

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034776

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.19

(21) Номер заявки
201792536

(22) Дата подачи заявки
2016.05.18

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) ТРИАЗОЛОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА APJ

(31) 62/164,106

(32) 2015.05.20

(33) US

(43) 2018.10.31

(86) PCT/US2016/033088

(87) WO 2016/187308 2016.11.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

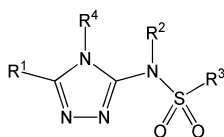
(72) Изобретатель:
Чэнь Нин, Чэнь Сяоци, Чэнь Иньхун,
Чэн Алан К., Коннорс Ричард В.,
Дейгнан Джефффри, Дрэнсфилд
Пол Джон, Ду Сяохой, Фу Цзыцэ,
Хит Джули Энн, Хорн Дэниел Б.,
Хаузе Джонатан, Кэллер Мэттью Р.,

Кхакоо Аариф Юсуф, Копески Дэвид
Джон, Лай Су-Джень, Ма Чжихуа,
Макги Лоуренс Р., Медина Хулио К.,
Михалик Джефффри Т., Нисимура
Нобуко, Олсон Стивен Х., Паттаропон
Ватее, Сваминат Гаятри, Ван Сяодун,
Ян Кевин, Ех Вэнь-Чэнь, Дебенедетто
Миккель В., Фаррелл Роберт П.,
Хедли Саймон Дж., Джадд Тед К.,
Кайзер Франк (US)

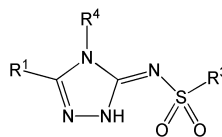
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2014005181
WO-A2-2015184011

(57) Соединения формулы I и формулы II, их фармацевтически приемлемые соли, их стереоизомеры, или их смеси являются агонистами рецептора APJ, и их можно применять для лечения сердечно-сосудистых и других состояний. Соединения формулы I и формулы II имеют следующие структуры:



I



II

где определения переменных приведены в настоящем описании.

B1

034776

034776

B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/164106, поданной 20 мая 2015 г, содержание которой включено в настоящее описание во всей полноте посредством ссылки для всех задач так же, как и в случае если бы она была полностью включена в настоящее описание.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут действовать в качестве агонистов рецептора APJ, и к композициям, включающим соединения, которые являются агонистами рецептора APJ. Соединения и композиции можно применять для активации рецептора APJ и для лечения различных болезненных состояний. Например, одной из областей, где можно применять указанные соединения, является лечение сердечно-сосудистых состояний. В частности, соединения можно применять для улучшения сократительной способности и фракции выброса у субъектов с хронической сердечной недостаточностью и можно применять для лечения пациентов с сердечной недостаточностью с пониженной фракцией выброса и пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

Уровень техники

Апелин представляет собой эндогенный лиганд APJ (APLNR, лиганд, подобный рецептору ангиотензина-1). Рецептор APJ является членом семейства родопсин-подобных рецепторов, сопряженных с G белком (GPCR). Система апелин/APJ находится во многих тканях, в частности в сердце, почках, поджелудочной железе, легких и центральной нервной системе. Это позволяет предположить выполнение разнообразных ролей указанной системой для физиологии и патологии у млекопитающих.

Пептиды апелина образуются в результате процессинга пре-про-формы, состоящей из 77 остатков, в более мелкие биоактивные фрагменты, главным образом, в форму, состоящую из 36 остатков (апелин 42-77 - также называемый апелин-36), и более мелкий полипептид из 13 остатков (апелин 65-77 - также называемый апелин-13) Hosoya et al., J. Biol. Chem. 275:21061-21067, 2000. Ранее было определено, что пептиды апелина являются эндогенными лигандами орфанного рецептора APJ члена суперсемейства семи трансмембранных рецепторов, сопряженных с G белком. Tatemoto et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 251:471-476, 1998. Сообщалось, что одна из выявленных коротких более активных изоформ, пироглутаматный апелин-13 ([PE65]Apelin-13 (65-77)), является наиболее активной и распространенной формой апелина в сердечной ткани. Maguire et al., Hypertension, 54:598-604, 2009. На основании моделей *in vitro* и доклинических моделей было сделано предположение о том, что система апелин/APJ влияет на гомеостаз, а также метаболизм в сердечно-сосудистой системе. Barnes et al., Heart, 96:1011-1016, 2010. Уровень апелина в кровотоке является непостоянным, и апелин-13 имеет небольшой период полувыведения из плазмы <5 мин, что вызывает краткосрочные эффекты в сердечно-сосудистой системе.

