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,05 (ушир. д, J=4,3 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,26 (дд, J=8,1, 4,8 Гц, 1H), 6,97 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,06 (ушир. с, 2H), 4,56 (ушир. д, J=5,2 Гц, 2H), 3,95-3,72 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,40-2,25 (м, 1H), 1,76 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 1,57 (ушир. с, 2H), 1,49 (ушир. с, 2H), 1,40-1,28 (м, 2H).
183	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклопентилметокси)пиридин-3-ил}метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		472,2 8,83 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,00-6,89 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 4,38 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,17 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,30 (дт, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,72 (д, J=7,6 Гц, 2H), 1,62-1,38 (м, 4H), 1,31 (дд, J=12,1, 6,9 Гц, 2H).
184	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил}метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		479,1 8,98 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,19 (т, J=8,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=6,9 Гц, 2H), 6,06 (с, 2H), 4,53 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,84 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,25 (ушир. с, 1H), 0,53 (д, J=6,8 Гц, 2H), 0,26 (д, J=4,6 Гц, 2H).
185	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклопропилметокси)фенил}метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		443,0 8,79 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 6,96 (т, J=7,3 Гц, 2H), 6,91 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,46 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,92-3,81 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,22-1,18 (м, 1H), 0,53 (д, J=7,3 Гц, 2H), 0,32 (д, J=4,6 Гц, 2H).

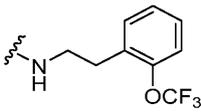
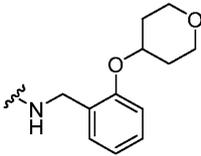
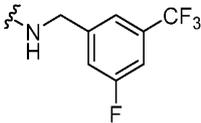
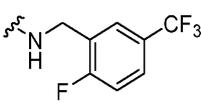
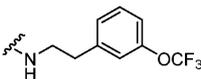
186	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклопентилметокси)фенил}метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		471,1 8,77-8,70 (м, 1H), 8,60 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,01-6,93 (м, 2H), 6,90 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,04 (ушир. с, 2H), 4,44 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,87 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,35-2,26 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,57 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,53-1,43 (м, 2H), 1,35 (дд, J=12,2, 6,7 Гц, 2H).
187	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклобутилметокси)пиридин-3-ил}метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		457,9 8,88-8,80 (м, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,00-6,91 (м, 2H), 6,05 (с, 2H), 4,39 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,27 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,72 (д, J=7,0 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 2H), 1,84 (ушир. с, 4H).
188	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклопентилметокси)-3,5-дифторфенил}метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		507,1 8,94 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 6,96 (д, J=7,0 Гц, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,49 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,87 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,55 (ушир. с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,29 (д.кв, J=15,3, 7,6 Гц, 1H), 1,74 (д, J=7,6 Гц, 2H), 1,62-1,43 (м, 4H), 1,32 (дд, J=12,2, 6,4 Гц, 2H)
189	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2,6-диметил-N-{{3-(трифторметокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид		457,0 9,07 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,31 (ушир. с, 1H), 7,24 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,50 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,55 (ушир. с, 3H), 2,48 (с, 3H).

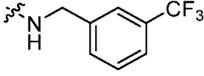
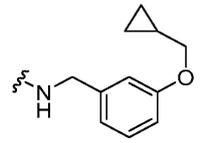
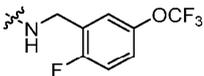
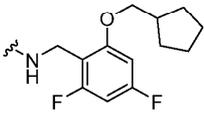
190	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-5-фторфенил]метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		489,1	8,81 (с, 1H), 8,60 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,08-7,01 (м, 2H), 6,98 (дд, J=13,4, 5,2 Гц, 2H), 6,05 (с, 2H), 4,43 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,87 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,49 (ушир. с, 3H), 2,35-2,27 (м, 1H), 1,76 (ушир. с, 2H), 1,63-1,44 (м, 4H), 1,35 (дд, J=12,4, 6,9 Гц, 2H).
191	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-дейтеро}метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		477,1	9,05 (с, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,44-7,31 (м, 4H), 6,96 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,48 (с, 3H)
192	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		459,4	9,10 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,42 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,95 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,53 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H). Примечание: Сигналы одного CH ₃ скрыты пиком DMSO-d ₆

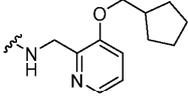
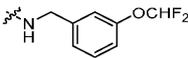
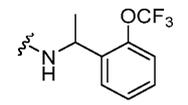
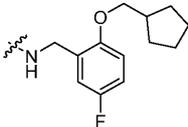
Таблица 4. Соединения, представленные в табл. 1, получали способом, сходным с описанным в примере 3

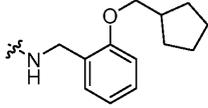
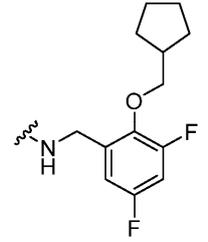
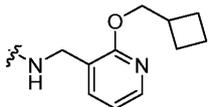
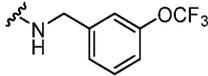
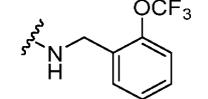


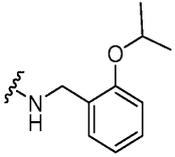
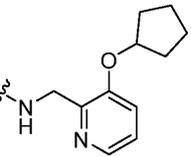
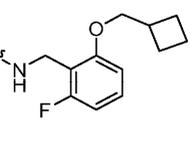
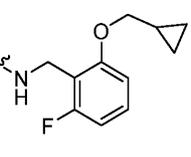
Прим. №	Название	R	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
193	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		467,3	8,56 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,46 (ушир. с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 5H), 6,91 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,68 (ушир. с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,54-3,51 (м, 1H), 3,36 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,94-1,76 (м, 2H).

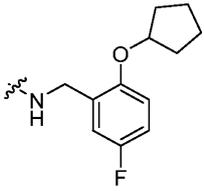
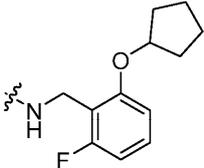
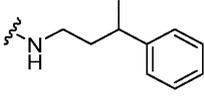
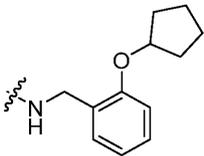
194	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил-N-{2-[2-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		487,3 8,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,32 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,39-7,27 (м, 4H), 6,89 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,60-3,48 (м, 2H), 2,92 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H).
195	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил-N-{[2-(оксан-4-илокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид		489,4 8,62-8,51 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,27-7,16 (м, 2H), 7,05 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,93-6,83 (м, 2H), 6,02 (ушир. с, 2H), 4,66 (ушир. с, 1H), 4,50 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,87-3,81 (м, 2H), 3,50 (ушир. с, 2H), 3,16 (ушир. с, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,96 (ушир. с, 2H), 1,70-1,59 (м, 2H).
196	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		475,0 9,00 (ушир. с, 1H), 8,57 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,49 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,91 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,05 (ушир. с, 2H), 4,59 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,47 (с, 3H).
197	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		475,0 8,99-8,87 (м, 1H), 8,54 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,42 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,90 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,59 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).
198	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил-N-{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		487,2 8,57 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,29 (ушир. с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,45 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 6,89 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,58-3,53 (м, 1H), 3,51-3,48 (м, 1H), 2,91 (ушир. т, J=6,9 Гц, 2H), 2,47-2,43 (м, 3H).

199	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил-N-{[3-(трифторметил)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид		457,2 8,96 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,56 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,66-7,55 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 6,91 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,59 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,48-2,45 (м, 3H).
200	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-(циклопропилметокси)фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		459,3 8,78 (ушир. с, 1H), 8,58 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,22 (ушир. т, J=7,9 Гц, 1H), 6,94-6,87 (м, 3H), 6,79 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,48 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,79 (д, J=6,7 Гц, 2H), 3,49-3,43 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,20 (ушир. с, 1H), 0,55 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 0,30 (ушир. д, J=4,6 Гц, 2H).
201	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		491,2 8,89 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,36 (с, 2H), 7,34-7,31 (м, 2H), 6,91 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,56 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,46 (с, 3H).
202	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-4,6-дифторфенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		523,4 8,61 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,28 (ушир. т, J=5,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,99 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,83-6,73 (м, 2H), 4,49 (ушир. д, J=5,2 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,93 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 3,61 (ушир. с, 2H), 2,47-2,42 (м, 3H), 2,32 (дт, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,76 (ушир. с, 2H), 1,60-1,46 (м, 4H), 1,33 (ушир. дд, J=12,1, 6,6 Гц, 2H).

203	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-(циклопентилметокси)пиридин-2-ил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		487,9 9,25 (ушир. с, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,45 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,92 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,62 (ушир. д, J=4,3 Гц, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,97 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,36 (ушир. т, J=7,5 Гц, 1H), 1,80 (ушир. с, 2H), 1,63 (ушир. с, 2H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,42-1,34 (м, 2H).
204	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[3-(дифторметокси)фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		455,0 8,86 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,56 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,42-7,16 (м, 4H), 7,13 (с, 1H), 7,07-7,00 (м, 1H), 6,91 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,52 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,46 (с, 3H).
205	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		487,1 8,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,39 (дд, J=5,8, 3,6 Гц, 2H), 7,34 (с, 2H), 6,90 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,37 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,9 Гц, 3H).
206	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-5-фторфенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		504,9 8,64 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,52 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,02-6,90 (м, 3H), 6,87 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,42 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,83 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (дт, J=14,8, 7,3 Гц, 1H), 1,73 (д, J=7,5 Гц, 2H), 1,61-1,42 (м, 4H), 1,31 (дд, J=12,5, 6,7 Гц, 2H)

207	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[2-(циклопентилметокси)фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		487,0 8,61-8,53 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,93-6,84 (м, 2H), 6,06 (с, 2H), 4,49 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,91 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,34 (дт, J=14,6, 7,2 Гц, 1H), 1,80 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,66-1,48 (м, 4H), 1,44-1,33 (м, 2H)
208	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[2-(циклопентилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		523,3 8,80 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,55 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,16 (т, J=8,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=6,7 Гц, 2H), 6,01 (с, 2H), 4,53 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,88 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,36-2,26 (м, 1H), 1,76 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,64-1,45 (м, 4H), 1,34 (дд, J=12,2, 6,7 Гц, 2H).
209	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[2-(циклобутилметокси)пиридин-3-ил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		474,0 8,68 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,54 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,06-7,97 (м, 2H), 7,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,96-6,87 (м, 2H), 6,00 (с, 2H), 4,43 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,27 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,77-2,65 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,03 (д, J=3,7 Гц, 2H), 1,94-1,73 (м, 4H).
210	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил-N-[3-(трифторметокси)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид		473,0 (400 МГц) 8,89 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,59 (дд, J=6,8, 0,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,52-7,28 (м, 5H), 6,91 (дд, J=6,8, 1,8 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,57 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,49 (с, 3H).
211	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил-N-[2-(трифторметокси)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид		473,2 (400 МГц) 8,83 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,60 (дд, J=6,8, 0,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,51-7,38 (м, 5H), 6,92 (дд, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,61 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,50 (ушир. с, 3H).

212	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил-N-{{2-(пропан-2-илокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид		447,0 8,57 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,95-6,81 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 4,72-4,60 (м, 1H), 4,46 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,1 Гц, 6H).
213	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{3-(циклопентилокси)пиридин-2-ил}метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		474,2 9,21 (ушир. с, 1H), 8,56 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,13 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,30 (дд, J=8,3, 5,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 4,92 (ушир. с, 1H), 4,55 (д, J=4,7 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,91 (ушир. с, 2H), 1,71 (ушир. с, 4H), 1,59 (ушир. с, 2H).
214	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклобутилметокси)-6-фторфенил}метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		491,0 8,54 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,35-8,27 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,36-7,24 (м, 2H), 6,89 (дд, J=12,7, 8,1 Гц, 2H), 6,78 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,55 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,02 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,74 (д, J=6,1 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,04 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,91-1,80 (м, 4H).
215	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил}метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		477,3 8,58 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,38 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 6,88 (дд, J=11,5, 7,7 Гц, 2H), 6,79 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,58 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,95 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,27 (ушир. с, 1H), 0,57 (д, J=6,7 Гц, 2H), 0,37 (д, J=4,8 Гц, 2H).

216	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклопентилокси)-5-фторфенил}-метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		491,1 8,65 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,38 (ушир. с, 1H), 7,06-6,95 (м, 3H), 6,92 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,85 (ушир. с, 1H), 4,41 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,43 (ушир. с, 1H), 3,16 (с, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,88 (ушир. с, 2H), 1,80-1,66 (м, 4H), 1,59 (ушир. с, 2H).
217	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклопентилокси)-6-фторфенил}-метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		491,2 8,57 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,29 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,35 (ушир. с, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 6,88 (дд, J=17,9, 7,5 Гц, 2H), 6,76 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,92 (ушир. с, 1H), 4,52 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,17 (с, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,99-1,87 (м, 2H), 1,82-1,64 (м, 4H), 1,58 (ушир. с, 2H).
218	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил- <i>N</i> -(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		431,0 8,58 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 1H), 6,89 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,24-3,14 (м, 2H), 2,84-2,73 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,81 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,23 (д, J=6,7 Гц, 3H).
219	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклопентилокси)фенил}метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		473,1 8,58 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,53 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,93-6,83 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 4,90 (ушир. с, 1H), 4,44 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,00-1,86 (м, 2H), 1,83-1,67 (м, 4H), 1,61 (ушир. с, 2H).

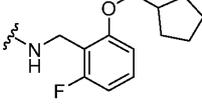
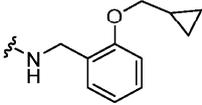
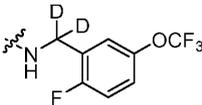
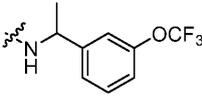
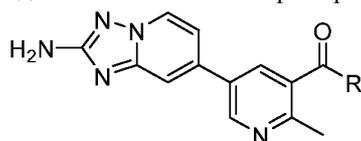
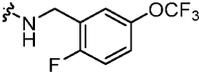
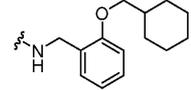
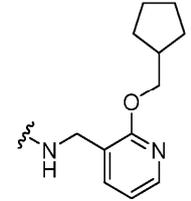
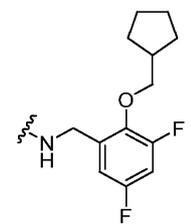
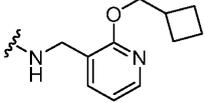
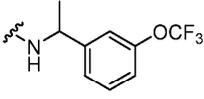
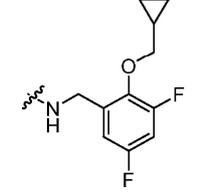
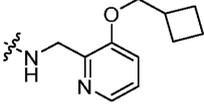
220	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилметокси)-6-фторфенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		505,3 8,57 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,29 (ушир. т, J=5,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 6,89 (т, J=6,2 Гц, 2H), 6,79 (т, J=8,9 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,56 (ушир. д, J=5,2 Гц, 2H), 4,00-3,98 (м, 5H), 2,46 (с, 3H), 2,34 (дт, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,79 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 1,62-1,48 (м, 4H), 1,36 (ушир. дд, J=12,2, 6,7 Гц, 2H).
221	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		459,1 8,61 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,26-7,16 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,94-6,86 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 4,51 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,95-3,86 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,33-1,20 (м, 1H), 0,65-0,52 (м, 2H), 0,40-0,31 (м, 2H).
222	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(фтор-5-(дейтеро)метил)-2-метокси-6-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		492,8 8,88 (с, 1H), 8,55 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 4H), 6,90 (дд, J=6,9, 1,7 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,46 (с, 3H)
223	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-6-метил-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		487,3 8,65 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,57 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,51-7,39 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,24 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 6,91 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,18 (ушир. т, J=7,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,48 (ушир. д, J=7,0 Гц, 3H).

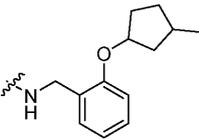
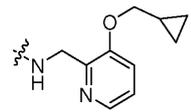
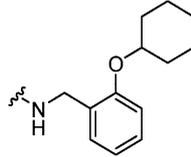
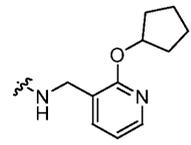
Таблица 5. Соединения, представленные в табл. 1, получали способом, сходным с описанным в примере 82

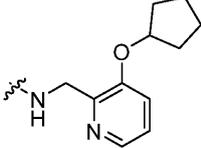
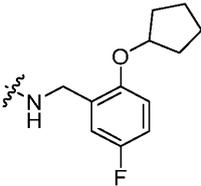
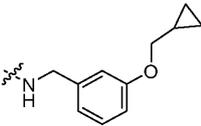


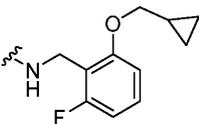
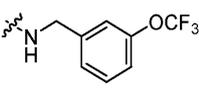
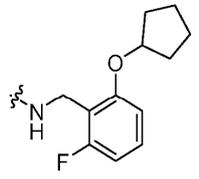
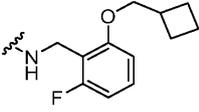
Прим. №	Название	R	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
224	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		437,2	8,91 (с, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,53 (ушир. с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,38 (с, 4H), 7,29 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,67 (ушир. с, 1H), 3,46-3,43 (м, 1H), 3,33 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,91-1,81 (м, 2H).
225	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		437,3	8,92 (с, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,52 (ушир. с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,38 (с, 4H), 7,29 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,67 (ушир. с, 1H), 3,44-3,40 (м, 1H), 3,33 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,92-1,79 (м, 2H).
226	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		445,0	9,18 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,94 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,46 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,59 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H).
227	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метил-N-{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		457,2	8,93 (с, 1H), 8,66-8,58 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,46 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,22 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 3,60-3,54 (м, 2H), 2,95 (ушир. т, J=6,7 Гц, 2H), 2,48-2,45 (м, 3H).
228	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{2-(циклопентилметокси)-4,6-дифторфенил}метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		493,2	8,97-8,91 (м, 1H), 8,68-8,59 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 6,87-6,74 (м, 2H), 4,48-4,42 (м, 2H), 3,93 (ушир. д, J=6,4 Гц, 2H), 2,61-2,53 (м, 3H), 2,37-2,27 (м, 1H), 1,77 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 1,57 (ушир. с, 2H), 1,54-1,45 (м, 2H), 1,41-1,31 (м, 2H), 1,23 (с, 2H).

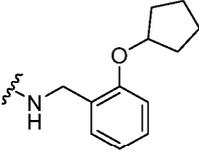
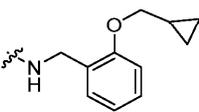
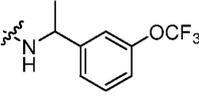
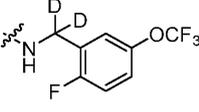
229	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		461,3 9,15 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,65 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,81 (ушир. с, 1H), 7,46 (ушир. д, J=4,3 Гц, 1H), 7,38 (д, J=6,7 Гц, 2H), 7,31 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,08 (ушир. с, 2H), 4,57 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H).
230	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклогексилметокси)фенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		470,9 8,93 (с, 1H), 8,87 (ушир. т, J=5,2 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,30 (ушир. т, J=7,6 Гц, 2H), 7,23 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,93 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,48 (ушир. д, J=5,2 Гц, 2H), 3,82 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,82 (ушир. д, J=12,8 Гц, 2H), 1,76 (ушир. с, 1H), 1,70-1,60 (м, 3H), 1,26-1,05 (м, 5H).
231	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклопентилметокси)пиридин-3-ил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		458,1 9,01-8,89 (м, 2H), 8,64 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,06 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,04-6,93 (м, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,44 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,20 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,39-2,28 (м, 1H), 1,77 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,66-1,44 (м, 4H), 1,36 (дд, J=12,2, 6,4 Гц, 2H).
232	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклопентилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		493,3 9,05 (ушир. с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,64 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,22 (ушир. с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,32 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,23 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,54 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,90 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,33 (дт, J=14,7, 7,3 Гц, 1H), 1,78 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,64-1,46 (м, 4H), 1,36 (д, J=5,8 Гц, 2H).