Экзогенный апелин в субнанолярных концентрациях увеличивает сократительную способность в срезах предсердий и цельных сердца крыс *in vitro* и увеличивает сокращение саркомера вплоть до 140% в выделенных кардиомиоцитах. Barnes et al., Heart, 96:1011-1016, 2010. Апелин также имеет высокоактивное инотропное действие в исследовании изолированного сердца *ex vivo*. Неотложная инфузия апелина *in vivo* восстанавливает фракцию выброса, повышает минутный объем кровотока в сердце и снижает конечное диастолическое давление в левом желудочке у крыс с хронической сердечной недостаточностью. Berry et al., Circulation, 110:187-193, 2004. Экзогенный апелин с высокой активностью усиливает сократительную способность миокарда и при этом не вызывает гипертрофию левого желудочка, а также снижение преднагрузки и постнагрузки желудочков. Barnes et al., Heart, 96:1011-1016, 2010.

В исследованиях Кавамата (Kawamata) с соавторами и Хосоя (Hosoya) с соавторами было показано, что короткий пептид апелин-13 имел аффинность *in vitro* к рецептору APJ, примерно в 3,5 раза более высокую по сравнению с апелином-36. Kawamata et al., BBA 1538:162-171, 2001, Hosoya et al., JBC 275:21061-21067. Известны сообщения об аналогах апелина-13, содержащих канонические или неканонические аминокислоты в качестве единственного заместителя. Авторы также сообщали о двойном и тройном замещении апелина 66-77 и апелина 63-77, но не апелина-13. Акцент был сделан на пептидах, у которых отмечали повышенную аффинность и активность *in vitro* по сравнению с апелином-13. Nishizawa et al., в Т. Shioiri (ред.), Peptide Science 2000: Proceedings of the 37th Japanese Peptide Symposium, p. 151-154. Несколько указанных модифицированных пептидов, если не все, отмечают в более поздних исследованиях, патент США № 7635751.

В опубликованном в 2003 году исследовании (Medhurst et al., J. Neurochemistry, 84:1162-1172, 2003) проводили сравнение активности *in vitro* апелина-36, апелина-17 и апелина-13. Был сделан вывод, что все три пептида обладали примерно равной активностью. Амидирование по С-концу приводило примерно к 14-кратному снижению аффинности. В более позднем исследовании (Hamada et al., J. Mol. Med. 22:547-552, 2008) сообщалось о циклических аналогах апелина-13. При исследовании активности *in vitro* все три аналога сохраняли функциональную активность, но на более низком уровне по сравнению с апелином-13.

Сокращенный пептид апелина, содержащий 12 аминокислот, обладающий активностью лиганда APJ, был описан в выданном в 2009 году патенте (патент США № 7635751). Пептид может быть замещен одной неканонической аминокислотой. В другой заявке WO 2013/111110 A2 и патенте США № 8673848

также описаны циклические миметики апелина.

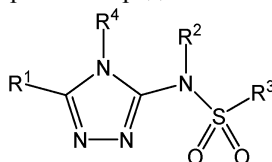
В другом исследовании сообщалось о синтезе аналогов апелина-13, замещенных неканоническими аминокислотами по С-концу молекулы, но не пэгилированных по N- или С-концу или другому сайт-специфическому участку. Тем не менее, также сообщалось, что применение внутренних ПЭГ-спейсеров (короткий ПЭГ (n=4 или 6) понижало активность аналогов пептидов, имеющих делеции в середине последовательности, содержащих меньшее число аминокислотных остатков по сравнению с апелином-13. Murza et al. ChemMedChem, 7:318-325, 2012. Кроме того, в заявке РСТ/US2013/075773 описана группа модификаций, включая замещение неканоническими аминокислотами и изменения по N- и С-концу молекулы апелина, которые могут влиять, помимо прочего, на активность молекулы. Повышенная активность может возникать в результате увеличения периода полувыведения или снижения разрушения по сравнению с апелином дикого типа.

Несмотря на все успехи в области пептидов, существует необходимость в низкомолекулярных агонистах рецептора APJ. Тем не менее, в этой области удалось добиться некоторого прогресса. Например, в WO 2014/044738 описаны различные производные амидов бензимидазол-карбоновых кислот в качестве модуляторов рецептора APJ.