233	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклобутилметокси)пиридин-3-ил}метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		444,0 9,01-8,91 (м, 2H), 8,63 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,08 (с, 2H), 4,42 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,28 (д, J=6,5 Гц, 2H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,04 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,85 (ушир. с, 4H).
234	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метил- <i>N</i> -{1-[3-(трифторметокси)фенил]-этил}-пиридин-3-карбоксамид		457,1 9,08 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,55-7,42 (м, 2H), 7,39 (ушир. с, 1H), 7,32 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,22-5,14 (м, 1H), 1,48 (д, J=7,0 Гц, 3H) [сигналы 3 протонов одной метильной группы утрачиваются при подавлении сигнала воды].
235	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил}метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		465,0 9,10-9,00 (м, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,32 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,22 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,58 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,87 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,24 (ушир. с, 1H), 0,55 (д, J=7,0 Гц, 2H), 0,29 (д, J=4,6 Гц, 2H).
236	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{3-(циклобутилметокси)пиридин-2-ил}метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		444,3 8,90 (с, 1H), 8,81 (т, J=5,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,08 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,60 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,02 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,12-1,99 (м, 2H), 1,88 (ушир. с, 4H).

237	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метил- <i>N</i> -{(3-метилциклопентил)окси}-фенил}метилпиридин-3-карбоксамид		457,1 8,96 (с, 1H), 8,85 (ушир. с, 1H), 8,66 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,81 (ушир. с, 1H), 7,32 (дд, J=15,0, 7,1 Гц, 2H), 7,28-7,17 (м, 1H), 6,99-6,87 (м, 2H), 4,95-4,78 (м, 1H), 4,51-4,38 (м, 2H), 3,36 (ушир. с, 1H), 2,61 (ушир. с, 3H), 2,34-1,67 (м, 5H), 1,49-1,06 (м, 3H), 1,04-0,91 (м, 3H).
238	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[3-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		430,1 8,94 (с, 1H), 8,80 (ушир. с, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,34-7,23 (м, 2H), 6,07 (с, 2H), 4,63 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,94 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,27 (ушир. с, 1H), 0,58 (д, J=7,6 Гц, 2H), 0,37 (д, J=4,6 Гц, 2H).
239	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклогексилокси)фенил]-метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		457,0 8,94 (с, 1H), 8,86 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,64 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,22-8,11 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,31 (т, J=6,0 Гц, 2H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,02 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,49 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,43 (ушир. с, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,88 (ушир. с, 2H), 1,71 (ушир. с, 2H), 1,64-1,25 (м, 7H).
240	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклопентилокси)пиридин-3-ил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		444,2 8,96 (с, 1H), 8,93 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,66 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,07 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,01-6,88 (м, 1H), 5,45 (ушир. с, 1H), 4,39 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,90 (с, 1H), 3,16 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,92 (ушир. с, 2H), 1,80-1,65 (м, 4H), 1,58 (ушир. с, 2H).

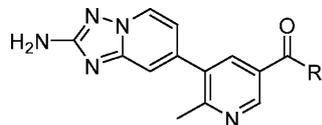
241	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[3-(циклопентилокси)пиридин-2-ил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		444,2 8,94 (с, 1H), 8,80 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,08 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,34-7,23 (м, 2H), 6,10 (с, 2H), 4,93 (ушир. с, 1H), 4,57 (д, J=5,4 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,93 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,83-1,69 (м, 4H), 1,66-1,54 (м, 2H).
242	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(фторфенил)метил]-5-метилпиридин-3-карбоксамид		461,1 8,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,88 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,64 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=9,2, 2,7 Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,84 (ушир. с, 1H), 4,42 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,89 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,81-1,65 (м, 4H), 1,58 (ушир. с, 2H).
243	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[3-(циклопропилметокси)фенил]-метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		429,1 9,05 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,31 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,97-6,88 (м, 2H), 6,81 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,47 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,80 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,42 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,16 (ушир. с, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,20 (ушир. с, 1H), 0,59-0,48 (м, 2H), 0,29 (д, J=5,2 Гц, 2H).
244	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метил- <i>N</i> -{[2-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]-метил}пиридин-3-карбоксамид		475,1 9,07 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,96 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,64 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,60-7,50 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,03-6,73 (м, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,54 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H).

245	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил}метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		447,2 8,91 (с, 1H), 8,69-8,59 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,08 (ушир. с, 2H), 4,53 (д, J=4,2 Гц, 2H), 3,90 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 0,84 (т, J=6,2 Гц, 1H), 0,52 (д, J=7,7 Гц, 2H), 0,33 (д, J=4,5 Гц, 2H).
246	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метил- <i>N</i> -{[3-(трифторметокси)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид		442,9 (400 МГц) 9,15 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,97 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,37 (ушир. с, 1H), 7,34-7,22 (м, 2H), 6,19-5,97 (м, 2H), 4,56 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H).
247	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклопентилокси)-6-фторфенил}метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		460,9 8,91 (с, 1H), 8,66-8,57 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,34-7,22 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,78 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,89 (ушир. с, 1H), 4,47 (д, J=4,2 Гц, 2H), 2,59-2,52 (м, 3H), 1,97-1,83 (м, 2H), 1,81-1,61 (м, 4H), 1,54 (ушир. с, 2H).
248	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклобутилметокси)фенил}-метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		443,2 8,96 (с, 1H), 8,87 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,32 (ушир. с, 2H), 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,50 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,00 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,77 (д, J=6,1 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,14-2,02 (м, 2H), 1,90 (ушир. с, 4H).

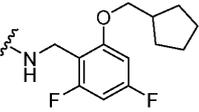
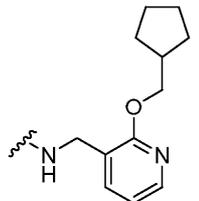
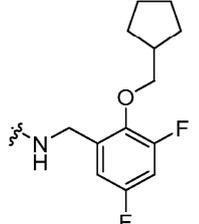
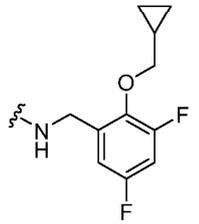
249	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)фенил]-метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		443,0 8,96 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,83 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,65 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,24 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 6,08 (с, 2H), 4,89 (ушир. с, 1H), 4,45 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,97-1,85 (м, 2H), 1,83-1,66 (м, 4H), 1,59 (ушир. с, 2H).
250	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]-метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		429,2 8,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,90 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,32 (т, J=6,9 Гц, 2H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,00-6,90 (м, 2H), 6,10 (ушир. с, 1H), 4,50 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,89 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,6 Гц, 1H), 0,60-0,52 (м, 2H), 0,39-0,30 (м, 2H).
251	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метил-N-{[1-[3-(трифторметокси)фенил]-этил]}пиридин-3-карбоксамид		457,2 9,07 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,63 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,13 (ушир. с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,38 (ушир. с, 1H), 7,31 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,06 (ушир. с, 2H), 5,18 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,56 (ушир. с, 3H), 1,48 (д, J=6,7 Гц, 3H).
252	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(дейтеро)метил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		463,1 9,13 (с, 1H), 8,90 (ушир. с, 1H), 8,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,74 (ушир. с, 1H), 7,38 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 3H), 7,25-7,01 (м, 2H), 2,46 (ушир. с, 3H).

253	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил](дейтеро)метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		467,2	9,08 (ушир. с, 1H), 8,94 (ушир. с, 1H), 8,65 (ушир. с, 1H), 8,20 (ушир. с, 1H), 7,80 (ушир. с, 1H), 7,32 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 7,27-7,14 (м, 1H), 7,04 (ушир. д, J=8,3 Гц, 1H), 6,08 (ушир. с, 2H), 3,91-3,81 (м, 2H), 2,61-2,54 (м, 3H), 1,23 (ушир. с, 1H), 0,54 (ушир. д, J=7,3 Гц, 2H), 0,28 (ушир. д, J=4,5 Гц, 2H).
254	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		461,3	9,23 (ушир. с, 1H), 8,95 (ушир. с, 1H), 8,63 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 8,19 (ушир. с, 1H), 7,79-7,75 (м, 2H), 7,73 (ушир. д, J=9,8 Гц, 2H), 7,31 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,09 (ушир. с, 2H), 4,63 (ушир. д, J=5,2 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H).
255	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		475,0	9,15 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 8,97 (ушир. с, 1H), 8,65 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 8,16 (ушир. с, 1H), 7,81 (ушир. с, 1H), 7,47 (ушир. с, 1H), 7,41-7,30 (м, 3H), 6,11 (ушир. с, 2H), 5,35 (ушир. т, J=7,0 Гц, 1H), 2,50-2,47 (м, 3H), 1,48 (ушир. д, J=6,9 Гц, 3H).

Таблица 6. Соединения, представленные в табл. 1, получали способом, сходным с описанным в примере 17



Прим. №	Название	R	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
256	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид		461,2	9,30-9,25 (м, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,62 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40-7,32 (м, 3H), 6,98 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,55 (ушир. д, J=5,2 Гц, 2H), 2,56-2,52 (м, 3H).

257	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклопентилметокси)-4,6-дифторфенил]метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид		493,3 8,97-8,93 (м, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,66-8,59 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,82-6,75 (м, 1H), 6,05 (ушир. с, 2H), 4,46-4,41 (м, 2H), 3,88 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 2,55-2,53 (м, 3H), 2,30-2,21 (м, 1H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,56 (ушир. с, 1H), 1,49 (ушир. с, 2H), 1,47-1,39 (м, 2H), 1,38-1,24 (м, 2H).
258	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклопентилметокси)-пиридин-3-ил]метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид		458,0 9,05 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,63 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (ушир. д, J=3,7 Гц, 1H), 7,59 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,45 (ушир. с, 1H), 6,98 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,94 (т, J=6,5 Гц, 1H), 6,07 (ушир. с, 2H), 4,43 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 4,18 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,54 (м, 3H), 2,30 (д, кв, J=14,9, 7,3 Гц, 1H), 1,73 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 1,60-1,44 (м, 4H), 1,32 (ушир. д, J=12,2, 6,7 Гц, 2H).
259	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклопентилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид		493,3 9,21 (ушир. с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,62 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,46 (ушир. с, 1H), 7,27-7,03 (м, 3H), 7,03-6,88 (м, 2H), 6,09 (ушир. с, 2H), 4,53 (д, J=5,0 Гц, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,30 (д, J=15,6, 7,7 Гц, 1H), 1,74 (ушир. с, 2H), 1,63-1,44 (м, 4H), 1,34 (д, J=5,4 Гц, 2H).
260	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид		465,2 9,23 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,59 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,15 (т, J=8,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,55 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,71 (ушир. с, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,19 (ушир. с, 1H), 0,58-0,45 (м, 2H), 0,24 (д, J=4,7 Гц, 2H).

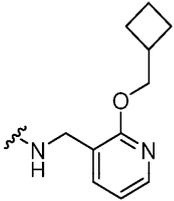
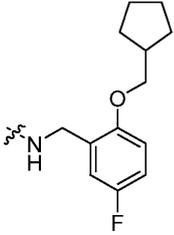
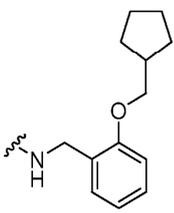
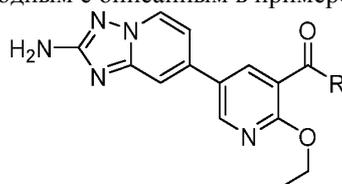
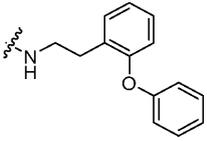
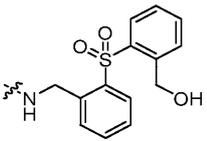
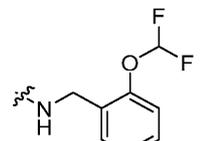
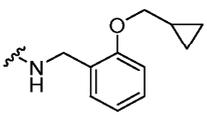
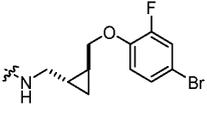
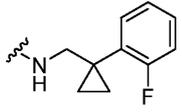
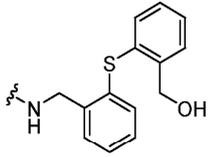
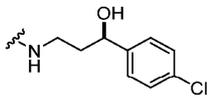
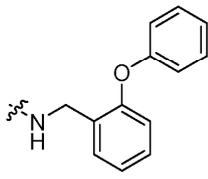
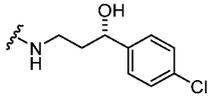
261	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклобутилметокси)-пиридин-3-ил}метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид		443,8 9,06 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,55 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,94 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,37 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,20 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,64 (д, J=6,3 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,94 (д, J=7,6 Гц, 2H), 1,82-1,71 (м, 4H).
262	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклопентилметокси)-5-фторфенил}метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид		474,9 9,06 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,62 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,07-6,91 (м, 4H), 6,09 (с, 2H), 4,46 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,86 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,55-2,54 (м, 3H), 2,29 (дт, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,75 (д, J=6,9 Гц, 2H), 1,62-1,44 (м, 4H), 1,41-1,26 (м, 2H).
263	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклопентилметокси)-фенил}метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид		457,1 9,07-8,90 (м, 1H), 8,63 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,18 (ушир. с, 1H), 7,46 (ушир. с, 1H), 7,27-7,15 (м, 2H), 6,99 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,10 (ушир. с, 2H), 4,48 (д, J=5,0 Гц, 2H), 3,89 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,37-2,25 (м, 1H), 1,75 (ушир. с, 2H), 1,63-1,42 (м, 4H), 1,36 (д, J=5,4 Гц, 2H).

Таблица 7. Соединения, представленные в табл. 1, получали способом, сходным с описанным в примере 13



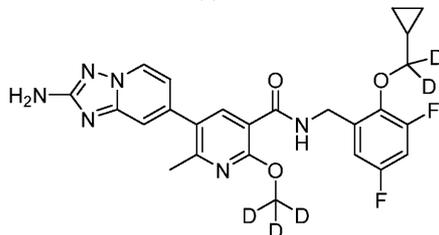
Прим. №	Название	R	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
264	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)-5-фторфенил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид		491,2	8,74 (ушир. с, 1H), 8,68 (ушир. с, 1H), 8,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,41 (ушир. с, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,25 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,09-6,93 (м, 2H), 6,06 (ушир. с, 2H), 4,85 (ушир. с, 1H), 4,51 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 4,43 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,88 (ушир. с, 2H), 1,81-1,65 (м, 4H), 1,59 (ушир. с, 2H), 1,39 (т, J=6,8 Гц, 3H).
265	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-({2-[(2,2,2-трифторэтил)-сульфанил]фенил}метил)-пиридин-3-карбоксамид		503,0	8,79 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,25 (дд, J=7,0, 1,7 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,75-4,63 (м, 2H), 4,59-4,45 (м, 2H), 4,06-3,96 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,23 (с, 2H).
266	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-{{2-(пропан-2-илсульфанил)-фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид		463,1	(600 МГц) δ 8,79-8,72 (м, 2H), 8,59 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,46 (тд, J=9,2, 1,4 Гц, 2H), 7,32-7,22 (м, 3H), 6,04 (с, 2H), 4,62 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,52 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 3,48-3,41 (м, 1H), 1,43-1,37 (м, 3H), 1,30-1,25 (м, 6H).
267	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклопентилокси)фенил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид		473,1	8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,61-8,53 (м, 2H), 8,44 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,88 (ушир. с, 1H), 4,49 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,45 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,95-1,83 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 4H), 1,58 (ушир. с, 2H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H).
268	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{[2-(циклобутилметокси)фенил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид		472,9	8,73 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,63-8,54 (м, 2H), 8,45 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,55-4,43 (м, 4H), 3,98 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,79-2,68 (м, 1H), 2,05 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,88 (ушир. с, 4H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H).

269	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси- <i>N</i> -[2-(2-феноксифенил)этил]-пиридин-3-карбоксамид		495,3 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,14 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,42 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,55-3,44 (м, 2H), 2,87 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,21 (с, 2H).
270	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси- <i>N</i> -({2-[2-(гидроксиметил)-бензолсульфонил]фенил}-метил)пиридин-3-карбоксамид		559,2 8,83 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,77 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,72-7,56 (м, 4H), 7,24 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,54 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,63 (т, J=5,9 Гц, 4H), 4,51 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).
271	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(дифторметокси)фенил}метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид		454,9 8,81-8,73 (м, 2H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,51 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,44-7,11 (м, 5H), 6,07 (с, 2H), 4,57 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,52 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).
272	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{2-(циклопропилметокси)фенил}-метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид		459,2 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,64 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,33 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,28-7,17 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,55-4,48 (м, 4H), 3,90 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,84 (т, J=6,7 Гц, 1H), 0,61-0,52 (м, 2H), 0,40-0,32 (м, 2H).
273	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[(4-бром-2-фторфенокси)-метил]циклопропил]метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид		555,1 8,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,43 (д, J=10,9 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,10 (т, J=8,9 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,48 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,99-3,87 (м, 2H), 3,43-3,13 (м, 2H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,07 (м, 2H), 0,68-0,53 (м, 2H).

274	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси- <i>N</i> -{[1-(2-фторфенил)-циклопропил]метил}пиридин-3-карбоксамид		447,2 8,73 (с, 1H), 8,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,28 (ушир. с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,40 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 3H), 6,07 (с, 2H), 4,47 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 3,54 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,41 (ушир. с, 1H), 1,34 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,01 (ушир. с, 2H), 0,80 (ушир. с, 2H).
275	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси- <i>N</i> -[(2-{[2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}фенил)метил]-пиридин-3-карбоксамид		526,9 8,77 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,53 (т, J=6,7 Гц, 2H), 7,38-7,17 (м, 6H), 7,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,62-4,55 (м, 4H), 4,49 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H).
276	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -[(3 <i>R</i>)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-этоксипиридин-3-карбоксамид		466,9 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47-8,38 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,38 (с, 4H), 7,23 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 5,55 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,75-4,67 (м, 1H), 4,50 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,16 (д, J=5,2 Гц, 2H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H).
277	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси- <i>N</i> -[(2-феноксифенил)метил]-пиридин-3-карбоксамид		481,1 8,79-8,70 (м, 2H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,52 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,24 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,11 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,55 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,48 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H).
278	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-этоксипиридин-3-карбоксамид		467,2 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,4 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,38 (с, 4H), 7,23 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 5,51 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,76-4,67 (м, 1H), 4,51 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 3,17 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,94-1,78 (м, 2H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).

279	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-(1-бензил- ¹ H-пиразол-4-ил)-2-этоксипиридин-3-карбоксамид		455,3	10,32 (с, 1H), 8,76 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39-7,19 (м, 6H), 6,06 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,49 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H).
280	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		431,2	8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,24 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,36-7,13 (м, 6H), 4,48 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,42-3,13 (м, 2H), 2,90-2,78 (м, 1H), 1,82 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 3H). Дополнительные 2 протона не наблюдали вследствие подавления сигнала
281	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил}метил}-2-этоксипиридин-3-карбоксамид		495,2	8,82 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,08 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,62 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,54-4,50 (м, 2H), 3,90 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,26-1,22 (м, 1H), 0,64-0,53 (м, 2H), 0,34-0,28 (м, 2H)

Пример 282. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси-d₂)-3,5-дифторбензил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотинамид



282А. Циклопропилметанол-d₂. К смеси циклопропанкарбоновой кислоты (0,319 мл, 4 ммоль) и бордейтерида натрия (0,385 г, 9,20 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C в течение 45 мин добавляли йод (1,015 г, 4,00 ммоль) в виде раствора в 4 мл THF. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали обратно до 0°C и очень осторожно гасили добавлением 1н. HCl (10 мл). Полученный раствор распределяли между этиловым эфиром (50 мл) и 1,5 М раствором двухосновного фосфата калия (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением циклопропилметанол-d₂ в виде желтой жидкости, которую использовали в полученном виде на следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,15-1,00 (м, 1H), 0,60-0,45 (м, 2H), 0,27-0,14 (м, 2H).

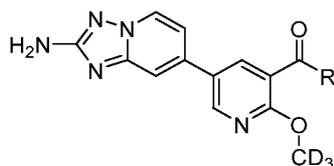
282В. 2-(Циклопропилметокси)-3,5-дифторбензонитрил-d₂. К раствору 3,5-дифтор-2-гидроксибензонитрила (400 мг, 2,58 ммоль), циклопропилметанола-d₂ (229 мг, 3,09 ммоль) и трифенилфосфина (947 мг, 3,61 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C добавляли DIAD (0,752 мл, 3,87 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума и остаток подвергали хроматографии на картридже с 40 г силикагеля ISCO, элюируя градиентом 0-50% EtOAc/Hex. Чистые фракции концентрировали с получением 2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторбензонитрила-d₂ (515 мг, 2,438 ммоль, выход 95%) в виде желтого масла, которое использовали в полученном виде на следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (дд, J=11,7, 8,8, 3,1 Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 3,31 (с, 1H), 1,27-1,10 (м, 1H), 0,63-0,47 (м, 2H), 0,33-0,20 (м, 2H).

282С. 2-(Циклопропилметокси)-3,5-дифторбензиламин-d₂. К суспензии алюмогидрида лития (367 мг, 9,68 ммоль) в диэтиловом эфире (25 мл) при 0°C в течение 15 мин по каплям добавляли раствор 2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторбензонитрила-d₂ (511 мг, 2,419 ммоль) в 5 мл эфира. После нагревания до к.т., реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение ночи. После охлаждения до

0°C, очень осторожно добавляли воду (0,5 мл) для минимизации выделения газа. Добавляли 15% NaOH (0,5 мл), а затем воду (1,5 мл). После перемешивания в течение 1 ч добавляли безводный сульфат магния. Путем фильтрования и концентрирования фильтрата получали 2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторбензиламин-d₂ (427 мг, 1,984 ммоль, выход 82%) в виде бесцветного масла, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,83 (дт, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 6,77-6,68 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 1,26-1,16 (м, 1H), 0,66-0,53 (м, 2H), 0,35-0,22 (м, 2H) отсутствуют протоны NH₂.

282. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотиновой кислоты (20 мг, 0,066 ммоль), полученной в примере 97, ВОР (43,9 мг, 0,099 ммоль), 2-(циклопропилметокси-d₂)-3,5-дифторфенил)метанамина (14,24 мг, 0,066 ммоль) и основания Хунига (0,058 мл, 0,331 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли до объема 75 мл добавлением EtOAc, а затем промывали 10% LiCl (2×) и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали методом флэш-хроматографии с использованием 4 г колонки ISCO, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, а затем 0-10% MeOH в DCM. Оставались примеси, поэтому вещество повторно очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Тем самым получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси-d₂)-3,5-дифторбензил)-2-(метокси-d₃)-6-метилникотинамид (9,3 мг, 0,019 ммоль, выход 28%). MS ESI m/z 500,3 (M+H). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,19 (ушир. т, J=8,7 Гц, 1H), 7,00-6,88 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,60 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 2,50-2,46 (м, 3H), 1,24 (ушир. с, 1H), 0,56 (ушир. д, J=7,9 Гц, 2H), 0,30 (ушир. д, J=4,6 Гц, 2H).

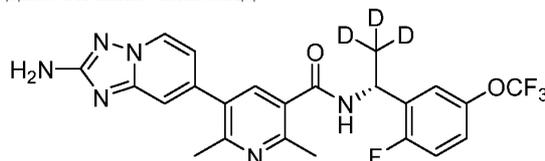
Таблица 8. Соединения, представленные в табл. 8, получали способом, сходным с описанным в примерах 90 и 282



Прим. №	Название	R	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
283	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси-d ₂)-3,5-дифторбензил)-2-(метокси-d ₃)никотинамид		486,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,80 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,14 (ддд, J=11,3, 8,4, 2,9 Гц, 1H), 7,01 (ушир. д, J=9,6 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 1,24 (с, 1H), 0,62-0,52 (м, 2H), 0,35-0,25 (м, 2H).

284	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)метил-d ₂)-2-(метокси-d ₃)никотинамид		466,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,88 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,57 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,87-7,81 (м, 1H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,68 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,45 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,0, 1,9 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H).
285	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(метокси-d ₃)никотинамид		494,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,88 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,55 (ушир. д, J=4,4 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,26 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,40-5,80 (м, 2H), 5,36 (ушир. т, J=7,3 Гц, 1H), 1,47 (д, J=6,9 Гц, 3H)

Пример 286. (R)-5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d₃)-2,6-диметилникотинамид



286А. (S,E)-(2-Фтор-5-(трифторметокси)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 2-фтор-5-(трифторметокси)бензальдегида (2,0 г, 9,61 ммоль) и (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида (1,165 г, 9,61 ммоль) в THF (20 мл) при к.т. добавляли изопропоксид титана(IV) (5,69 мл, 19,22 ммоль) и перемешивали в течение 72 ч. Реакционную смесь гасили добавлением солевого раствора (10 мл) и гексанов (10 мл) при 0°C. Смесь фильтровали через слой Celite и промывали слой этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью гексаны/EtOAc (100/0→50/50) с получением (S,E)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,827 г, 8,73 ммоль, выход 91%). MS ESI m/z 312,0 (M+H).

286В. (S)-N-((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d₃)-2-метилпропан-2-сульфинамид: К раствору (S,E)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,827 г, 9,08 ммоль) в THF (40 мл) при -40°C по каплям добавляли 1М метил-d₃-магния йодид в Et₂O (13,62 мл, 13,62 ммоль). Температуру поддерживали при -40°C в течение 6 ч, затем нагревали до 23°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали приблизительно до 10 мл и гасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (50 мл) при 0°C. Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Путем фильтрования и концентрирования получали неочищенный продукт, (S)-N-((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d₃)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,2 г, 9,12 ммоль, выход 100%). MS ESI m/z 331,0 (M+H).

286С. (S)-N-((R)-1-(2-Фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d₃)-2-метилпропан-2-сульфинамид: (S)-N-((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d₃)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,2 г, 9,69 ммоль) разделяли методом хиральной HPLC. Условия HPLC: колонка: Phenomenex-Prime S5-C18 4,6×50 мм; длительность градиента: 3 мин; скорость потока = 4 мл/мин; растворитель А = 10% MeOH-90% воды-0,2% H₃PO₄; растворитель В = 90% MeOH-10% воды-0,2% H₃PO₄; начальный % В = 0; конечный % В = 100.

Фракции, содержащие пик 1, собирали как (S)-N-((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d₃)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,608 г, 4,84 ммоль, выход 50%). HPLC: 99,5%, RT = 2,557 мин. MS ESI m/z 331,1 (M+H).

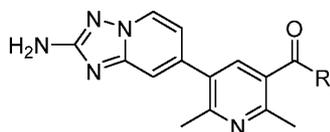
Фракции, содержащие пик 2, собирали как (S)-N-((S)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d₃)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,97 г, 2,87 ммоль, выход 30%). HPLC: 97,6%, RT = 2,578 мин. MS ESI m/z 331,1 (M+H).

286D. (R)-1-(2-Фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-2,2,2-d₃-1-амин гидрохлорид. Раствор (S)-N-

((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d₃)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,608 г, 4,87 ммоль) и 4M HCl в 1,4-диоксане (7,30 мл, 29,2 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растирали с эфиром (10 мл). Твердое собирали как (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-2,2,2-d₃-1-амин гидрохлорид (996 мг, 3,79 ммоль, выход 78%). MS ESI m/z 227,1 (M+H). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,15-1,00 (м, 1H), 0,60-0,45 (м, 2H), 0,27-0,14 (м, 2H).

286. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2,6-диметилникотиновой кислоты (15 мг, 0,053 ммоль), полученной в примере 16, ВОР (35,1 мг, 0,079 ммоль), (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-2,2,2-d₃-1-амин гидрохлорида (15,30 мг, 0,058 ммоль) и основания Хунига (0,046 мл, 0,265 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли до объема 2 мл добавлением метанола, а затем фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 17-57% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d₃)-2,6-диметилникотинамид (13,8 мг, 0,028 ммоль, выход 53%). MS ESI m/z 492,0 (M+H). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,44 (ушир. с, 1H), 7,42-7,27 (м, 3H), 6,94 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,33 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 2,50-2,48 (м, 6H).

Таблица 9. Соединения, представленные табл. 9, получали способом, сходным с описанным в примерах 16, 47, 79, 80, 87, 282 и 286

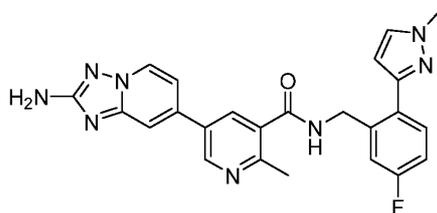


Прим. №	Название	R	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
287	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси-d ₂)-3,5-дифторбензил)-2,6-диметилникотинамид		481,2	8,81 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,25-7,08 (м, 1H), 7,03-6,92 (м, 2H), 5,92 (с, 2H), 4,56 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,50-2,48 (м, 3H), 1,20 (ушир. с, 1H), 0,61-0,49 (м, 2H), 0,38-0,21 (м, 2H)
288	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)метил-d ₂)-2,6-диметилникотинамид		461,1	9,00 (с, 1H), 8,57 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,75 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,49-7,31 (м, 2H), 6,91 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,02 (ушир. с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,44 (с, 3H)

289	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)-фенил)этил-2,2,2-d ₃)-2,6-диметилникотинамид		476,0	8,92 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,60 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,83 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 7,77-7,63 (м, 2H), 7,50-7,36 (м, 2H), 6,94 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,37 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 2,50-2,48 (м, 6H)
290	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-(циклопропилметокси)-2-фторбензил)-2,6-диметилникотинамид		461,1	8,75 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,86 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,71-6,68 (м, 1H), 6,64-6,56 (м, 1H), 5,80 (с, 2H), 4,23 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 3,51 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,27-2,23 (м, 3H), 0,93 (ушир. т, J=7,3 Гц, 1H), 0,32-0,22 (м, 2H), 0,01 (кв, J=4,7 Гц, 2H)
291	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-2,6-диметилникотинамид		489,2	8,65-8,55 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,45-7,27 (м, 2H), 7,06-6,96 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,83-4,73 (м, 2H), 4,53-4,43 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,46 (с, 3H)
292	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-2,6-диметилникотинамид		489,1	9,08-8,86 (м, 1H), 8,63 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,28-7,08 (м, 3H), 6,98 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,81 (кв, J=8,7 Гц, 2H), 4,46 (ушир. д, J=5,6 Гц, 2H), 2,60-2,54 (м, 6H)
293	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметил-N-(3-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-никотинамид		471,1	8,98 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,08-6,99 (м, 2H), 6,99-6,93 (м, 2H), 6,06 (с, 1H), 4,74 (кв, J=8,9 Гц, 2H), 4,47 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,47 (с, 3H)
294	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметил-N-(2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-никотинамид		471,2	8,83 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,67 (ушир. с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,46 (ушир. с, 1H), 7,40-7,26 (м, 2H), 7,14 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,08 (ушир. с, 2H), 4,81 (кв, J=8,9 Гц, 2H), 4,49 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 2,56 (с, 6H)

295	(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензил)-2,6-диметилникотинамид		495,2	8,80 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,28-7,10 (м, 1H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,96 (ушир. с, 1H), 4,55-4,44 (м, 2H), 4,01-3,85 (м, 2H), 3,85-3,68 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,18-2,09 (м, 2H)
296	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)бензил)-2,6-диметилникотинамид		523,2	8,97 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,20 (ушир. т, J=8,7 Гц, 1H), 7,06-6,92 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,56-4,46 (м, 3H), 3,95-3,59 (м, 3H), 2,57 (ушир. с, 3H), 2,50-2,47 (м, 3H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,76 (ушир. с, 2H), 1,58-1,41 (м, 1H), 1,09 (д, J=6,4 Гц, 3H)
297	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-3,5-дифторбензил)-2,6-диметилникотинамид		537,2	9,04-8,88 (м, 1H), 8,62 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,24 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,06-6,95 (м, 2H), 6,09 (с, 2H), 4,51 (ушир. д, J=5,4 Гц, 2H), 3,98-3,89 (м, 2H), 2,57-2,55 (м, 6H), 2,50-2,47 (м, 2H), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,39 (ушир. т, J=11,7 Гц, 1H), 1,26 (кв, J=11,4 Гц, 1H), 1,16-1,05 (м, 6H)

Пример 298. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-фтор-2-(1-метил-¹H-пиразол-3-ил)бензил)-2-метилникотинамид



298А. Бензил-(2-бром-5-фторбензил)карбамат. К смеси (2-бром-5-фторфенил)метанамина (1,00 г, 4,90 ммоль) в THF (17 мл) добавляли N-(бензилоксикарбонил)сукцинимид (1,832 г, 7,35 ммоль) и ТЕА (1,708 мл, 12,25 ммоль) и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение ночи. Продукт распределяли между EtOAc (90 мл) и водой (20 мл). EtOAc-слой промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на 24 г колонке ISCO, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах. Получали бензил-(2-бром-5-фторбензил)карбамат (1,33 г, 3,74 ммоль, выход 76%) в виде бесцветного масла, которое становилось кристаллическим белым твердым веществом на вакуумном насосе. Вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS ESI m/z 338,2 (M+H).

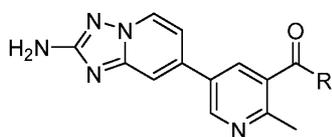
298В. трет-Бутил-(5-фтор-2-(1-метил-¹H-пиразол-3-ил)бензил)карбамат. Смесь трет-бутил-(5-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (65 мг, 0,185 ммоль), 3-бром-1-метил-¹H-пиразола (44,7 мг, 0,278 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,56 мг, 9,25 мкмоль) в 1,4-диоксане (3 мл) дегазировали путем барботирования смеси азотом в течение 5 мин. Добавляли 2М водный. Орто-фосфат калия (0,278 мл, 0,555 ммоль), флакон тщательно герметизировали, а затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали нанесением на Celite, а затем очищали методом колоночной хроматографии с использованием 12 г колонки ISCO, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах. Получали трет-бутил-(5-фтор-2-(1-метил-¹H-пиразол-3-ил)бензил)карбамат (23 мг, 0,075 ммоль, выход 41%). Вещество в полученном виде использовали в последующей химической реакции. MS ESI m/z 206,1 (M+H).

298С. (5-Фтор-2-(1-метил-¹H-пиразол-3-ил)фенил)метанамина гидрохлорид. К раствору трет-бутил-(5-фтор-2-(1-метил-¹H-пиразол-3-ил)бензил)карбамата (23 мг, 0,075 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (0,621 мл, 2,486 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества, а затем использовали в полученном виде на следующей стадии. Получали 5-фтор-2-(1-метил-¹H-пиразол-3-ил)фенил)метанамина гидрохлорид (20

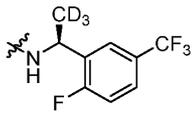
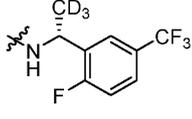
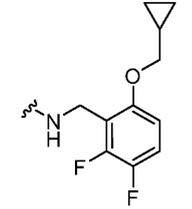
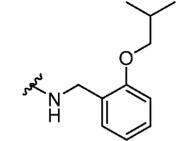
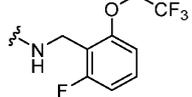
мг, 0,074 ммоль, выход неочищ. 99%). MS ESI m/z 206,1 (M+H).

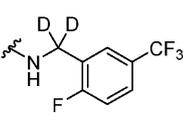
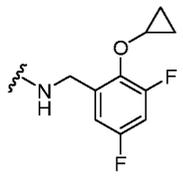
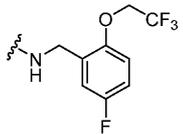
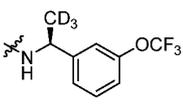
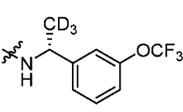
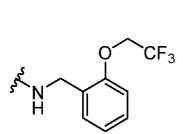
298. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (15 мг, 0,056 ммоль), полученной в примере 5, ВОР (37,0 мг, 0,084 ммоль), (5-фтор-2-(1-метил-¹Н-пиразол-3-ил)фенил)метанамина гидрохлорида (16,16 мг, 0,067 ммоль), основания Хунига (0,049 мл, 0,279 ммоль) и DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 суток. Смесь растворяли в MeOH (2 мл), а затем фильтровали. Неочищенную реакционную смесь очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 8% В, 8-48% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании MS и UV сигналов. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-фтор-2-(1-метил-¹Н-пиразол-3-ил)бензил)-2-метилникотинамид (21,5 мг, 0,047 ммоль, выход 85%). MS ESI m/z 457,4 (M+H). ¹Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01-8,95 (м, 2H), 8,65 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,79 (д, J=11,0 Гц, 2H), 7,61 (дд, J=8,4, 6,3 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,17 (т, J=8,3 Гц, 1H), 6,57 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,76 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).

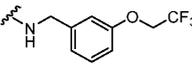
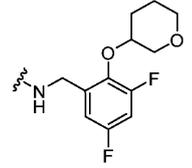
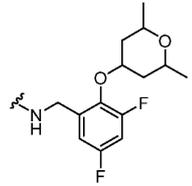
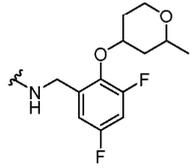
Таблица 10. Соединения, представленные в табл. 10, получали способом, сходным с описанным в примерах 16, 47, 79, 80, 87, 282, 286, 287 и 298



Прим. №	Название	R	M+H	¹ Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
299	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил)-этил-2,2,2-d ₃)-2-метилникотинамид		478,3	9,10 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,66 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,49 (ушир. д, J=3,9 Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 3H), 6,10 (с, 2H), 5,35 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H)
300	(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил)-этил-2,2,2-H ₃)-2-метилникотинамид		478,3	9,11 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,67 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,50 (ушир. д, J=4,3 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 3H), 6,09 (с, 2H), 5,36 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H)
301	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-изобутоксibenзил)-2-метилникотинамид		467,2	9,05 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,34 (дд, J=6,9, 1,5 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,07 (ушир. д, J=8,8 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,56 (ушир. д, J=5,6 Гц, 2H), 3,82 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,07 (д, J=13,2, 6,6 Гц, 1H), 1,03 (д, J=6,7 Гц, 6H)

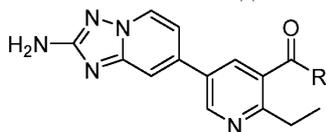
302	(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)-фенил)-этил-2,2,2-Н3)-2-метилникотинамид		462,4 9,04 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,88 (ушир. д, J=5,1 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,46 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=7,0, 1,9 Гц, 1H), 5,94 (с, 2H), 5,42 (д, J=7,4 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H)
303	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)-фенил)-этил-2,2,2-Н3)-2-метилникотинамид		462,4 9,15 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,99 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,67 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,94-7,85 (м, 1H), 7,82 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,75 (ушир. дд, J=7,5, 3,7 Гц, 1H), 7,48 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=7,0, 1,9 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,39 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,32 (с, 5H), 2,54 (с, 3H)
304	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(6-(циклопропилметокси)-2,3-дифторбензил)-2-метилникотинамид		465,2 8,99-8,82 (м, 1H), 8,65-8,56 (м, 2H), 8,03 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,34-7,21 (м, 2H), 6,83 (ушир. д, J=9,3 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 4,56 (ушир. д, J=4,5 Гц, 2H), 3,96-3,85 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,14-0,95 (м, 1H), 0,58-0,45 (м, 2H), 0,38-0,25 (м, 2H)
305	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-изобутоксibenзил)-2-метилникотинамид		431,1 8,97 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,90 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,25 (ушир. т, J=7,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,95 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,52 (ушир. д, J=5,6 Гц, 2H), 3,81 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,08 (д, J=13,1, 6,5 Гц, 1H), 1,03 (д, J=6,6 Гц, 6H)
306	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-бензил)-2-метилникотинамид		475,1 8,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,73-8,60 (м, 2H), 8,05 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,43-7,25 (м, 2H), 7,11-7,02 (м, 1H), 6,97 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,90-4,79 (м, 2H), 4,60-4,48 (м, 2H), 2,56 (с, 3H) сигналы протонов NH ₂ не наблюдаются

307	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)-фенил)метил-N ²)-2-метилникотинамид		447,2 9,16 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,64 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,84 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 7,81-7,73 (м, 2H), 7,48 (ушир. т, J=9,2 Гц, 1H), 7,31 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 2,56 (с, 3H)
308	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-циклопропокси-3,5-дифторбензил)-2-метилникотинамид		451,0 9,03 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,37-7,21 (м, 2H), 7,06 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,45 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 4,21 (ушир. д, J=2,7 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 0,83 (ушир. с, 2H), 0,68-0,56 (м, 2H)
309	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)-бензил)-2-метилникотинамид		475,1 9,04-8,91 (м, 2H), 8,65 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,33 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,23-7,11 (м, 3H), 6,07 (с, 2H), 4,81 (кв, J=8,9 Гц, 2H), 4,50 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H)
310	(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метил-N-(1-(3-(трифторметокси)-фенил)этил-2,2,2-Н3)никотинамид		460,3 9,06 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,55-7,43 (м, 2H), 7,40 (ушир. с, 1H), 7,32 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,25 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,18 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H)
311	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метил-N-(1-(3-(трифторметокси)-фенил)этил-2,2,2-Н3)никотинамид		460,2 9,05 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,65 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,16 (ушир. с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,55-7,44 (м, 2H), 7,41 (ушир. с, 1H), 7,32 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,26 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,19 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H)
312	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метил-N-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-бензил)никотинамид		457,0 8,98-8,96 (м, 1H), 8,94 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,39 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,83 (кв, J=8,9 Гц, 2H), 4,52 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H)

313	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метил-N-(3-(2,2,2-трифторэтокси)-бензил)никотинамид		457,1 9,08 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,97 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,39-7,22 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,08 (д, J=6,6 Гц, 2H), 6,99 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 4,77 (кв, J=8,9 Гц, 2H), 4,51 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H)
314	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)бензил)-2-метилникотинамид		495,2 9,05-9,01 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,34 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,07 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 4,66-4,53 (м, 2H), 4,15 (ушир. с, 1H), 3,78 (ушир. д, J=11,6 Гц, 1H), 3,65-3,52 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,57-2,54 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,96-1,79 (м, 2H), 1,58-1,45 (м, 1H)
315	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-3,5-дифторбензил)-2-метилникотинамид		523,2 9,14-9,01 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,33-8,16 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,34 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,09 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 4,61-4,48 (м, 3H), 3,97 (ушир. дд, J=10,9, 6,0 Гц, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,55-3,42 (м, 2H), 2,64-2,58 (м, 3H), 1,41 (ушир. т, J=11,7 Гц, 1H), 1,28 (кв, J=11,3 Гц, 1H), 1,17-1,06 (м, 6H)
316	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)бензил)-2-метилникотинамид		509,2 9,07 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,98 (ушир. с, 1H), 8,67 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,83 (ушир. с, 1H), 7,33 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,24 (ушир. т, J=8,5 Гц, 1H), 7,08 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 6,08 (ушир. с, 2H), 4,57 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,53 (ушир. с, 1H), 3,98-3,81 (м, 2H), 3,81-3,72 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,92 (ушир. д, J=13,7 Гц, 1H), 1,79 (ушир. с, 2H), 1,67-1,45 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,1 Гц, 3H)

317	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензил)-2-метилникотинамид		481,2	9,05-9,01 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,34 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 7,08 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 4,98 (ушир. с, 1H), 4,58-4,47 (м, 2H), 4,06-3,89 (м, 2H), 3,86-3,69 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,19-2,07 (м, 2H)
318	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил)этил)-N,2-диметилникотинамид		489,2	9,02-8,89 (м, 1H), 8,62 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 8,30-7,87 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,55 (ушир. д, J=3,8 Гц, 1H), 7,43 (ушир. д, J=8,9 Гц, 2H), 7,31 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 2,88 (ушир. с, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,45-2,25 (м, 3H), 1,61 (ушир. д, J=6,9 Гц, 3H)
319	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-бензил-1H-имидазол-4-ил)-2-метилникотинамид		425,1	10,99 (с, 1H), 8,93 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,62 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,47 - 7,27 (м, 7H), 5,20 (с, 2H), 2,59 (с, 3H).