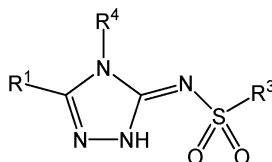
Сохраняется необходимость в агонистах рецептора APJ, которые можно применять для лечения различных сердечно-сосудистых и других состояний. В настоящем документе описаны указанные агонисты рецептора APJ, которые могут подходить для применения в качестве терапевтических агентов для лечения различных состояний. Указанные соединения могут быть особенно эффективными при лечении сердечно-сосудистых состояний. Например, указанные соединения могут быть эффективными при лечении состояний, таких как хроническая систолическая сердечная недостаточность и хроническая диастолическая сердечная недостаточность.

Краткое описание изобретения

Согласно одному из аспектов в изобретении предложено соединение формулы I или формулы II:



I



II

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, фармацевтически приемлемая соль таутомера, их стереоизомер или их смесь,

где R¹ представляет собой незамещенный пиридил, пиридонил или N-оксид пиридина или представляет собой пиридил, пиридонил или N-оксид пиридина, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{1a};

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -C₂-C₆-алкенила, -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-OH, -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкил)-OH, -O-(C₁-C₆-пергалогеналкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, фенила, -C(=O)-(гетероциклила) или гетероциклильной группы, где гетероциклильная группа в C(=O)-(гетероциклиле) или гетероциклильной группе представляет собой 3-7-членное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R² выбран из -H или C₁-C₄-алкила или отсутствует в соединениях формулы II;

R³ выбран из незамещенного C₁-C₁₀-алкила, C₁-C₁₀-алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями R^{3a}, группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q, группы формулы -(CR^{3d}R^{3e})-Q, группы формулы -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q или группы формулы -(гетероциклил)-Q, где гетероциклил в (гетероциклил)-Q содержит от 5 до 7 членов в кольце, 1, 2 или 3 из которых представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O или S, и является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{3h};

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3b} и R^{3c} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3d} и R^{3e} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3f} и R^{3g} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3h} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂ или оксо;

Q представляет собой моноциклическую или бициклическую C₆-C₁₀-арильную группу, моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу, содержащую от 5 до 10 членов в кольце, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, C₃-C₈-циклоалкильную группу или 3-7-членную гетероциклическую группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа, циклоалкильная группа и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями R^Q ;

R^Q в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, -S(=O)₂ (C₁-C₆-алкила), фенила или гетероарильной группы, и гетероциклическая группа Q может быть замещена одним оксо-заместителем R^Q ;

R^4 выбран из моноциклической или бициклической C₆-C₁₀-арильной группы, моноциклической или бициклической гетероарильной группы, содержащей от 5 до 10 членов в кольце, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или моноциклической или бициклической гетероциклической группы, содержащей от 5 до 10 членов в кольце, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа или гетероциклическая группа являются незамещенными или замещены 1, 2 или 3 заместителями R^{4a} , и

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила) или -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, и гетероциклическая группа R^4 может быть дополнительно замещена одним оксо-заместителем.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси по меньшей мере один из приведенных ниже пунктов верен, если R^4 представляет собой незамещенное или замещенное фенильное кольцо и R^3 представляет собой группу формулы $-(CR^{3b}=CR^{3c})-Q$:

- R^4 замещен по меньшей мере одной -O-(C₁-C₆-алкильной) группой;
- Q не является оксадиазолом;
- R^{3b} не является -H;
- R^{3c} не является -H;
- R^1 не является 2-пиридилльной группой или
- R^4 замещен двумя или более -O-(C₁-C₆-алкильными) группами.

Разнообразные другие варианты реализации соединения формулы I или формулы II приведены в настоящем описании.

Также предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель и соединение или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, фармацевтически приемлемую соль таутомера, их стереоизомер или их смесь согласно любому из вариантов реализации.

В других вариантах реализации в изобретении предложен способ лечения сердечно-сосудистого состояния. Указанные способы, как правило, включают введение субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно любому из вариантов реализации или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации. В некоторых из указанных вариантов реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность. В некоторых из указанных вариантов реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность с пониженной фракцией выброса, при этом в других вариантах реализации указанное состояние представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Таким образом, в некоторых вариантах реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой хроническую сис-

толическую сердечную недостаточность или хроническую диастолическую сердечную недостаточность. В других вариантах реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой острую сердечную недостаточность, при этом в других вариантах реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертензию.

В других вариантах реализации в изобретении предложен способ улучшения сократительной способности сердца у субъекта. Указанные способы, как правило, включают введение субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно любому из вариантов реализации или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации.

В других вариантах реализации в изобретении предложен способ увеличения фракции выброса у субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого состояния. Указанные способы, как правило, включают введение субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно любому из вариантов реализации или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации. В указанных вариантах реализации фракция выброса увеличивается у субъекта после введения.

В других вариантах реализации в изобретении предложен способ лечения состояния у субъекта, при котором желательно активировать рецептор APJ. Указанные способы, как правило, включают введение субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно любому из вариантов реализации или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации. В некоторых из указанных вариантов реализации состояние представляет собой ожирение или диабет, при этом в других из указанных вариантов реализации состояние представляет собой диабетическую нефропатию или хроническую болезнь почек.

В других вариантах реализации в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, фармацевтически приемлемая соль таутомера, их стереоизомер или их смесь согласно любому из вариантов реализации или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации для применения для лечения сердечно-сосудистого состояния. В некоторых из указанных вариантов реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность. В некоторых из указанных вариантов реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность с пониженной фракцией выброса, при этом в других вариантах реализации указанное состояние представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Таким образом, в некоторых вариантах реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой хроническую систолическую сердечную недостаточность или хроническую диастолическую сердечную недостаточность. В других вариантах реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой острую сердечную недостаточность, при этом в других вариантах реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертензию.

В других вариантах реализации в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, фармацевтически приемлемая соль таутомера, их стереоизомер или их смесь согласно любому из вариантов реализации или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации для улучшения сократительной способности сердца у субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого состояния.

В других вариантах реализации в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, фармацевтически приемлемая соль таутомера, их стереоизомер или их смесь согласно любому из вариантов реализации или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации для увеличения фракции выброса у субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого состояния.

В других вариантах реализации в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, фармацевтически приемлемая соль таутомера, их стереоизомер или их смесь согласно любому из вариантов реализации или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации для лечения состояния у субъекта, при котором желательно активировать рецептор APJ. В некоторых из указанных вариантов реализации состояние представляет собой ожирение или диабет, при этом в некоторых других из указанных вариантов реализации состояние представляет собой диабетическую нефропатию.

Другие задачи, отличительные признаки и преимущества изобретения станут понятными специалистам в данной области техники после изучения последующего описания и формулы изобретения.

На фиг. 7 приведен график, на котором отмечены различные концентрации ангиотензина (AngII) при фиксированной концентрации Руг-апелина-13, добавляемого к устойчивой клеточной линии CHO с двойной экспрессией человеческого APJ-AT1R (ангиотензин 1 типа). Функцию накопления инозитола фосфата (IP1) измеряли по резонансному переносу энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) при 620 и 665 нм соответственно. Добавление Руг-апелина-13 индуцирует положительное взаимодействие AT1R при активации рецептором APJ.

На фиг. 8 приведен график, на котором отмечены различные концентрации ангиотензина (AngII) при фиксированной концентрации Руг-апелина-13, добавляемого к человеческому рецептору APJ, экспрессируемому в клеточной линии CHO. Функцию накопления инозитола фосфата (IP1) измеряли по резонансному переносу энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) при 620 и 665 нм соответственно. Положительное взаимодействие при введении Руг-апелина-13 не наблюдалось, если происходила только экспрессия человеческого рецептора APJ.

На фиг. 9 приведен график, на котором отмечены различные концентрации ангиотензина (AngII) при фиксированной концентрации Руг-апелина-13, добавляемого к человеческому рецептору AT1R, экспрессируемому в клеточной линии CHO. Функцию накопления инозитола фосфата (IP1) измеряли по резонансному переносу энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) при 620 и 665 нм, соответственно. Положительное взаимодействие при экспрессии только человеческого рецептора AT1R под действием Руг-апелина-13 в отсутствие экспрессии APJ не наблюдали.

Подробное описание изобретения

Следует понимать, что, если не указано иное, все числовые значения, выражающие количества ингредиентов, реакционные условия и т.д., при использовании в описании и формуле изобретения модифицированы во всех случаях термином "примерно". Соответственно, если не указано противоположное, числовые параметры, приведенные в последующем описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными и могут изменяться в зависимости от стандартного отклонения, присущего соответствующим процедурам их измерения.