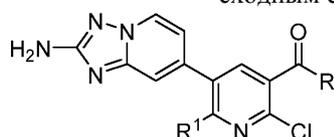
Таблица 11. Соединения, представленные в табл. 11, получали способом, сходным с описанным в примерах 86 и 286



Прим. №	Название	R	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
320	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)никотинамид		489,2	9,04 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,47 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 3H), 5,38 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 2,91-2,74 (м, 2H), 1,50 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,18 (т, J=7,5 Гц, 3H) сигналы протонов NH ₂ не наблюдались

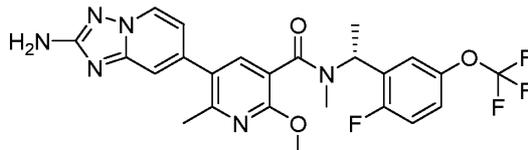
321	(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-этил)никотинамид		489,1	9,05-9,02 (м, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,48 (ушир. с, 1H), 7,40-7,27 (м, 3H), 5,38 (квint, J=7,0 Гц, 1H), 2,93-2,74 (м, 2H), 1,50 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,18 (т, J=7,5 Гц, 3H) сигналы протонов NH ₂ не наблюдались
322	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-никотинамид		459,2	9,21 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,65 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,86-7,73 (м, 3H), 7,49 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 4,62 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 2,89 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,19 (т, J=7,5 Гц, 3H)

Таблица 12. Соединения, представленные в табл. 12, получали способом, сходным с описанным в примерах 96 и 97



Прим. №	Название	R	R ¹	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
323	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-этил)-6-метилникотинамид		Me	508,9	9,22 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,68 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,49 (ушир. с, 2H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,03 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 5,31 (ушир. т, J=7,0 Гц, 1H), 2,57-2,55 (м, 3H), 1,45 (ушир. д, J=7,0 Гц, 3H) сигналы протонов NH ₂ не наблюдались
324	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-этил)никотинамид		H	495,0	9,28 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,67 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,51 (ушир. д, J=3,6 Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 3H), 6,12 (с, 2H), 5,34 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,47 (д, J=7,2 Гц, 3H)

Пример 325. (R)-5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метокси-N,6-диметилникотинамид



325А. (S,E)-N-(2-Фтор-5-(трифторметокси)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид: К раствору 2-фтор-5-(трифторметокси)бензальдегида (2,0 г, 9,61 ммоль) и (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида (1,165 г, 9,61 ммоль) в THF (20 мл) при к.т. добавляли изопропоксид титана (IV) (5,69 мл, 19,22 ммоль) и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили добавлением солевого раствора (10 мл) и гексанов (10 мл) при 0°C. Смесь фильтровали через слой Celite и промывали этилацетатом (2×75 мл). Объемные органические растворы сушили над сульфатом натрия, декантировали (из органического слоя

в осадок выпадал TiO_2) и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью гексаны/ $EtOAc$ (100/0→50/50) с получением (S,E)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,92 г, 6,11 ммоль, выход 64%) в виде бесцветного масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,68 (с, 1H), 7,93 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,75-7,57 (м, 2H), 1,31-1,16 (м, 9H).

325B. (S)-N-((R)-1-(2-Фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,92 г, 6,17 ммоль) в THF (30 мл) при $-65^\circ C$ по каплям добавляли метилмагния бромид (2,70 мл, 8,11 ммоль). Температуру поддерживали в течение 8 ч, затем реакционную смесь нагревали до $23^\circ C$ и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали приблизительно до 10 мл и гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl при $0^\circ C$. Водный слой экстрагировали $EtOAc$ (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Путем фильтрования и концентрирования получали неочищенный продукт, (S)-N-((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,49 г, 4,32 ммоль, выход 70%), содержащий ~30% S,S-изомера. MS ESI m/z 328,3 (M+H).

Вещество дополнительно очищали методом хиральной HPLC. Условия: колонка: (R,R)Whelko-o1 (3×25 см, 10 мкм); температура колонки: $3450^\circ C$; обратное давление: 100 бар; скорость потока: 180 мл/мин; подвижная фаза: $CO_2/PA=95:5$; вводимый объем: 3,75 мл (15 мг/мл); программа инъекции: пакетная (2,5 мин/цикл); длина волны детектора: 220 нм; растворитель образца: $MeOH/PA=1:1$ (об.:об.).

Фракции, содержащие пик 1 (время удерживания = 5,68 мин), собирали как (S)-N-((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (820 мг, 2,480 ммоль, выход 55%) в виде кристаллического белого твердого вещества.

Фракции, содержащие пик 2 (время удерживания = 6,69 мин), собирали как (S)-N-((S)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (350 мг, 1,037 ммоль, выход 23%) в виде бесцветного масла.

Каждый изомер по отдельности переносили на стадию снятия защиты.

325C. (R)-1-(2-Фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-1-амин гидрохлорид. К раствору (S)-N-((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (820 мг, 2,505 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (3,76 мл, 15,03 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при к.т., реакционную смесь концентрировали и растирали с эфиром (20 мл). Твердое вещество собирали как (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-1-амин гидрохлорид (555 мг, 2,031 ммоль, выход 81%). Вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS ESI m/z 223,9 (M+H).

325D. трет-Бутил-(R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этилкарбамат: Смесь (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-1-амин гидрохлорида (200 мг, 0,770 ммоль), Вос-ангидрида (0,268 мл, 1,155 ммоль) и Et_3N (0,376 мл, 2,70 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между $EtOAc$ (30 мл) и водой (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением твердого вещества. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на картридже с 12 г силикагеля ISCO, элюируя градиентом 0-40% $EtOAc/Hex$. Чистые фракции концентрировали с получением трет-бутил-(R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этилкарбамата (230 мг, 0,711 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. MS ESI m/z 268,1 (M- $C(CH_3)_3+H$).

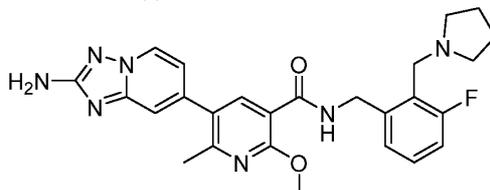
325E. (R)-1-(2-Фтор-5-(трифторметокси)фенил)-N-метилэтан-1-амин. К суспензии ЛАН (162 мг, 4,27 ммоль) в диэтиловом эфире (4 мл) при $0^\circ C$ в течение 5 мин по каплям добавляли раствор трет-бутил-(R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этилкарбамата (230 мг, 0,711 ммоль) в диэтиловом эфире (4 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Добавляли THF (5 мл) и нагревали реакционную смесь до $50^\circ C$ в течение 8 ч. После охлаждения до $0^\circ C$, с большой осторожностью добавляли воду (0,3 мл), а затем 15% $NaOH$ (0,3 мл) и воду (0,9 мл). После перемешивания суспензии в течение 1 ч, добавляли безводный сульфат магния и фильтровали смесь.

Фильтрат концентрировали с получением (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-N-метилэтан-1-амин (149 мг, 0,628 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного масла. Вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS ESI m/z 238,4 (M+H).

325. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты (20 мг, 0,067 ммоль), полученной в примере 3, (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-N-метилэтан-1-амин (23,78 мг, 0,100 ммоль), BOF (32,5 мг, 0,074 ммоль) и Et_3N (0,028 мл, 0,200 ммоль) в DMF (0,3 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 18-58% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 6 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метокси-N,6-диметилнико-

тинамида (14,4 мг, 0,027 ммоль, выход 40%). MS ESI m/z 519,4 (M+H). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,55 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,63-7,48 (м, 1H), 7,46-7,25 (м, 4H), 6,96-6,82 (м, 1H), 6,03-5,81 (м, 1H), 5,13-4,86 (м, 1H), 3,93 (ушир. с, 3H), 2,84-2,60 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,57 (ушир. д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 326. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-фтор-2-(пирролидин-1-илметил)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид

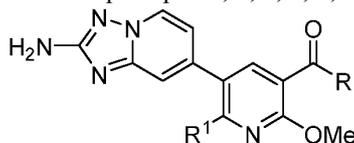


326А. 3-Фтор-2-(пирролидин-1-илметил)бензонитрил. Раствор 2-(бромметил)-3-фторбензонитрила (250 мг, 1,168 ммоль), пирролидина (0,288 мл, 3,50 ммоль) и Et_3N (0,488 мл, 3,50 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-фтор-2-(пирролидин-1-илметил)бензонитрила (235 мг, 1,151 ммоль, выход 99%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47 (дд, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,35 (тд, J=7,9, 5,3 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 3,87 (д, J=1,7 Гц, 2H), 2,83-2,46 (м, 4H), 1,86-1,73 (м, 4H).

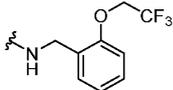
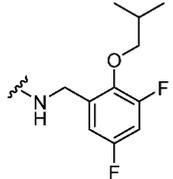
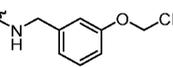
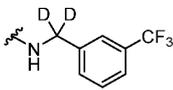
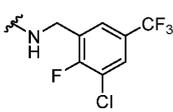
326В. (3-Фтор-2-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанамин. К суспензии ЛАН (175 мг, 4,60 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) при 0°C в течение 5 мин по каплям добавляли (3-фтор-2-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанамин в виде раствора в диэтиловом эфире (10 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли воду (0,1 мл). Последовательно добавляли 15% NaOH (0,1 мл) и воду (0,3 мл) и оставляли полученную смесь перемешиваться при к.т. в течение 1 ч. Добавляли безводный сульфат магния, суспензию фильтровали и промывали осадок на фильтре EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением (3-фтор-2-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанамина (223 мг, 1,071 ммоль, выход 93%) в виде янтарного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,20 (тд, J=7,8, 5,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=9,7, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,70 (д, J=2,4 Гц, 2H), 2,53 (тд, J=5,5, 1,5 Гц, 4H), 1,80-1,65 (м, 4H).

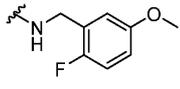
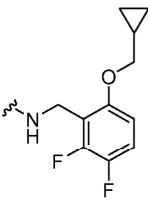
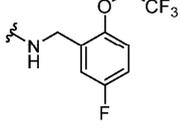
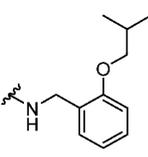
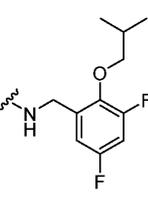
326. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты (15 мг, 0,050 ммоль), полученной в примере 3, (3-фтор-2-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанамина (12,53 мг, 0,060 ммоль), VOP (24,38 мг, 0,055 ммоль) и Et_3N (0,021 мл, 0,150 ммоль) в DMF (0,3 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 3-43% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-фтор-2-(пирролидин-1-илметил)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамида (25,1 мг, 0,051 ммоль, выход 99%). MS ESI m/z 490,0 (M+H). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,18 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,58-7,48 (м, 1H), 7,38 (ушир. д, J=7,2 Гц, 2H), 7,31-7,25 (м, 1H), 6,94 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,75-4,47 (м, 4H), 4,05 (с, 3H), 3,25-3,17 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,08 (ушир. с, 2H), 1,90 (ушир. с, 2H) NH_2 отсутствовал и 2 протона заслонены пиком воды.

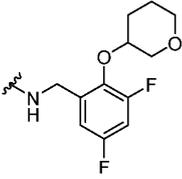
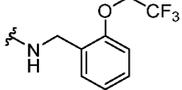
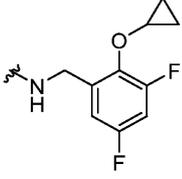
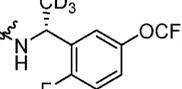
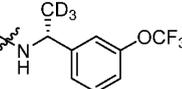
Таблица 13. Соединения, представленные в табл. 13, получали способом, сходным с описанным в примерах 2, 3, 5, 6, 9, 81, 84, 96, 97 и 286

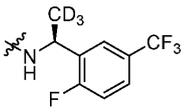
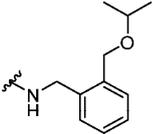
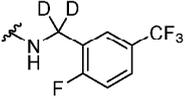
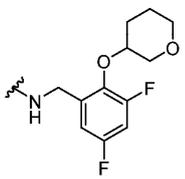


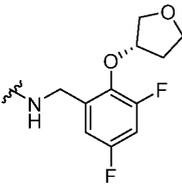
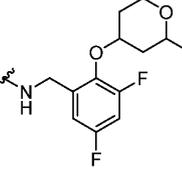
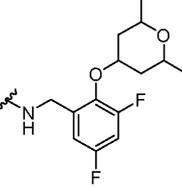
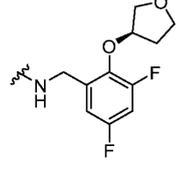
Прим. №	Название	R	R ¹	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
327	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(2-изобутоксibenзил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	461,1	8,63-8,56 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,23 (ушир. с, 2H), 6,98 (ушир. д, J=8,4 Гц, 1H), 6,94-6,88 (м, 2H), 6,06 (с, 2H), 4,52 (ушир. д, J=5,7 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,82 (ушир. д, J=6,3 Гц, 2H), 2,57-2,54 (м, 3H), 2,08 (дт, J=13,1, 6,6 Гц, 1H), 1,04 (ушир. д, J=6,65 Гц, 6H)
328	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	505,2	8,55 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,38 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,12-7,98 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,12-6,97 (м, 1H), 6,96-6,87 (м, 2H), 6,02 (ушир. с, 2H), 4,89-4,76 (м, 2H), 4,57 (ушир. д, J=5,2 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,46-2,45 (с, 3H)
329	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(5-фтор-2-(трифторметокси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	491,0	8,79 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,54 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,40 (ушир. с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,30-7,13 (м, 2H), 6,94 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 4,57 (ушир. д, J=5,9 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,49-2,44 (м, 3H) сигналы протонов NH ₂ не наблюдались
330	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(2-(изопропоксиметил)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	461,1	8,67 (т, J=6,5 Гц, 1H), 8,63 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,37-7,21 (м, 5H), 7,08-6,96 (м, 2H), 4,62-4,53 (м, 4H), 4,03 (с, 3H), 3,79-3,57 (м, 1H), 2,49-2,46 (м, 3H), 1,16 (д, J=6,1 Гц, 6H)
331	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-метил-d ₂)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	477,2	8,91 (с, 1H), 8,57 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,78 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 7,73 (ушир. с, 1H), 7,45 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,91 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,48 (с, 3H)

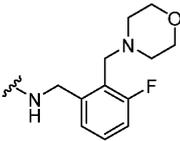
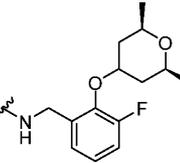
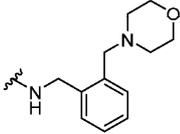
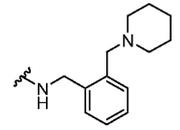
332	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-(2-(2,2,2-трифторэтоксипенил)-никотинамид		Me	487,2	8,64 (т, J=6,7 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,04 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,92 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,84 (кв, J=8,9 Гц, 2H), 4,53 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,50-2,48 (м, 3H)
333	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-изобутоксипенил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	497,3	8,84 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,55 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,23-7,09 (м, 1H), 6,96-6,89 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 4,54 (ушир. д, J=5,9 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 2,48-2,45 (м, 3H), 2,03 (д.квинт, J=13,0, 6,6 Гц, 1H), 0,99 (д, J=6,7 Гц, 6H)
334	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-(3-(2,2,2-трифторэтоксипенил)-никотинамид		Me	487,1	8,80 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,31 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,03 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,99-6,88 (м, 2H), 6,05 (с, 2H), 4,75 (кв, J=9,1 Гц, 2H), 4,52 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,49 (с, 3H)
335	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-((3-(трифторметил)фенил)-метил-d ₂)никотинамид		Me	459,2	8,93 (с, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,70-7,56 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 6,92 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,49 (с, 3H)
336	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)-бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	509,3	9,06-8,90 (м, 1H), 8,58 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,76 (ушир. д, J=4,3 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,92 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 4,64 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,50-2,46 (м, 3H) сигналы протонов NH ₂ не наблюдались

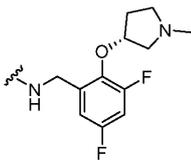
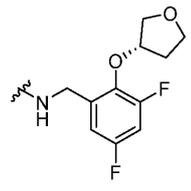
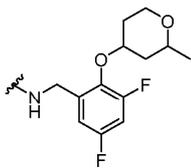
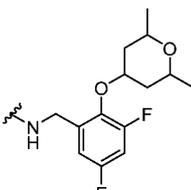
337	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-метоксибензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	437,2	8,79 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,17-7,08 (м, 1H), 6,97-6,91 (м, 2H), 6,89-6,81 (м, 1H), 4,53 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 2,48 (с, 3H) сигналы протонов NH ₂ не наблюдались
338	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(6-(циклопропилметокси)-2,3-дифторбензил)-2-метоксиникотинамид		H	481,3	8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,53 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,31 (кв, J=9,5 Гц, 1H), 7,23 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 6,85 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,61 (ушир. д, J=5,2 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,93 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,27 (ушир. с, 1H), 0,57 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 0,36 (ушир. д, J=4,0 Гц, 2H)
339	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)-бензил)-2-метоксиникотинамид		H	491,2	8,88-8,75 (м, 2H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,26 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,21-7,11 (м, 3H), 6,05 (с, 2H), 4,83 (кв, J=8,7 Гц, 2H), 4,52 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,07 (с, 3H)
340	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-изобутоксibenзил)-2-метоксиникотинамид		H	446,9	8,77-8,68 (м, 2H), 8,57 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,31-7,19 (м, 3H), 6,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,52 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,80 (ушир. д, J=6,3 Гц, 2H), 2,06 (дт, J=13,1, 6,5 Гц, 1H), 1,02 (д, J=6,7 Гц, 6H)
341	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-изобутоксibenзил)-2-метоксиникотинамид		H	484,0	8,91 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,02 (ушир. д, J=8,8 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,58 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,82 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,07 (д.квинт, J=13,2, 6,6 Гц, 1H), 1,03 (д, J=6,7 Гц, 6H)

342	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)бензил)-2-метоксиникотинамид		Н	511,2	8,91 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1Н), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 8,47 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,30-7,11 (м, 4Н), 7,11-6,99 (м, 2Н), 4,67-4,55 (м, 2Н), 4,17 (ушир. с, 1Н), 4,06 (с, 3Н), 3,76 (ушир. д, J=10,1 Гц, 1Н), 3,67-3,47 (м, 2Н), 2,05-1,98 (м, 1Н), 1,94-1,82 (м, 2Н), 1,67-1,47 (м, 1Н)
343	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)никотинамид		Н	473,3	8,79 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,74 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1Н), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,35 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,33-7,28 (м, 1Н), 7,26 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 1Н), 7,14 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 6,05 (с, 2Н), 4,84 (кв, J=8,9 Гц, 2Н), 4,54 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2Н), 4,06 (с, 3Н)
344	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-циклопропокси-3,5-дифторбензил)-2-метоксиникотинамид		Н	467,1	8,91 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1Н), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,31-7,19 (м, 2Н), 7,01 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1Н), 6,04 (с, 2Н), 4,47 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2Н), 4,22 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1Н), 4,06 (с, 3Н), 0,85 (ушир. с, 2Н), 0,71-0,54 (м, 2Н)
345	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил)этил-2,2,2-d ₃)-2-метоксиникотинамид		Н	449,1	8,89 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1Н), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,60 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 8,32 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,55 (ушир. с, 1Н), 7,41-7,32 (м, 2Н), 7,26 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1Н), 6,05 (с, 2Н), 5,35 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1Н), 4,04 (с, 3Н)
346	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(3-(трифторметокси)-фенил)этил-2,2,2-d ₃)никотинамид		Н	476,1	8,74 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,65 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 8,56 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 8,32 (д, J=2,6 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 7,53-7,44 (м, 2Н), 7,42 (с, 1Н), 7,22 (дд, J=7,0, 2,0 Гц, 2Н), 5,90 (с, 2Н), 5,20 (д, J=7,9 Гц, 1Н).