Если при использовании в настоящем описании какая-либо переменная встречается более одного раза в химической формуле, то ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в любом другом случае. Если химическая структура и химическое название противоречат друг другу, то идентичность соединения следует определять по химической структуре. Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, таким образом, могут существовать в виде стереоизомеров, такие как изомеры двойных связей (т.е. геометрические изомеры), энантиомеры или диастереомеры. Соответственно, любые химические структуры, включенные в объем изображенного описания, в целом или частично, имеющие относительную конфигурацию, включают все возможные энантиомеры и стереоизомеры проиллюстрированных соединений, включая стереоизомерно чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереомерно чистую) и смесь энантиомеров и стереоизомеров. Смеси энантиомеров и стереоизомеров можно разделять на энантиомерные или стереоизомерные компоненты при помощи техник разделения или техник хирального синтеза, хорошо известных специалистам.

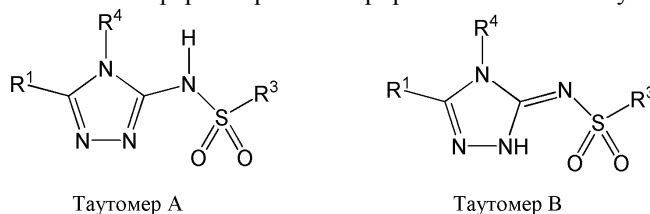
Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут содержать асимметрические атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; предполагается, что все рацематы, энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры и отдельные изомеры включены в объем изобретения. Кроме того, предполагается, что атропизомеры и их смеси, такие как изомеры, образующиеся в результате ограниченного вращения относительно двух ароматических или гетероароматических колец, связанных друг с другом, включены в объем изобретения. Например, если R⁴ представляет собой фенильную группу и замещен двумя группами, связанными с атомами С, расположенными по соседству с точкой присоединения к атому N триазола, то вращение фенила может быть ограничено. В некоторых случаях барьер вращения является достаточно высоким, что позволяет разделять и выделять различные атропизомеры.

При использовании в настоящем описании, если не указано иное, термин "стереоизомер" или "стереомерно чистый" означает один стереоизомер соединения, который по существу не содержит другие стереоизомеры указанного соединения. Например, стереомерно чистое соединение, содержащее один хиральный центр, по существу не содержит противоположный энантиомер соединения. Стереомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, по существу не содержит другие диастереомеры соединения. Типовое стереомерно чистое соединение содержит более чем примерно 80% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем примерно 20% по массе других стереоизомеров соединения, более предпочтительно более чем примерно 90% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем примерно 10% по массе других стереоизомеров соединения, еще более предпочтительно более чем примерно 95% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем примерно 5% по массе других стереоизомеров соединения и наиболее предпочтительно более чем примерно 97% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем примерно 3% по массе других стереоизомеров соединения. Если стереохимия структуры или фрагмента структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, то следует понимать, что структура или фрагмент структуры включает все стереоизомеры. Связь, изображенная волнистой линией, означает, что включены оба стереоизомера.

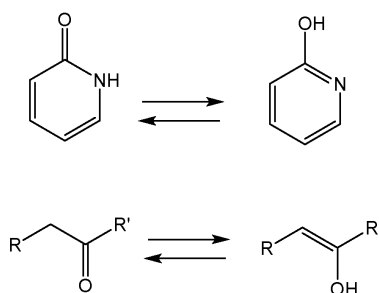
Различные соединения согласно настоящему изобретению содержат один или более хиральных центров и могут существовать в виде рацемических смесей энантиомеров, смесей диастереомеров или энантиомерно или оптически чистых соединений. В настоящее изобретение включено применение стереомерно чистых форм указанных соединений, а также применение смесей указанных форм. Например, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров конкретного соединения согласно настоящему изобретению, можно применять в способах и композициях согласно настоящему изобретению. Указанные изомеры можно получать при помощи асимметрического синтеза или разделять с использованием стандартных техник, таких как хиральные колонки или агенты хирального разделения. См., например, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al. (1997), *Tetrahedron*, 33:2725; Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962) и Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, ред., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Как известно специалистам в данной области техники, определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в одной или более таутомерных формах. Так как для представления одной таутомерной формы можно использовать только одну химическую структуру, следует понимать, что для удобства описания соединения данной структурной формулой включает таутомеры структуры, приведенной на структурной формуле.