347	(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил-2,2,2-d ₃)-2-метоксиникотинамид		H	478,2	8,97 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,94 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 2H), 7,47 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,26 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,40 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H)
348	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(изопропоксиметил)бензил)-2-метоксиникотинамид		H	447,3	8,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,65 (ушир. т, J=5,7 Гц, 1H), 8,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,40 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,37 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 3H), 5,91 (с, 2H), 4,61 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,71 (дт, J=12,2, 6,1 Гц, 1H), 1,18 (д, J=6,1 Гц, 6H)
349	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-метил-d ₂)-2-метоксиникотинамид		H	463,0	9,01 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,84 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 7,78-7,69 (м, 2H), 7,47 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,25 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,05 (с, 3H)
350	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	525,3	8,81 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 6,99-6,90 (м, 2H), 6,05 (с, 2H), 4,65-4,55 (м, 2H), 4,16 (ушир. с, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,67-3,51 (м, 2H), 2,50-2,48 (м, 3H), 2,01 (ушир. дд, J=8,9, 4,9 Гц, 1H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,54-1,47 (м, 2H)

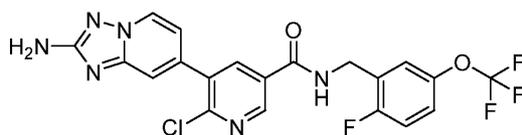
351	(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрогидрофуран-3-ил)окси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	511,1	8,81 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,60 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,39 (ушир. с, 1H), 7,24 (ушир. т, J=8,7 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,05 (ушир. с, 2H), 4,99 (ушир. с, 1H), 4,66-4,45 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 4,02-3,89 (м, 2H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,73 (дд, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,19-2,07 (м, 2H)
352	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	539,4	8,92-8,78 (м, 1H), 8,57 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,19 (ушир. т, J=8,7 Гц, 1H), 7,01-6,88 (м, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,62-4,49 (м, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,95-3,71 (м, 2H), 2,58-2,54 (с, 6H), 1,90 (ушир. д, J=16,5 Гц, 2H), 1,78 (ушир. с, 1H), 1,51 (ушир. т, J=12,5 Гц, 1H), 1,10 (ушир. д, J=6,1 Гц, 3H)
353	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-3,5-дифторбензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	553,2	8,89-8,74 (м, 1H), 8,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,22 (ушир. т, J=9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,56 (ушир. д, J=5,5 Гц, 3H), 4,06 (с, 3H), 4,01-3,90 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,94-1,86 (м, 2H), 1,42 (ушир. т, J=12,2 Гц, 2H), 1,17-1,07 (м, 6H)
354	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрогидрофуран-3-ил)окси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	511,1	8,69 (ушир. т, J=5,9 Гц, 1H), 8,56 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,27-7,12 (м, 1H), 6,99 (ушир. д, J=8,7 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=6,9, 1,6 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,99 (ушир. с, 1H), 4,61-4,47 (м, 2H), 4,07 (с, 3H), 4,04-3,89 (м, 2H), 3,87-3,71 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,21-2,10 (м, 2H)

355	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-фтор-2-(морфолинометил)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	506,2	8,64 (ушир. т, J=5,9 Гц, 1H), 8,52 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,20 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,05 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=6,9, 1,8 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 4,68 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,37 (ушир. с, 4H) сигналы четырех протонов морфолина заслонены пиком воды
356	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(((2R,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-3-фторбензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me	535,4	8,74 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,21-7,04 (м, 3H), 6,92 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,63 (ушир. с, 1H), 4,58 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,97 (ушир. дд, J=11,1, 5,6 Гц, 2H), 2,57-2,54 (м, 3H), 1,90 (ушир. д, J=13,7 Гц, 2H), 1,43 (ушир. т, J=12,8 Гц, 2H), 1,17-1,08 (м, 6H)
357	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-(2-(морфолинометил)бензил)-никотинамид		Me	488,3	8,55 (ушир. д, J=6,6 Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,32-7,20 (м, 3H), 6,90 (дд, J=6,8, 1,6 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 4,67 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,61-3,47 (м, 6H), 2,49-2,46 (м, 3H), 2,44-2,32 (м, 4H)
358	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-(2-(пиперидин-1-илметил)бензил)-никотинамид		Me	486,1	8,69 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,56 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,29-7,14 (м, 3H), 6,90 (дд, J=6,6, 1,4 Гц, 1H), 6,23-5,90 (м, 2H), 4,62 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,31 (ушир. с, 4H), 1,46-1,32 (м, 6H) сигнал пиперидинбензилметиленовой группы заслонен пиком воды

359	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((1-метилпирролидин-3-ил)-окси)бензил)-2-метоксин-6-метилникотинамид		Me	524,3	8,91 (ушир. с, 1H), 8,67 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,36-7,07 (м, 3H), 7,03 (ушир. д, J=7,2 Гц, 2H), 5,17-4,93 (м, 1H), 4,68-4,46 (м, 2H), 4,07 (с, 3H), 4,02-3,64 (м, 2H), 3,56-3,12 (м, 2H), 3,09-2,80 (м, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,41-2,04 (м, 2H)
360	(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрогидрофуран-3-ил)окси)бензил)-2-метоксиникотинамид		H	497,2	8,92 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,01 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,99 (ушир. с, 1H), 4,59-4,46 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 4,02-3,88 (м, 2H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,76-3,59 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 2H)
361	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)бензил)-2-метоксиникотинамид		H	525,2	8,94 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,02 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,58 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,53 (ушир. с, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,95-3,81 (м, 2H), 3,81-3,74 (м, 1H), 1,91 (ушир. д, J=14,0 Гц, 1H), 1,79 (ушир. с, 2H), 1,58-1,47 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,1 Гц, 3H)
362	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-3,5-дифторбензил)-2-метоксиникотинамид		H	539,2	8,98-8,85 (м, 1H), 8,80 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,04 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,63-4,51 (м, 3H), 4,07 (с, 3H), 3,97 (ушир. дд, J=11,3, 6,1 Гц, 2H), 1,90 (ушир. д, J=14,0 Гц, 2H), 1,43 (ушир. т, J=11,7 Гц, 2H), 1,17-1,09 (м, 6H)

363	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензил)-2-метоксиникотинамид		H	497,1	8,84-8,72 (м, 2H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,32-7,13 (м, 2H), 7,04 (ушир. д, J=9,3 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,00 (ушир. с, 1H), 4,63-4,50 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 4,03-3,87 (м, 2H), 3,87-3,74 (м, 2H), 2,23-2,10 (м, 2H)
364	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-(оксетан-3-илокси)бензил)-2-метоксиникотинамид		H	483,3	8,92 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,03 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,17 (ушир. с, 1H), 4,83 (т, J=6,9 Гц, 2H), 4,74 (ушир. т, J=6,1 Гц, 2H), 4,55 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H)
365	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-фтор-2-(морфолинометил)бензил)-2-метоксиникотинамид		H	492,4	8,85 (ушир. т, J=5,2 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,09 (ушир. т, J=8,9 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,72 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,60 (ушир. с, 2H), 3,49 (ушир. с, 4H), 2,39 (ушир. с, 4H)
366	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-6-метил-N-((3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)метил)никотинамид		Me	488,3	9,28-9,20 (м, 1H), 8,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,30 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,47-7,33 (м, 2H), 6,93 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,93 (кв, J=8,9 Гц, 2H), 4,65 (д, J=4,6 Гц, 2H), 4,13 (с, 3H), 2,50 (с, 3H)
367	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метокси-N-(метил-d ₃)никотинамид		H	494,2	8,80-8,67 (м, 1H), 8,63-8,55 (м, 1H), 8,25-8,06 (м, 1H), 7,80-7,61 (м, 1H), 7,48-7,16 (м, 4H), 6,04 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), сигналы протонов NH ₂ не наблюдаются, наблюдаются ротамеры

Пример 368. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)никотинамид



368А. Метил-6-хлор-5-(2-(ди-(трет-бутилкарбамоил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотинат. К перемешанной неочищенной 2-(ди-(трет-бутилкарбамоил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновой кислоте (234 мг, 0,618 ммоль), полученной как описано в примере 13, добавляли метил-6-хлор-5-йодникотинат (175 мг, 0,588 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (19,17 мг, 0,029 ммоль) и смесь дегазировали путем барботирования смеси азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2М К₃РO₄ (водн.) (0,882 мл, 1,765 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 85°С в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали нанесением на Celite. Вещество очищали методом флэш-хроматографии с использованием колонки с 40 г оксида кремния ISCO, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением метил-6-хлор-5-(2-(ди-

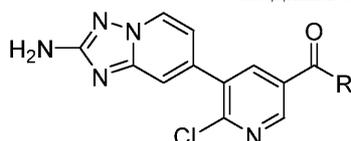
(трет-бутилкарбамоил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотината (295 мг, 0,527 ммоль, выход 90%) в виде коричневого твердого вещества. MS ESI m/z 504,1 (M+H).

368В. Метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлорникотинат. Перемешанную смесь метил-6-хлор-5-(2-(ди-(трет-бутилкарбамоил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотината (295 мг, 0,570 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали до масла. Масло суспендировали в воде, которую подщелачивали 1,5М раствором K_2HPO_4 . Раствор экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные EtOAc-слои промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлорникотината (111 мг, 0,342 ммоль, выход 60%) в виде свободного основания. Неочищенное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS ESI m/z 304,0 (M+H).

368С. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлорникотинат лития. К смеси метил-5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлорникотината (111 мг, 0,349 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (17,59 мг, 0,419 ммоль) в воде (1,5 мл) и перемешивали полученную смесь в т.н. при к.т. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества и использовали в полученном виде на следующей стадии. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлорникотинат лития (100 мг, 0,338 ммоль, выход 97%) в виде рыжеватого твердого вещества. MS ESI m/z 290,2 (M+H).

368. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлорникотината лития (15 мг, 0,052 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина гидрохлорида (13,74 мг, 0,056 ммоль), ВОР (34,4 мг, 0,078 ммоль) и основания Хунига (0,045 мл, 0,259 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли до объема 2 мл добавлением метанола, а затем фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 19-59% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)никотинамида (7,1 мг, 0,014 ммоль, выход 27%). MS ESI m/z 481,1 (M+H). 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,39 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,68 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,44 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 7,37 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 7,07 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 6,13 (с, 2H), 4,58 (ушир. д, J=5,2 Гц, 2H).

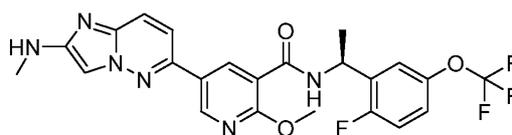
Таблица 14. Соединения, представленные в табл. 14, получали способом, сходным с описанным в примере 368



Прим. №	Название	R	M+H	1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ
369	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(5-фтор-2-(трифторметокси)-бензил)никотинамид		481,0	9,39 (ушир. с, 1H), 8,89 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,44 (ушир. с, 1H), 7,38-7,20 (м, 2H), 7,08 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,56 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H)
370	(R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(1-(2-(трифторметокси)фенил)-этил)никотинамид		477,1	9,07 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 8,88 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,63 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,44-7,30 (м, 3H), 7,05 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,46 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H)

371	(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил)этил)никотинамид		495,1	9,27 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,70 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (ушир. с, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,15-7,06 (м, 1H), 5,40 (ушир. т, J=7,0 Гц, 1H), 1,54 (ушир. д, J=7,0 Гц, 3H) сигналы протонов NH ₂ не наблюдались
372	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2-(трифторметокси)бензил)-никотинамид		462,9	9,32-9,14 (м, 1H), 8,92 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,65 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,60-7,49 (м, 2H), 7,46-7,34 (м, 3H), 7,05 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,60 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H)
373	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2-фтор-5-(трифторметил)-бензил)никотинамид		465,1	9,46-9,33 (м, 1H), 8,92 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,67 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 7,76 (ушир. с, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,47 (ушир. т, J=9,0 Гц, 1H), 7,07 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,13 (с, 2H), 4,63 (ушир. д, J=5,2 Гц, 2H)

Пример 374. (S)-N-(1-(2-Фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метокси-5-(2-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)никотинамид



374А. бис-Вос-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин: К смеси 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (10 г, 46,9 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли DMAP (2,294 г, 18,78 ммоль) и Вос-ангидрид (27,2 мл, 117 ммоль) в ацетонитриле (100 мл). Полученную смесь перемешивали в т.н. при к.т. Реакционную смесь предварительно сорбировали на Celite и очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа с 220 г силикагеля ISCO, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/Hex. Чистые фракции концентрировали с получением бис-Вос-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (17,88 г, 43,3 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H), 1,47 (с, 18H).

374В. трет-Бутил-(7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат: Смесь бис-трет-бутил-(7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (532 мг, 1,287 ммоль) и 1M NaOH (2,57 мл, 2,57 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Продукт выпадал в осадок из раствора. Продукт отфильтровывали, промывали метанолом, а затем диэтиловым эфиром, с получением трет-бутил-(7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (379 мг, 1,150 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества. MS ESI m/z 312,3 (M+H).

374С. трет-Бутил-(7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)(метил)карбамат. К раствору трет-бутил-(7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (200 мг, 0,639 ммоль) в THF (5 мл) добавляли гидрид натрия (51,1 мг, 1,277 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли йодметан (0,060 мл, 0,958 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 4 ч при к.т. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (20 мл). EtOAc-слой промывали 10% водн. LiCl (2×) и соевым раствором. Раствор сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах с получением трет-бутил-(7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)(метил)карбамата (199 мг, 0,547 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества. MS ESI m/z 413,1 (M+H).

374D. (2-(Метил(трет-бутилкарбамоил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновая кислота: Смесь трет-бутил-(7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)(метил)карбамата (111 мг, 0,339 ммоль), бис(пинаколато)дибора (129 мг, 0,509 ммоль), ацетата калия (100 мг, 1,018 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (27,7 мг, 0,034 ммоль) нагревали при 100°C в течение 75 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и переносили непосредственно на следующую стадию.

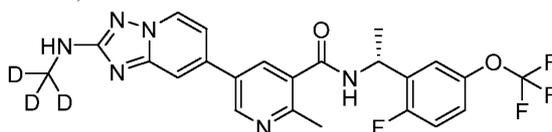
374Е. Метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат. К перемешанной неочищенной смеси с (2-(метил(трет-бутилкарбамоил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновой кислотой добавляли метил-5-бром-2-метоксиникотинат

(85 мг, 0,345 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (11,26 мг, 0,017 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования смеси азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М K_3PO_4 (водн.) (0,518 мл, 1,036 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 25 мин. Вещество очищали методом флэш-хроматографии с использованием 40 г колонки ISCO, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината (118 мг, 0,271 ммоль, выход 78%) в виде кристаллического бежевого твердого вещества. MS ESI m/z 414,5 (M+H).

374F. 5-(2-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинат лития. К смеси метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината (118 мг, 0,285 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (14,37 мг, 0,342 ммоль) в воде (1,5 мл) и перемешивали полученную смесь в т.н. при к.т. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотината лития в виде рыжеватого твердого вещества. Неочищенное вещество использовали в полученном виде на следующей стадии. MS ESI m/z 400,5 (M+H).

374. Смесь 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината лития (15 мг, 0,038 ммоль), ВОР (24,92 мг, 0,056 ммоль), (S)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-1-амин гидрохлорида (10,73 мг, 0,041 ммоль) и основания Хунига (0,033 мл, 0,188 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь распределяли между EtOAc (75 мл) и 10% водн. LiCl (20 мл). EtOAc-слой промывали дополнительно 10% водн. LiCl и соевым раствором. Раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в TFA (2 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали до масла, затем растворяли в DMSO (2 мл) и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 40-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метокси-5-(2-(метиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)никотинамида (12,5 мг, 0,025 ммоль, выход 65%). MS ESI m/z 506,3 (M+H). 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,55 (ушир. д, J=4,3 Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,26 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 6,66-6,31 (м, 1H), 5,37 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,84 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,48 (д, J=7,0 Гц, 3H).

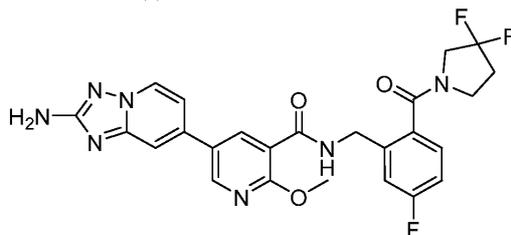
Пример 375. (R)-N-(1-(2-Фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метил-5-(2-((метил- d_3)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотинамид



(R)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метил-5-(2-((метил- d_3)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотинамид. Получали способом, сходным с описанным в примере 374. Смесь 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил- d_3)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (22 мг, 0,057 ммоль), ВОР (37,8 мг, 0,085 ммоль), (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-1-амин гидрохлорида (16,26 мг, 0,063 ммоль) и основания Хунига (0,050 мл, 0,285 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение уикенда. Неочищенную реакционную смесь распределяли между EtOAc (75 мл) и 10% водн. LiCl (20 мл). Органические фазы промывали 10% водн. LiCl и соевым раствором. Раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 4 г колонку ISCO и очищали методом флэш-хроматографии с получением 25 мг Вос-защищенного соединения. Это вещество растворяли в TFA (2 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 19% В, 19-59% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракции начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали (R)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метил-5-(2-((метил- d_3)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)никотинамид (3,6 мг, 7,02 мкмоль, выход 12%). MS ESI m/z 492,4 (M+H). 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,05-8,92 (м, 2H), 8,68 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,81 (ушир. с, 1H), 7,49 (ушир. с, 1H), 7,39-7,28 (м, 3H), 6,35 (ушир. с, 1H), 5,47-5,31 (м, 1H), 2,52 (ушир. с, 3H), 1,51 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 376. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбо-

нил)-5-фторбензил)-2-метоксиникотинамид

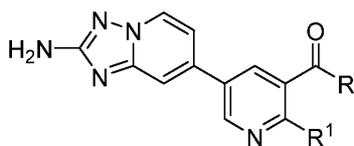


376А. 2-(3,3-Дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторбензонитрил. Смесь 2-бром-5-фторбензонитрила (750 мг, 3,75 ммоль), 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида (673 мг, 4,69 ммоль), Pd(OAc)₂ (21,05 мг, 0,094 ммоль), бис(2-дифенилфосфинофенил)эфира [DPEPhos] (202 мг, 0,375 ммоль) и моногидрата гидроксида цезия (7241 мг, 43,1 ммоль) в толуоле (10 мл) дегазировали путем барботирования смеси азотом в течение 5 мин. Добавляли хлороформ (0,907 мл, 11,25 ммоль), флакон тщательно герметизировали и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение уикенда. Неочищенную реакционную смесь концентрировали нанесением на Celite, а затем очищали методом колоночной хроматографии с использованием колонки с 40 г силикагеля ISCO, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах. Получали 2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторбензонитрил (422 мг, 1,643 ммоль, выход 44%) в виде желтого масла, которое становилось кристаллическим твердым веществом. MS ESI m/z 255,0 (M+H).

376В. (2-(Аминометил)-4,6-дифторфенил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанон. Смесь 2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-3,5-дифторбензонитрила (81 мг, 0,298 ммоль) и Pd/C (15,83 мг, 0,015 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) энергично перемешивали под давлением водорода 1 атм при к.т. в течение уикенда. Реакционную смесь фильтровали через нейлоновый 45 мкм фильтр и промывали фильтр MeOH. Фильтрат распределяли между EtOAc и нас. бикарбонатом натрия. Органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали и трижды соупаривали из смеси EtOAc/гептан. Путем сушки получали (2-(аминометил)-4,6-дифторфенил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанон (55 мг, 0,197 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества. Вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS ESI m/z 277,3 (M+H).

376. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (15 мг, 0,053 ммоль), ВОР (34,9 мг, 0,079 ммоль), (2-(аминометил)-4-фторфенил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанона (16,30 мг, 0,063 ммоль), основания Хунига (0,046 мл, 0,263 ммоль) и DMF (1,0 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, затем разбавляли до объема 2 мл добавлением метанола и фильтровали. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 19% В, 19-59% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторбензил)-2-метоксиникотинамид (7,0 мг, 0,013 ммоль, выход 25%). MS ESI m/z 526,3 (M+H). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,60 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,31 (ушир. т, J=7,5 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,53-4,48 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,97-3,89 (м, 2H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,51-3,42 (м, 1H), 2,47-2,36 (м, 2H).

Таблица 15. Соединения, представленные в табл. 15, получали способом, Сходным с описанным в примере 376



Прим. №	Название	R	R ¹	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
377	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)бензил)-2-метоксиникотинамид		H	508,2	8,98-8,87 (м, 1H), 8,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,49 (ушир. т, J=6,6 Гц, 1H), 7,44 (ушир. д, J=4,4 Гц, 1H), 7,35 (ушир. д, J=4,4 Гц, 2H), 7,23 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,49 (ушир. т, J=5,1 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,98-3,83 (м, 2H), 3,81-3,69 (м, 1H), 3,68-3,63 (м, 1H), 2,47-2,29 (м, 2H).
378	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-3-фторбензил)-2-метоксиникотинамид		H	526,3	9,00-8,94 (м, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,58 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,50 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,56 (ушир. д, J=15,1, 6,9 Гц, 1H), 4,38 (ушир. д, J=15,7, 5,3 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 4,03-3,80 (м, 2H), 3,43 (ушир. с, 1H), 3,17 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 2,48-2,36 (м, 2H)

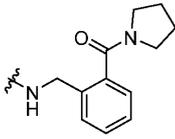
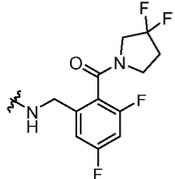
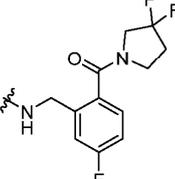
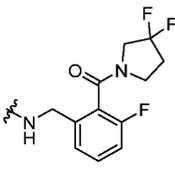
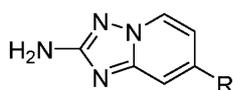
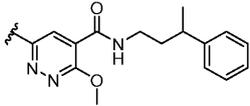
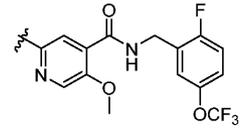
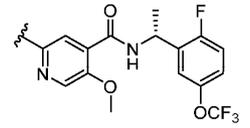
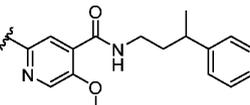
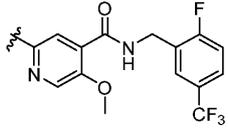
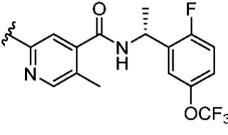
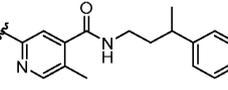
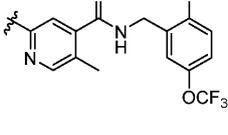
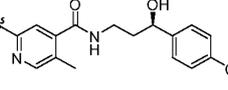
379	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(2-(пирролидин-1-карбонил)бензил)-никотинамид		H 473,3	8,78 (ушир. т, J=5,9 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,57 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (тд, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,21 (дд, J=7,0, 1,9 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 4,50 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,51 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,17 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H).
380	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-3,5-дифторбензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me 558,0	8,93-8,86 (м, 1H), 8,59 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,39-7,27 (м, 2H), 7,16 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,90 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,59-4,48 (м, 1H), 4,43-4,33 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 3H), 4,02-3,87 (м, 1H), 3,84-3,57 (м, 2H), 3,55-3,48 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 1H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,48 (с, 3H)
381	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторбензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me 540,4	8,89 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 8,63 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,42 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,19-7,13 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 7,01 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 4,50-4,43 (м, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,94-3,88 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 5H), 2,38 (ушир. дд, J=13,7, 6,1 Гц, 2H)
382	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-3-фторбензил)-2-метокси-6-метилникотинамид		Me 540,4	8,91-8,84 (м, 1H), 8,59 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,53-7,42 (м, 1H), 7,37 (ушир. с, 1H), 7,34-7,21 (м, 2H), 6,90 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,04 (ушир. с, 2H), 4,60-4,52 (м, 1H), 4,36 (ушир. д, J=10,7 Гц, 1H), 4,08-3,91 (м, 4H), 3,72 (ушир. д, J=12,5 Гц, 1H), 2,50-2,48 (м, 3H), 2,48-2,34 (м, 3H), 1,82 (ушир. с, 1H)

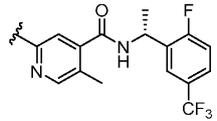
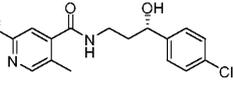
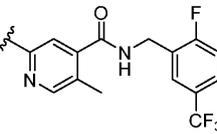
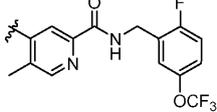
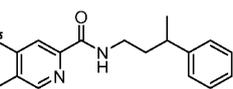
Таблица 16. Соединения, представленные в табл. 16, получали способом, сходным с описанным в примере 3

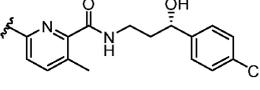
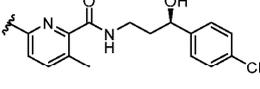
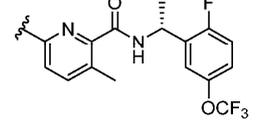
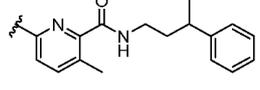
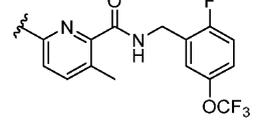


Прим. №	Название	R	M+H	$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ
383	(R)-6-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2- d_3)-3-метоксипиразин-2-карбоксамид		495,1	9,31 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,62 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,55 (ушир. с, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 6,12 (с, 2H), 5,34 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H)
384	6-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-3-метоксипиразин-2-карбоксамид		478,1	9,44-9,35 (м, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,65 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,49-7,17 (м, 3H), 6,11 (с, 2H), 4,58 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H)
385	6-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-3-метокси-N-(3-фенилбутил)пиразин-2-карбоксамид		418,1	9,10 (с, 1H), 8,72-8,67 (м, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,63 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,36-7,13 (м, 5H), 6,11 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,23-3,13 (м, 2H), 2,87-2,80 (м, 1H), 1,83 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,30-1,21 (м, 3H)
386	6-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-3-метоксипиридазин-4-карбоксамид		478,1	9,23 (ушир. с, 1H), 8,67 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,69 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,47 (ушир. с, 1H), 7,39 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 6,15 (ушир. с, 1H), 4,58 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,19 (с, 3H) сигнал одного протона NH не наблюдался

387	6-(2-амино- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин- 7-ил)-3-метокси-N-(3- фенилбутил)пиридазин-4- карбоксамид		418,2 8,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,56 (ушир. т, J=5,2 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,68 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,39-7,13 (м, 5H), 6,14 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,21- 3,14 (м, 2H), 2,87-2,79 (м, 1H), 1,82 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,25 (ушир. д, J=7,0 Гц, 3H)
388	2-(2-амино- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин- 7-ил)-N-(2-фтор-5- (трифторметокси)бензил)-5- метоксиизоникотинамид		477,1 9,08 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,59 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,44 (ушир. д, J=4,3 Гц, 1H), 7,37 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 6,07 (с, 2H), 4,57 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H)
389	(R)-2-(2-амино- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин- 7-ил)-N-(1-(2-фтор-5- (трифторметокси)фенил)этил)- 5-метоксиизоникотинамид		491,1 9,04 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,64 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,04 (ушир. с, 1H), 7,67 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 5,35 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 1,46 (ушир. д, J=7,0 Гц, 3H) сигналы протонов NH не наблюдались
390	2-(2-амино- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин- 7-ил)-5-метокси-N-(3- фенилбутил)изоникотинамид		417,2 8,68 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,39 (ушир. с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,73 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 7,38-7,15 (м, 5H), 4,03 (с, 3H), 3,17 (ушир. с, 2H), 2,86-2,78 (м, 1H), 1,82 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,25 (ушир. д, J=7,3 Гц, 3H), сигналы 2 протонов NH не наблюдались

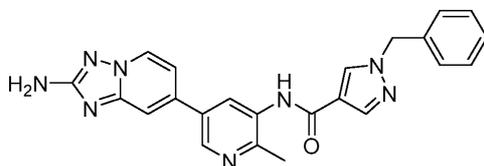
391	2-(2-амино- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин- 7-ил)-N-(2-фтор-5- (трифторметил)бензил)-5- метоксизоникотинамид		461,1 9,11 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,66 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,82 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 1H), 7,67 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,61 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H).
392	(R)-2-(2-амино- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин- 7-ил)-N-(1-(2-фтор-5- (трифторметокси)фенил)этил)- 5-метилизоникотинамид		475,0 9,18 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,24-6,97 (м, 1H), 5,36 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,48 (д, J=6,7 Гц, 3H)
393	2-(2-амино- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин- 7-ил)-5-метил-N-(3- фенилбутил)изоникотинамид		401,2 8,59 (м, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,64 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 1H), 3,26-3,07 (м, 2H), 2,91-2,72 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,83 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,24 (д, J=6,7 Гц, 3H)
394	2-(2-амино- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин- 7-ил)-N-(2-фтор-5- (трифторметокси)бензил)-5- метилизоникотинамид		461,1 9,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,66-8,60 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,56 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H)
395	(R)-2-(2-амино- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин- 7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3- гидроксипропил)-5- метилизоникотинамид		437,0 8,62 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,53 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,34 (с, 4H), 3,36-3,25 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,93-1,81 (м, 2H)

396	(R)-2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил)-5-метилзоникотинамид		495,1 9,32 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,55 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,77 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,38-5,30 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,48 (д, J=6,7 Гц, 3H)
397	(S)-2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-5-метилзоникотинамид		374,2 8,64-8,59 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,53 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,34 (с, 4H), 3,31 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,92-1,82 (м, 2H)
398	2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-5-метилзоникотинамид		445,1 9,23 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,68-8,59 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,83 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,77 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,49 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,61 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H)
399	4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-5-метилпиколинамид		461,1 9,48 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 3H), 6,95 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,55 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H)
400	4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-5-метил-N-(3-фенилбутил)пиколинамид		401,2 8,78 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,19-7,13 (м, 1H), 6,94 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 3,20 (тд, J=19,7, 13,2 Гц, 2H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,20 (д, J=6,7 Гц, 3H)

401	(S)-6-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-3-метилпиколинамид		437,1 8,90 (т, J=5,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,43-7,31 (м, 4H), 6,06 (с, 2H), 4,71 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,37 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,96-1,80 (м, 2H)
402	(R)-6-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-3-метилпиколинамид		437,1 8,90 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,43-7,31 (м, 4H), 6,06 (с, 2H), 4,75-4,67 (м, 1H), 3,37 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,97-1,79 (м, 2H).
403	(R)-6-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-3-метилпиколинамид		475,1 9,19 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,54 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,12-8,06 (м, 2H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 6,00 (с, 2H), 5,37-5,29 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3H)
404	6-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-метил-N-(3-фенилбутил)пиколинамид		401,2 8,64 (т, J=5,0 Гц, 1H), 8,48 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 4H), 7,12-7,05 (м, 1H), 3,25-3,12 (м, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,18 (д, J=6,7 Гц, 3H)
405	6-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-3-метилпиколинамид		461,1 9,40 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,54 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,39-7,24 (м, 3H), 6,01 (с, 2H), 4,56 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H)

406	(R)-6-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-3-метоксипиколинамид		491,1	9,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41-7,30 (м, 2H), 5,32 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H)
407	(R)-2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-5-метилпиримидин-4-карбоксамид		476,1	9,44 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,67 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,91 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 5,41 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,7 Гц, 3H)
408	(R)-2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-5-метилпиримидин-4-карбоксамид		438,1	9,14 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,92 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 4H), 6,13 (с, 2H), 4,75-4,66 (м, 1H), 3,36-3,32 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,96-1,85 (м, 2H)
409	(R)-2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил)-5-метилпиримидин-4-карбоксамид		460,1	9,51 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,70 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,79-7,70 (м, 1H), 7,48 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,47 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H)
410	(S)-2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-5-метилпиримидин-4-карбоксамид		438,1	9,14 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,92 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 4H), 4,74-4,66 (м, 1H), 3,37-3,31 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,95-1,86 (м, 2H)
411	2-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-5-метил-N-(3-фенилбутил)пиримидин-4-карбоксамид		402,2	9,04 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,92 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 4H), 7,22-7,13 (м, 1H), 6,13 (с, 2H), 3,35-3,30 (м, 2H), 2,86-2,75 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,87 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 1,26 (д, J=7,0 Гц, 3H)

Пример 412. N-(5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-1-бензил-¹H-пиразол-4-карбоксамид



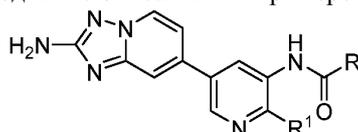
412A. 7-(5-Амино-6-метилпиридин-3-ил)-N,N-ди-трет-бутилкарбамоил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-

дин-2-амин. Перемешанную смесь (2-(ди-трет-бутилкарбамоиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновой кислоты (1,83 г, 4,84 ммоль), полученной как описано в примере 3 и комплекса дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) и дихлорметана (0,198 г, 0,242 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) дегазировали путем барботирования смеси азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2М K_3PO_4 (водн.) (7,26 мл, 14,52 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 30 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь концентрировали прямым нанесением на Celite. С использованием картриджа с 40 г силикагеля ISCO, неочищенный остаток очищали методом хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Чистые фракции концентрировали с получением твердого вещества, которое растирали со смесью эфир:гексан (1:1). Путем фильтрования и сушки получали 7-(5-амино-6-метилпиридин-3-ил)-N,N-ди-трет-бутилкарбамоил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (1,49 г, 3,31 ммоль, выход 69%) в виде кремового твердого вещества. MS ESI m/z 441,2 (M+H).

412B. 1-Бензил-N-(5-(2-(бис-трет-бутилкарбамоиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-¹H-пиразол-4-карбоксамид. Раствор 7-(5-амино-6-метилпиридин-3-ил)-N,N-ди-трет-бутилкарбамоил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (40 мг, 0,091 ммоль), 1-бензил-¹H-пиразол-4-карбоновой кислоты (22,03 мг, 0,109 ммоль), 1-пропанфосфонового ангидрида (0,081 мл, 0,136 ммоль) [50% раствор в DMF] и основания Хунига (0,048 мл, 0,272 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали в т.н. при 50°C. Реакционную смесь разбавляли до объема 75 мл добавлением EtOAc, затем промывали водой, 10% водн. LiCl (2×) и солевым раствором. Органические фазы сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 12 г колонку и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 1-бензил-N-(5-(2-(бис-трет-бутилкарбамоиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-¹H-пиразол-4-карбоксамид (51 мг, 0,073 ммоль, выход 81%). MS ESI m/z 625,5 (M+H).

412. К раствору 1-бензил-N-(5-(2-(бис-трет-бутилкарбамоиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-¹H-пиразол-4-карбоксамид (51 мг, 0,082 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при к.т. Реакционную смесь концентрировали, а затем повторно растворяли в метаноле. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 5% В, 5-45% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25 С. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением N-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-1-бензил-¹H-пиразол-4-карбоксамид (12,1 мг, 0,029 ммоль, выход 35%). MS ESI m/z 425,4 (M+H). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,84 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,60 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,41-7,29 (м, 5H), 7,25 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,65-3,52 (м, 2H), 2,49-2,45 (м, 3H).

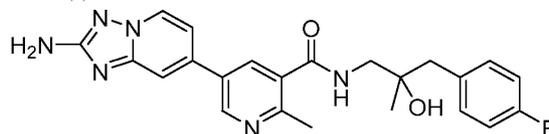
Таблица 17. Соединения, представленные в табл. 17, получали способом, сходным с описанным в примере 412



Прим. №	Название	R	R ¹	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
413	N-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-1-бензил- ¹ H-пиразол-4-карбоксамид		OMe	441,3	9,49 (с, 1H), 8,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,40-7,27 (м, 5H), 7,22-7,16 (м, 1H), 6,01 (с, 2H), 5,39 (с, 2H), 3,98 (с, 3H)
414	N-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил)ацетамид		OMe	477,1	9,88 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,55 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,47 (ушир. д, J=4,7 Гц, 1H), 7,33 (ушир. д, J=7,7 Гц, 2H), 7,11 (дд, J=6,9, 1,7 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,96 (с, 2H)
415	N-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)-фенил)ацетамид		OMe	459,1	9,64 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,53 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,23 (ушир. д, J=8,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=6,9, 1,6 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,88 (д, J=6,2 Гц, 2H)
416	N-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(3-(трифторметил)-фенил)ацетамид		OMe	443,1	9,86 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62 (ушир. д, J=12,1 Гц, 2H), 7,57 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,12 (дд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,92 (с, 2H)
417	N-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-(трифторметокси)-фенил)ацетамид		OMe	459,2	9,84 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,49 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 3H), 7,13-7,07 (м, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,95 (с, 2H)
418	N-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил)ацетамид		OMe	477,1	9,69 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,58 (ушир. с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,65 (д, J=10,2 Гц, 1H), 7,47 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,33 (ушир. д, J=6,9 Гц, 2H), 5,90 (с, 2H), 4,02 (с, 4H), 3,95 (с, 2H)

419	N-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-2-фтор-5-(трифторметокси)-бензамид		Me	447,3	10,36 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,67 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,77 (ушир. с, 2H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,61-7,52 (м, 1H), 7,32 (ушир. д, J=6,3 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H) сигналы протонов NH ₂ не наблюдались
420	N-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-2-(2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил)ацетамид		Me	461,2	9,96 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,23-8,19 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,50 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 7,36 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 7,19 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,50-2,47 (м, 3H) сигналы протонов NH ₂ не наблюдались

Пример 421. 5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метилникотинамид

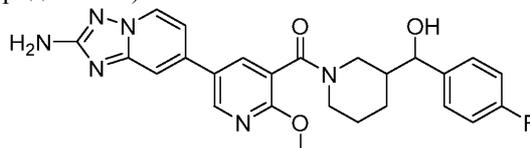


421А. трет-Бутил-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат. В круглодонную колбу емкостью 50 мл с трет-бутил-(2-оксопропил)карбаматом (0,173 г, 1 ммоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли (4-фторбензил)магнийхлорид (4,00 мл, 1,000 ммоль) с получением бесцветного раствора. Полученную прозрачную смесь перемешивали при к.т. в течение 120 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl и разбавляли смесь EtOAc. Слои разделяли. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии снятия защиты.