Как отмечалось выше, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в нескольких таутомерных формах. Это утверждение особенно относится к соединениям формулы I, где R^2 представляет собой H. Указанные формы проиллюстрированы ниже как таутомер A и таутомер B:



Соединения согласно настоящему изобретению изображены при помощи структуры и обозначены как соединения в форме "таутомера A". Тем не менее, в частности, подразумевается и известно, что соединения существуют в форме "таутомера B", и, таким образом, соединения в форме "таутомера B" явным образом рассматривают как часть изобретения. По указанной причине формула изобретения относится к соединениям формулы I и формулы II. В зависимости от соединения некоторые соединения могут существовать, главным образом, в одной форме по сравнению с другой. Кроме того, в зависимости от соединения и энергии, требуемой для превращения одного таутомера в другой, некоторые соединения могут существовать в виде смесей при КТ, тогда как другие можно выделять в одной таутомерной форме или в другой. Примерами других таутомеров, связанных с соединениями согласно настоящему изобретению, являются соединения с пиридиновой группой (пиридирил), для которых таутомером является гидроксипиридин, и соединения с кетонной группой, имеющие енольный таутомер. Примеры указанных таутомеров показаны ниже.



Соединения согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, соединения формулы I и все фармацевтически приемлемые формы. Фармацевтически приемлемые формы соединений, приведенных в настоящем описании, включают фармацевтически приемлемые соли, сольваты, кристаллические формы (включая полиморфы и клатраты), хелаты, нековалентные комплексы, пролекарства и их смеси. В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящей заявке, имеют форму фармацевтически приемлемых солей. При использовании в настоящем описании термин "соединение" включает не только соединение как таковое, но также его фармацевтически приемлемую соль, сольват, хелат, нековалентный комплекс, пролекарство и смеси любой из приведенных выше форм. В некоторых вариантах реализации термин "соединение" включает соединение как таковое, его фармацевтически приемлемые соли, таутомеры соединения, фармацевтически приемлемые соли таутомеров и сложноэфирные пролекарства, такие как сложные (C_1 - C_4) алкильные эфиры. В других вариантах реализации термин "соединение" включает соединение как таковое, его фармацевтически приемлемые соли, таутомеры соединения, фармацевтически приемлемые соли таутомеров.

Термин "сольват" относится к соединению, образованному в результате взаимодействия растворителя и соединения. Подходящие сольваты представляют собой фармацевтически приемлемые сольваты, такие как гидраты, включая моногидраты и гемигидраты.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут содержать изотопы одного или более атомов, составляющих указанные соединения, в неприродных пропорциях. Например, соединения могут содержать радиоактивные метки радиоактивных изотопов, таких как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Радиомеченные соединения подходят в качестве терапевтических или профилактических агентов, реагентов для исследований, например реагентов для анализа, и диагностических агентов, например агентов для визуализации *in vivo*. Предполагается, что все изотопные формы соединений согласно настоящему изобретению, которые могут быть радиоактивными или нерадиоактивными, включены в объем изобретения. Например, если указано или показано, что переменная представляет собой Н, это означает, что переменная также может представлять собой дейтерий (D) или тритий (T).

"Алкил" относится к насыщенной разветвленной или линейной одновалентной углеводородной группе, полученной в результате удаления одного атома водорода от одного атома углерода в исходном алкане. Типовые алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропилы, такие как пропан-1-ил и пропан-2-ил, бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метилпропан-1-ил, 2-метилпропан-2-ил, трет-бутил и т.д. В определенных вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 20 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкильные группы включают от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода, при этом в других вариантах реализации алкильные группы включают от 1 до 4 атомов углерода. В других вариантах реализации алкильная группа включает 1 или 2 атома углерода. Разветвленные алкильные группы включают по меньшей мере 3 атома углерода и, как правило, включают от 3 до 7 или в некоторых вариантах реализации от 3 до 6 атомов углерода. Алкильная группа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, может быть описана как (C₁-C₆)алкильная группа, и алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, может быть описана как (C₁-C₄)алкил. Указанную номенклатуру также можно использовать для алкильных групп, содержащих различное количество атомов углерода. Термин "алкил" также можно использовать, если алкильная группа представляет собой заместитель, который является дополнительно замещенным, и в указанном случае связь между вторым атомом водорода и атомом С в алкильном заместителе заменена на связь с другим атомом, включая, но не ограничиваясь ими, атом галогена или О, N или S. Например, группу -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН следует рассматривать как группу, где атом -О связан с C₁-C₆-алкильной группой, и один из атомов Н, связанных с атомом С в C₁-C₆-алкильной группе, заменен на связь с атомом О в группе -ОН. В качестве другого примера группу -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкил) следует рассматривать как группу, где атом -О связан с первой C₁-C₆-алкильной группой и один из атомов Н, связанных с атомом С в первой C₁-C₆-алкильной группе, заменен на связь со вторым атомом О, связанным со второй C₁-C₆-алкильной группой.