421В. 1-Амино-3-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола 2,2,2-трифторацетат. В круглодонную колбу емкостью 50 мл загружали трет-бутил-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат (0,283 г, 1 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) с получением бесцветной суспензии. Добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль). Полученный рыжеватого-желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли с получением целевого продукта в виде рыжеватого масла, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS ESI m/z 166,0 (M-H₂O).

421. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (26,9 мг, 0,1 ммоль), ВОР (66,3 мг, 0,150 ммоль), 2,2,2-трифторацетата-1-амино-3-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола (44,6 мг, 0,150 ммоль) и основания Хунига (0,087 мл, 0,500 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение уикенда. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 6% В, 6-46% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метилникотинамид (3,7 мг, 8,26 мкмоль, 8 выход %). MS ESI m/z 435,3 (M+H). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,35 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,31 (тд, J=7,5, 6,7, 3,8 Гц, 3H), 7,07 (т, J=8,7 Гц, 2H), 5,91 (с, 2H), 2,83-2,69 (м, 2H), 2,60 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,05 (с, 3H).

Пример 422. (5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)метанол



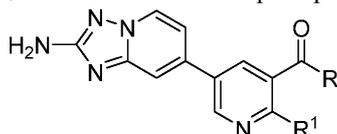
422А. трет-Бутил-3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат. В высушенную в

печи круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли трет-бутил-3-формилпиперидин-1-карбоксилат (457 мг, 2,143 ммоль) в THF (4 мл) с получением бесцветного раствора. При к.т. по каплям добавляли (4-фторфенил)магнийбромид (2,250 мл, 2,250 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой сушили и концентрировали до неочищенного продукта в виде плотного бесцветного масла (766 мг, чистота 86%). Неочищенное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS ESI m/z 332,2 (M+Na).

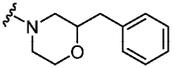
422В. (4-Фторфенил)(пиперидин-3-ил)метанола 2,2,2-трифторацетат. В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли трет-бутил-3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (254 мг, 0,706 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль). Полученный рыжевато-желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли с получением целевого продукта в виде рыжевато-белого масла, которое использовали в последующих стадиях сочетания. MS ESI m/z 210,0 (M+H).

422. Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиновой кислоты (26,9 мг, 0,1 ммоль), ВОР (66,3 мг, 0,150 ммоль), (4-фторфенил)(пиперидин-3-ил)метанола 2,2,2-трифторацетата (35,6 мг, 0,110 ммоль) и основания Хунига (0,087 мл, 0,500 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 7% В, 7-47% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 6 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Получали (5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)метанон (6,3 мг, 0,013 ммоль, выход 13%) в виде смеси диастереоизомеров. MS ESI m/z 461,3 (M+H). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,96-8,79 (м, 1H), 8,73-8,56 (м, 1H), 8,12-7,63 (м, 2H), 7,27 (ушир. с, 1H), 7,51-7,01 (м, 3H), 6,96-6,53 (м, 1H), 5,93 (ушир. д, $J=11,9$ Гц, 2H), 5,38-4,01 (м, 2H), 3,68-3,16 (м, 2H), 3,10-2,60 (м, 3H), 2,38-1,99 (м, 2H), 1,89-1,14 (м, 5H). ЯМР-анализ затруднен присутствием диастереоизомеров и ротамеров.

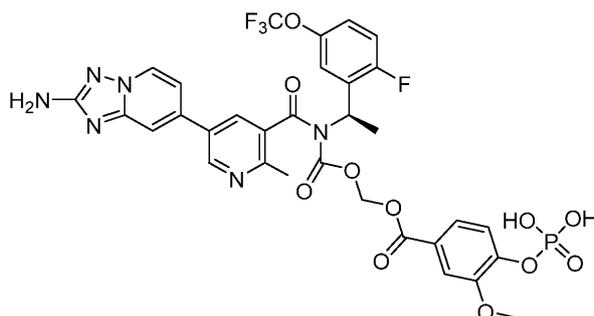
Таблица 18. Соединения, представленные в табл. 18, получали способом, сходным с описанным в примере 422



Прим. №	Название	R	R ¹	M+H	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
423	(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)(3-(4-фторфенил)(гидрокси)-метил)пиперидин-1-ил)метанол		Me	461,3	8,74-8,46 (м, 2H), 8,17-7,86 (м, 1H), 7,82-7,31 (м, 2H), 7,28-7,03 (м, 3H), 7,00-6,64 (м, 1H), 5,89 (ушир. д, J=9,2 Гц, 2H), 4,59-3,78 (м, 4H), 3,68-3,22 (м, 2H), 3,08-2,59 (м, 3H), 2,23-1,14 (м, 5H). Проведение ЯМР затруднено присутствием диастереоизомеров, ротамеров
424	(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-(фенилтио)пиперидин-1-ил)метанол		OMe	461,2	8,82-8,57 (м, 2H), 8,31-7,64 (м, 3H), 7,59-7,28 (м, 3H), 7,20-6,80 (м, 4H), 4,58-3,77 (м, 3H), 3,50-2,94 (м, 2H), 2,92-2,71 (м, 3H), 2,09 (ушир. д, J=14,0 Гц, 1H), 1,98-1,42 (м, 3H). Проведение ЯМР затруднено присутствием ротамеров
425	(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(2-фенилморфолино)метанол		OMe	431,1	8,31-8,21 (м, 2H), 8,20-8,16 (м, 2H), 7,53 (ушир. с, 2H), 7,43-7,32 (м, 2H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 6,21 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 5,22 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 5,09 (ушир. с, 1H), 4,10-4,01 (м, 1H), 3,68-3,11 (м, 6H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H). Проведение ЯМР затруднено присутствием ротамеров
426	<i>трет</i> -бутил-(3-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)-циклогексил)карбамат		OMe	482,1	8,77-8,71 (м, 1H), 8,60 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,44-8,30 (м, 1H), 8,27-8,11 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,36-7,20 (м, 1H), 6,97-6,74 (м, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,10-3,97 (м, 3H), 3,86-3,07 (м, 2H), 2,12-1,47 (м, 5H), 1,9(с, 9H), 1,36-1,04 (м, 3H). Проведение ЯМР затруднено присутствием диастереоизомеров
427	1-(1-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиноил)пиперидин-3-ил)-2-фенилэтан-1-он		OMe	471,2	8,71 (ушир. с, 1H), 8,66-8,52 (м, 1H), 8,24-8,00 (м, 1H), 7,73 (ушир. с, 1H), 7,38-6,93 (м, 6H), 6,04 (ушир. с, 2H), 4,62-4,18 (м, 1H), 4,03-3,67 (м, 4H), 3,51-2,66 (м, 4H), 2,21-1,28 (м, 5H). Проведение ЯМР затруднено присутствием ротамеров

428	(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(2-бензилморфолино)метанон		ОМе	445,1	8,70 (ушир. д, J=19,5 Гц, 1H), 8,59 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,13 (ушир. с, 1H), 7,72 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,19-6,95 (м, 2H), 4,33 (ушир. д, J=11,3 Гц, 1H), 4,00-3,86 (м, 3H), 3,86-3,57 (м, 3H), 3,18 (ушир. с, 1H), 3,03-2,57 (м, 4H). Сигналы протонов NH ₂ не наблюдаются
-----	--	---	-----	-------	---

Пример 429. (R)-(((5-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиноил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)оксиметил-3-метокси-4-(фосфоноокси)бензоата трифтор-ацетат



429А. Метил-4-((бис(бензилокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензоат. К раствору метил-4-гидрокси-3-метоксибензоата (5,00 г, 27,4 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли дибензил-N,N-диизопропилфосфорамидит (13,83 мл, 41,2 ммоль), а затем ¹H-тетразол (0,45М в ацетонитриле) (122 мл, 41,2 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали при 0°C и добавляли H₂O₂ (8,41 мл, 274 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления ацетонитрила, полученный водный слой разбавляли и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением бесцветного масла. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане. Продукт элюировали 30% этилацетатом в гексане с получением метил-4-((бис(бензилокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензоат (10,600 г, 20,61 ммоль, выход 75%) в виде бесцветного масла. MS ESI m/z 443,2 (M+H).

429В. 4-((бис(Бензилокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензойная кислота. К двухфазной смеси метил-4-((бис(бензилокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензоата (5,00 г, 9,72 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) и воде (25 мл) при 0°C добавляли LiOH (0,466 г, 19,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Органический растворитель концентрировали в условиях вакуума при 30°C. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Водный слой подкисляли добавлением 1,5н. раствор HCl (корректировали pH-1) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума при 30°C с получением неочищенного продукта в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 40% этилацетатом в гексане с получением 4-((бис(бензилокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензойной кислоты (3,900 г, 8,92 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. MS ESI m/z 429,1 (M+H).

429С. (R)-5-Бром-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилникотинамид. В круглодонную колбу с 5-бром-2-метилникотиновой кислотой (1,329 г, 6,15 ммоль) в дихлорметане (30,8 мл) добавляли (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-1-амин гидрохлорид (1,677 г, 6,46 ммоль), основание Хунига (3,22 мл, 18,45 ммоль) и ВОР (2,86 г, 6,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение уикенда. Реакционную смесь вливали в делительную воронку с полунасыщенным водным хлоридом аммония и дихлорметаном. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×). Органические фазы промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и соевым раствором. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное твердое вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Isco (40 г колонка, 0-50% EtOAc/Hex). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,25-7,08 (м, 3H), 6,18 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 5,42 (квint, J=7,3 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,63 (д, J=7,1 Гц, 3H).

429D. Хлорметил-(R)-(5-бром-2-метилникотиноил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамаат. К перемешанному раствору (R)-5-бром-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метил-

никотинамида (1,00 г, 2,374 ммоль) в THF (15 мл), добавляли NaN (0,475 г, 11,87 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, добавляли хлорметилкарбонхлоридат (0,633 мл, 7,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 35% этилацетатом в петролейном эфире в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, концентрировали в условиях высокого вакуума при 30°C с получением хлорметил-(R)-(5-бром-2-метилникотиноил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамата (0,970 г, 1,851 ммоль, выход 78%) в виде бесцветного масла. MS ESI m/z 513,0 (M+H).

429E. 7-Бром-2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. К перемешанному раствору 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (5,00 г, 23,47 ммоль) в дихлорметане (50 мл), охлажденном до 0°C, медленно добавляли TEA (16,36 мл, 117 ммоль), DMAP (5,73 г, 46,9 ммоль) и Вос-ангидрид (16,35 мл, 70,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и DCM (200 мл). Органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (35% этилацетат в гексане в качестве элюента). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при 40°C с получением 7-бром-2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (8,00 г, 18,58 ммоль, выход 79%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS ESI m/z 413,2 (M+H).

429F. 2-((бис-трет-Бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновая кислота: К перемешанному раствору 7-бром-2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,000 г, 2,420 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (0,922 г, 3,63 ммоль), ацетат калия (0,712 г, 7,26 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,198 г, 0,242 ммоль). Реакционную смесь барботировали N₂ в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта (1,168 г, 2,378 ммоль, выход неочищ. 98%) в виде темно-коричневого полутвердого вещества. Вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS ESI m/z 379,4 (M+H).

429G. трет-Бутил-(R)-(трет-бутоксикарбонил)(7-(5-(((хлорметокси)карбонил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)-6-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат. К перемешанному раствору неочищенной 2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновой кислоты (0,989 г, 1,830 ммоль) добавляли хлорметил-(R)-(5-бром-2-метилникотиноил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамат (1,000 г, 1,830 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,075 г, 0,091 ммоль). Реакционную смесь барботировали N₂ в течение 10 мин. Добавляли карбонат калия (0,506 г, 3,66 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта в виде темно-коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали методом RP HPLC (подвижная фаза А. 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В. ацетонитрил; скорость потока: 17 мл/мин.). Фракцию концентрировали в условиях высокого вакуума 30°C. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды, замораживали и лиофилизировали в течение 12 ч с получением трет-бутил-(R)-(трет-бутоксикарбонил)(7-(5-(((хлорметокси)карбонил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)-6-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (0,450 г, 0,581 ммоль, выход 32%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS ESI m/z 767,2 (M+H).

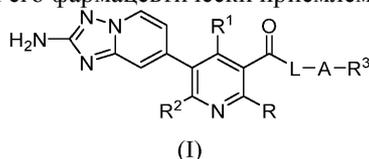
429H. (((5-(2-(бис(трет-Бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиноил)((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)окси)метил-4-(((бензилокси)(гидрокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензоат: К раствору трет-бутил-(R)-(трет-бутоксикарбонил)(7-(5-(((хлорметокси)карбонил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)-6-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (0,200 г, 0,261 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 4-(((бензилокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензойную кислоту (0,134 г, 0,313 ммоль), DIPEA (0,455 мл, 2,61 ммоль) и йодид натрия (0,059 г, 0,391 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт очищали методом HPLC с обращенной фазой (подвижная фаза А. 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В. ацетонитрил; скорость потока: 17 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в условиях высокого вакуума при 30°C. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды, замораживали и лиофилизировали в течение 12 ч с получением (((5-(2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиноил)((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)оксиметил-4-(((бензилокси)(гидрокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензоата (0,110 г, 0,097 ммоль, выход 37%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS ESI m/z 1069,8 (M+H).

429. К перемешанному раствору (((5-(2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиноил)((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)оксиметил-4-(((бензилокси)(гидрокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензоата (0,100 г, 0,094 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (2,00 мл), при 0°C добавляли TFA (0,360 мл, 4,68 ммоль) и анизол (0,255 мл, 2,339 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума при 30°C с получением неочищенного продукта в виде светло-коричневого масла. Неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром и декантировали. Твердое вещество сушили в условиях высокого вакуума при 30°C в течение 30 мин. Твердое вещество растворяли в смеси ацетонитрила и воды, замораживали и лиофилизировали в течение 12 ч с получением (R)-(((5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиноил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)оксиметил-3-метокси-4-(фосфонокси)бензоата трифторацетата (0,070 г, 0,077 ммоль, выход 82%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS ESI m/z 779,2 (M+H). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 3H), 7,34-7,32 (м, 3H), 7,31 - 6,98 (м, 4H), 6,11 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,73 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,52-2,49 (м, 3H), 1,82 (д, J=6,8 Гц, 3H), сигналы 4 способных к обмену протонов не наблюдались.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



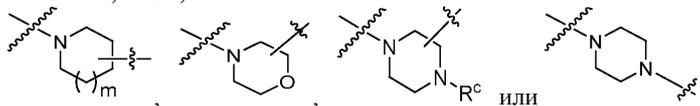
R¹ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄дейтероалкил или галоген;

R² представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄дейтероалкил, C₁₋₄дейтероалкокси, галоген или NH₂;

R представляет собой H, Cl, F, Br, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄дейтероалкил, C₁₋₄дейтероалкокси, циклопропил или N(R^a)₂;

R^a представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₄дейтероалкил или C₃₋₆циклоалкил;

L представляет собой -NH-, -NR^b,



R^b представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₄дейтероалкил или C₃₋₆циклоалкил;

R^c представляет собой C₁₋₃алкил или C₁₋₃галогеналкил;

A представляет собой связь, представляет собой -S-, C₁₋₆алкил, замещенный 0-1 OH, C₁₋₆дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C₁₋₆галогеналкил, замещенный 0-1 OH, C₁₋₆алкил-O-, C₁₋₆дейтероалкил-O-, C₁₋₆галогеналкил-O-, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкил-, C₁₋₃алкил-C₃₋₆циклоалкил- или C₁₋₃алкилкарбонил;

R³ представляет собой C₆₋₁₀арил, CH(C₆₋₁₀арил)₂, где любая из арильных групп замещена 0-3 R⁴;

R⁴ представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆(C₁₋₆алкокси)алкил, C₁₋₆(C₆₋₁₀арил)алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆(C₃₋₇циклоалкил)алкокси, C₁₋₆дейтероалкил, C₁₋₆дейтероалкокси, C₁₋₆(C₃₋₇циклоалкил)дейтероалкокси, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₇циклоалкокси, C₃₋₇циклоалкил, C₆₋₁₀арил, C₆₋₁₀арилокси, -S-C₁₋₆алкил, -S-C₁₋₆галогеналкил, -S-C₆₋₁₀арил, -SO₂-C₁₋₆алкил, -SO₂-C₆₋₁₀арил или O-C(O)-N(R^a)₂, где каждый арил замещен 0-2 R⁵;

R⁵ в каждом случае независимо представляет собой C₁₋₄алкил, галоген, =O, C₁₋₄гидроксиалкил;

n представляет собой 1-3; и

m представляет собой 0 или 1.

2. Соединение по п.1, где

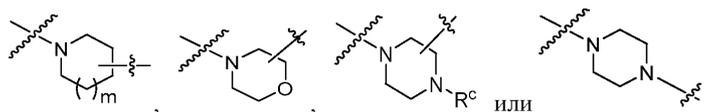
R¹ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄дейтероалкил или галоген;

R² представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄дейтероалкил, C₁₋₄дейтероалкокси, галоген или NH₂;

R представляет собой H, Cl, F, Br, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄дейтероалкил, C₁₋₄дейтероалкокси, циклопропил или N(R^a)₂;

R^a представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₄дейтероалкил или C₃₋₆циклоалкил;

L представляет собой -NH-, -NR^b,



R^c представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

A представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-6} дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-6} галогеналкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-6} алкил-O-, C_{1-6} дейтероалкил-O-, C_{1-6} галогеналкил-O-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил- или C_{1-3} алкил- C_{3-6} циклоалкил-;

R^3 представляет собой C_{6-10} арил, $CH(арил)_2$, где любая из арильных или гетероарильных групп замещена 0-3 R^4 ;

R^4 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} дейтероалкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкокси, C_{3-7} циклоалкил, C_{6-10} арил, C_{6-10} арилокси, -S- C_{1-6} алкил, -S- C_{1-6} галогеналкил, -S- C_{6-10} арил, -SO₂- C_{1-6} алкил, -SO₂- C_{6-10} арил, O-C(O)-N(R^a)₂, где каждый арил замещен 0-2 R^5 ;

R^5 в каждом случае независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, =O или C_{1-4} гидроксиалкил; и m представляет собой 0 или 1.

3. Соединение по п.1 или его соль, где R^3 представляет собой C_{6-10} арил, $CH(фенил)_2$, где любая из арильных групп замещена 0-3 R^4 .

4. Соединение по п.2 или его соль, где

A представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-4} дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-4} галогеналкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-4} алкил-O-, C_{1-4} дейтероалкил-O-, C_{1-4} галогеналкил-O-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил- или C_{1-3} алкил- C_{3-6} циклоалкил-.

5. Соединение по п.4 или его соль, где R^3 представляет собой фенил, $CH(фенил)_2$, где любая из фенильных групп замещена 0-3 R^4 .

6. Соединение по п.5 или его соль, где A представляет собой - C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 OH, - C_{1-4} дейтероалкил, - C_{1-4} алкил-O-, - C_{1-4} дейтероалкил-O-, - C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-.

7. Соединение по п.6 или его соль, где

R^1 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

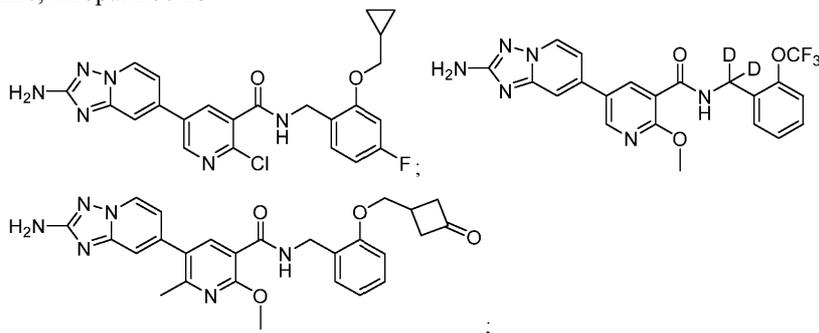
R^2 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} дейтероалкил, C_{1-4} дейтероалкокси, галоген или NH₂;

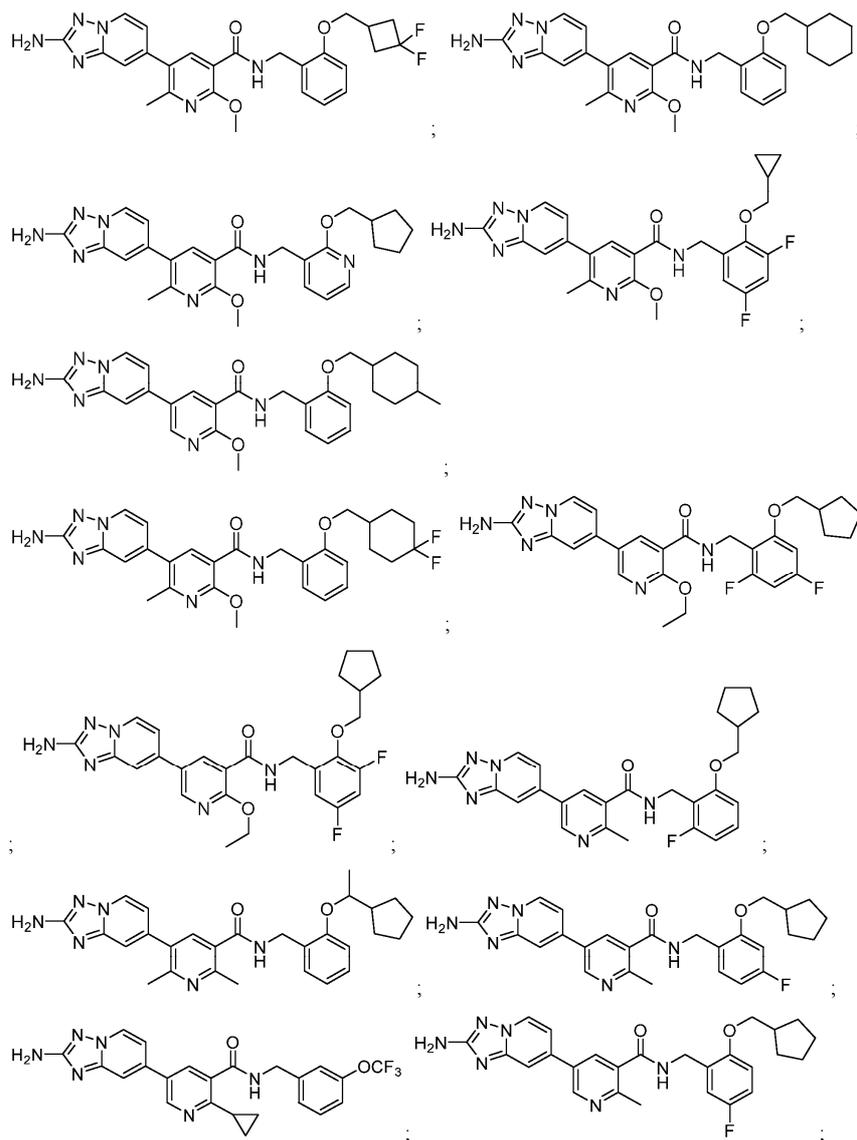
R представляет собой H, Cl, F, Br, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, циклопропил или NR^a₂;

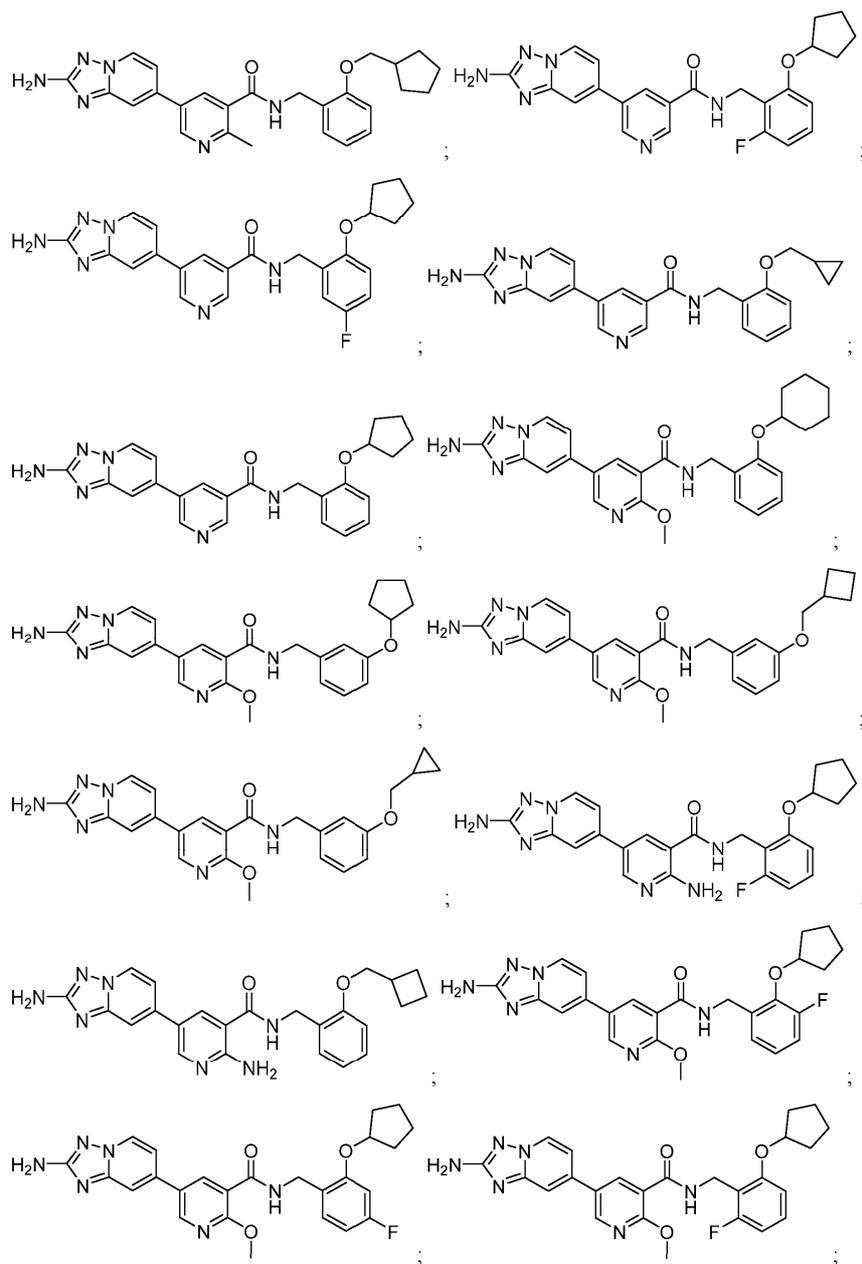
R^a представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} дейтероалкил.

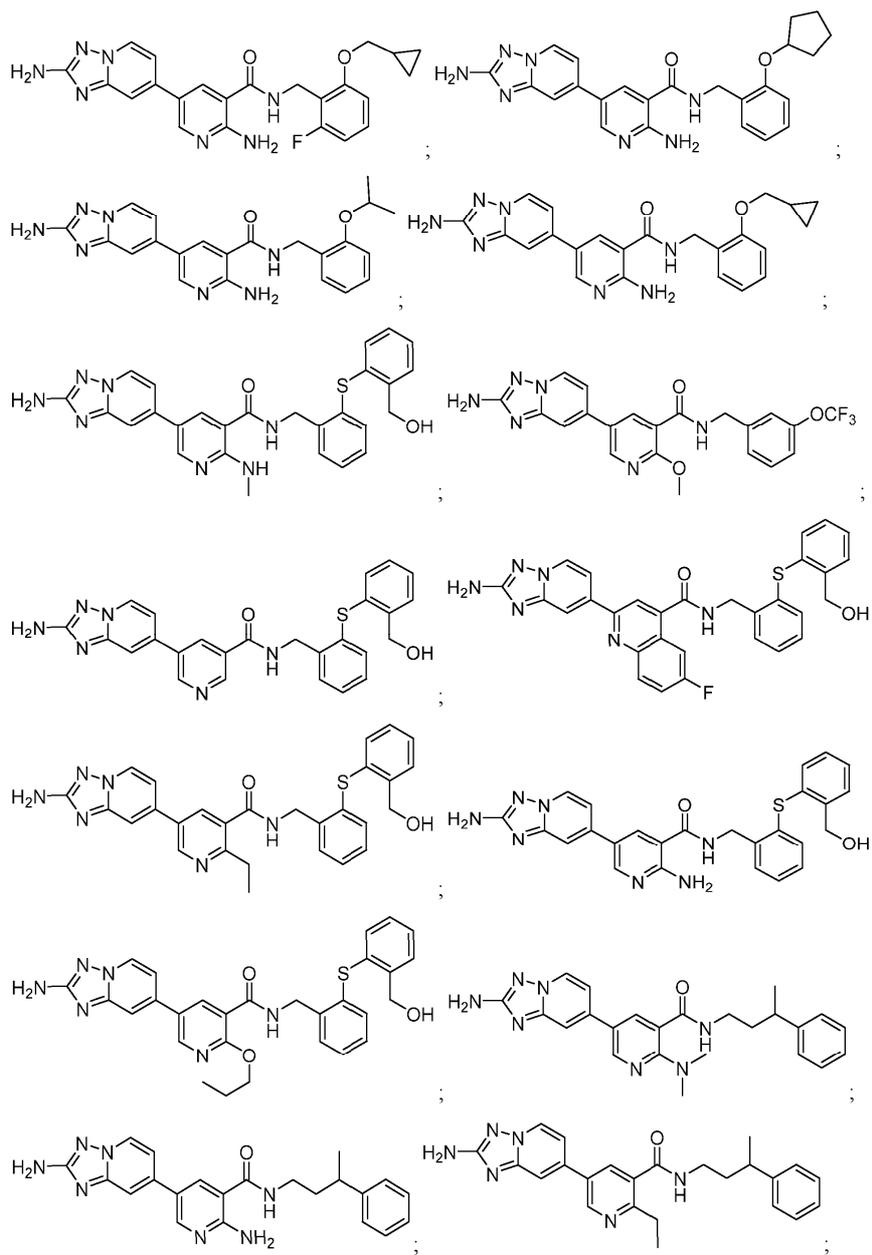
8. Соединение по п.7 или его соль, где R^4 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} дейтероалкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкокси или C_{3-7} циклоалкил.

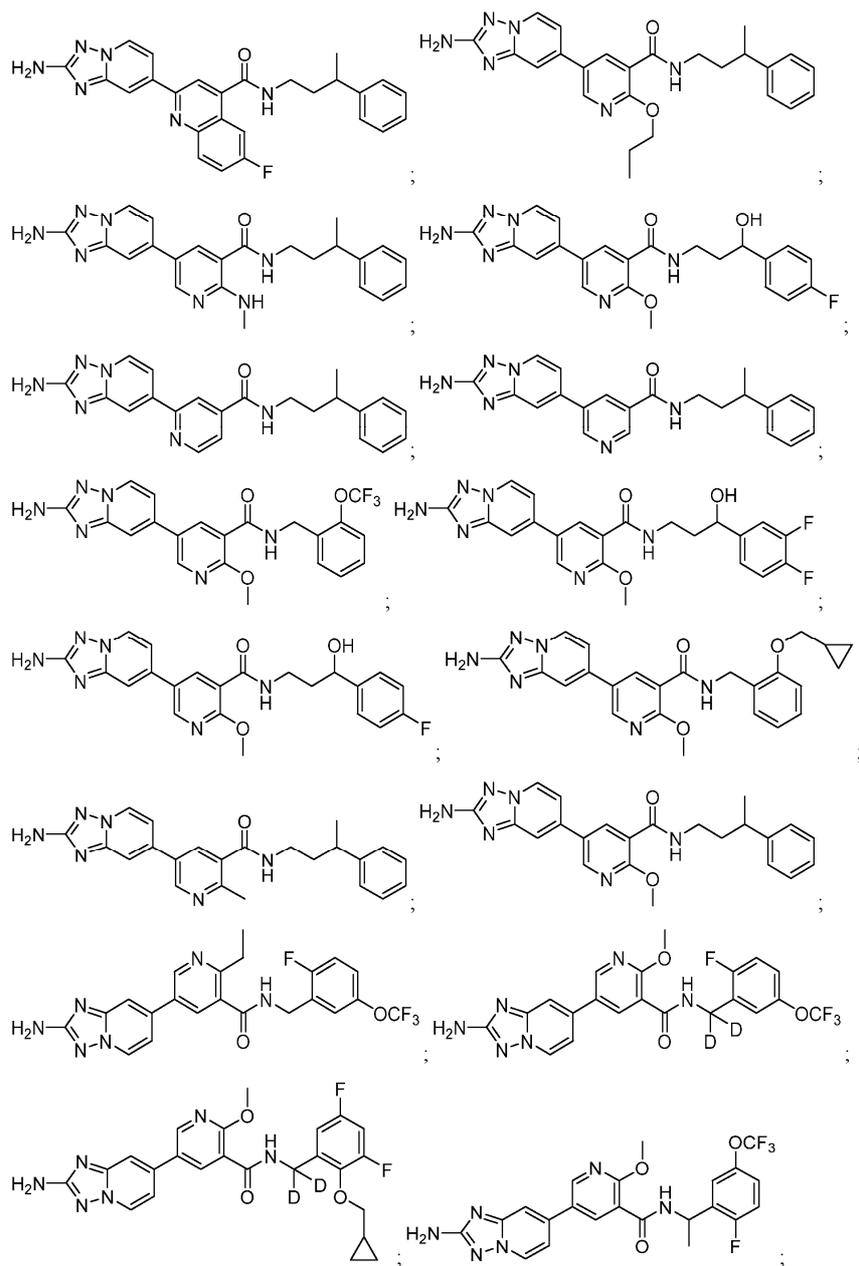
9. Соединение, выбранное из

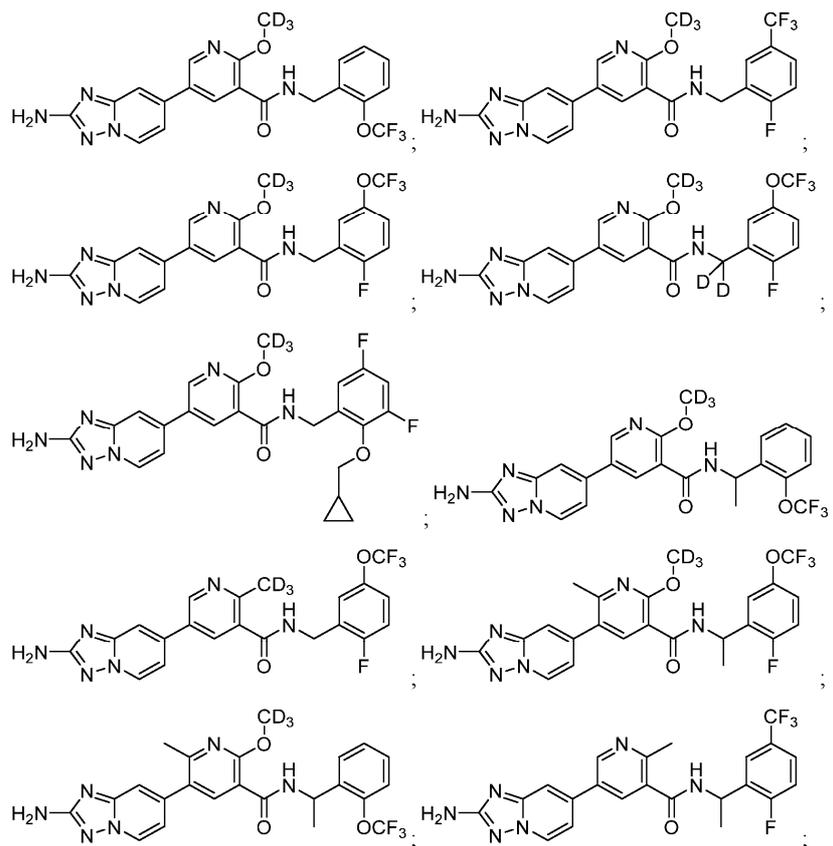












- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-[(1S,2R)-2-фенилциклопропил]пиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(4-фенилбутан-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(3-фенилпропил)пиридин-3-карбоксамид;
- 2-[[5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метоксипиридин-3-ил]формамидо]метил}-5-фторфенил-N,N-диметилкарбамат;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-{{2-(пропан-2-сульфонил)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{[1,1'-бифенил]-2-ил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(4-фторфенокси)фенил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-(2-метил-3-фенилпропил)пиридин-3-карбоксамид;
- 7-{5-[(3S)-3-[(3-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил]-6-метоксипиридин-3-ил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-фтор-5-(трифторметил)фенил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
- 7-(5-{3-[(4-хлорфенил)метил]пиперидин-1-карбонил}-6-метоксипиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;
- 7-(5-{3-[(3-фторфенил)метил]пиперидин-1-карбонил}-6-метоксипиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-метокси-N-{{3-(трифторметил)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид;
- 7-(6-метокси-5-{3-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-1-карбонил}пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;
- 7-(6-метокси-5-{3-[(4-метилфенил)метил]пиперидин-1-карбонил}пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-{{2-(циклопентилметокси)-4,6-дифторфенил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;

карбоксамид

- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-({2-[2-(гидроксиметил)бензолсульфонил]фенил}метил)пиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-({2-(дифторметокси)фенил}метил)-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-({2-(циклопропилметокси)фенил}метил)-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-({(1S,2S)-2-[(4-бром-2-фторфенокси)метил]циклопропил}метил)-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-({1-(2-фторфенил)циклопропил}метил)пиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-[(2-({2-(гидроксиметил)фенил}сульфонил)фенил)метил]пиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-[(2-фенокси)фенил]метил]пиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-2-этокси-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид;
- 5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-({2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил}метил)-2-этоксипиридин-3-карбоксамид;
- 5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси-d2)-3,5-дифторбензил)-2-(метокси-d3)-6-метилникотинамид;
- 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси-d2)-3,5-дифторбензил)-2-(метокси-N3)никотинамид;
- 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)метил-d2)-2-(метокси-d3)никотинамид;
- (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(метокси-d3)никотинамид;
- (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d3)-2,6-диметилникотинамид;
- 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(циклопропилметокси-d2)-3,5-дифторбензил)-2,6-диметилникотинамид;
- 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)метил-d2)-2,6-диметил;
- (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил-2,2,2-d3)-2,6-диметилникотинамид;
- 5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-(циклопропилметокси)-2-фторбензил)-2,6-диметилникотинамид;
- 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-2,6-диметилникотинамид;
- 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-2,6-диметилникотинамид;
- 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметил-N-(3-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)никотинамид;
- 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-диметил-N-(2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)никотинамид;
- (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензил)-2,6-диметилникотинамид;
- 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((2-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензил)-2,6-диметилникотинамид;
- 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-((2,6-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-3,5-дифторбензил)-2,6-диметилникотинамид;
- (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d3)-2-метилникотинамид;
- (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-N3)-2-метилникотинамид;
- 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-изобутоксibenзил)-2-метилникотинамид;
- (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил-

5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-изобутоксibenзил)-2-метоксиникотинамид;
 5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-изобутоксibenзил)-2-метоксиникотинамид;
 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)бензил)-2-метоксиникотинамид;
 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)никотинамид;
 5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-циклопропокси-3,5-дифторбензил)-2-метоксиникотинамид;
 (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d3)-2-метоксиникотинамид;
 (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метокси-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d3)никотинамид;
 (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил-2,2,2-d3)-2-метоксиникотинамид;
 5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-(изопропоксиметил)бензил)-2-метоксиникотинамид;
 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)метил-d2)-2-метоксиникотинамид;
 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид;
 (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,5-дифтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензил)-2-метокси-6-метилникотинамид;
 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метокси-N-(метил-d3)никотинамид;
 5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)никотинамид;
 5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(5-фтор-2-(трифторметокси)бензил)никотинамид;
 (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)никотинамид;
 (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)никотинамид;
 5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2-(трифторметокси)бензил)никотинамид;
 5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)никотинамид;
 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метилникотинамид;
 (5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)метанон;
 (5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилпиридин-3-ил)(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)метанон;
 (5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(3-(фенилтио)пиперидин-1-ил)метанон;
 (5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(2-фенилморфолино)метанон;
 трет-бутил(3-(5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотинамидо)циклогексил)карбамат;
 1-(1-(5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксиникотиноил)пиперидин-3-ил)-2-фенилэтан-1-он;
 (5-(2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)(2-бензилморфолино)метанон; а также
 (R)-(((5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилникотиноил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)окси)метил-3-метокси-4-(фосфоноокси)бензоат.

10. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности протеинкиназы RIPK1, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

11. Способ ингибирования активности протеинкиназы RIPK1 у пациента, причем способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по любому из пп.1-9 или его

фармацевтически приемлемой соли, причем заболевание выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (РА), NASH и сердечной недостаточности.