"Алкенил" относится к ненасыщенной разветвленной или линейной углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, полученной в результате удаления одного атома водорода от одного атома углерода в исходном алкене. Группа может иметь Z- или E-конфигурацию (цис- или транс-) относительно двойной(ых) связи(ей). Типовые алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, этенил; пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил) и проп-2-ен-2-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил и бута-1,3-диен-2-ил и т.д. В определенных вариантах реализации алкенильная группа содержит от 2 до 20 атомов углерода и в других вариантах реализации содержит от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильная группа, содержащая от 2 до 6 атомов углерода, может быть описана как (C₂-C₆)алкенильная группа.

"Алкинил" относится к ненасыщенному разветвленному или линейному углеводороду, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, полученную в результате удаления одного атома водорода от одного атома углерода в исходном алкине. Типовые алкинильные группы включают, но не ограничиваются ими, этинил; пропинил; бутинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 2-гексинил, 3-гексинил и т.д. В определенных вариантах реализации алкинильная группа содержит от 2 до 20 атомов углерода и в других вариантах реализации содержит от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильная группа, содержащая от 2 до 6 атомов углерода, может быть описана как (C₂-C₆)алкинильная группа.

"Алкокси" относится к радикалу -OR, где R представляет собой алкильную группу, такую как определено в настоящем описании. Типовые примеры включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, буюкси, циклогексилокси и т.д. Типовые алкоксигруппы включают от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода в группе R. Алкоксигруппы, включающие от 1 до 6 атомов углерода, могут быть обозначены как -O-(C₁-C₆)алкил или -O-(C₁-C₆-алкильные) группы. В некоторых вариантах реализации алкоксигруппа может включать от 1 до 4 атомов углерода и может быть обозначена как -O-(C₁-C₄)алкил или -O-(C₁-C₄-алкильные) группы.

"Арил" относится к одновалентной ароматической углеводородной группе, полученной в результате удаления одного атома водорода от одного атома углерода в исходной ароматической системе колец. Арил включает моноциклические карбоциклические ароматические кольца, например бензол. Арил так-

же включает бициклические карбоциклические ароматические системы колец, где каждое из колец является ароматическим, например нафталин. Арильные группы, таким образом, могут включать конденсированные системы колец, где каждое кольцо представляет собой карбоциклическое ароматическое кольцо. В определенных вариантах реализации арильная группа включает от 6 до 10 атомов углерода. Указанные группы могут быть описаны как C_6 - C_{10} -арильные группы. Арил, тем не менее, не включает или не перекрывается каким-либо образом с гетероарилом, который отдельно определен ниже. Таким образом, если одно или более карбоциклических ароматических колец конденсированы с ароматическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, то полученная система колец представляет собой гетероарильную группу, но не арильную группу, такую как определено в настоящем описании.

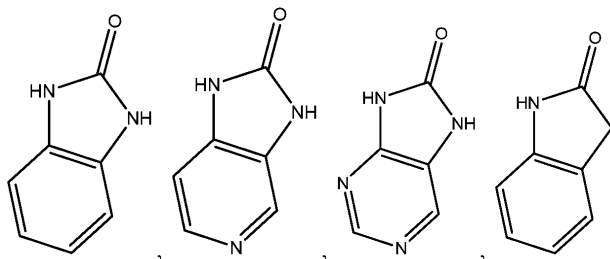
"Карбонил" относится к радикалу $-C(O)$ или группе $-C(=O)$.

"Карбокси" относится к радикалу $-C(O)OH$.

"Циано" относится к радикалу $-CN$.

"Циклоалкил" относится к насыщенной циклической алкильной группе, полученной в результате удаления одного атома водорода от одного атома углерода в исходном циклоалкане. Типовые циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из циклопропана, циклобутана, циклопентана, циклогексана, циклогептана, циклооктана и т.д. Циклоалкильные группы могут быть описаны по числу атомов углерода в кольце. Например, циклоалкильная группа, содержащая от 3 до 7 членов в кольце, может быть описана как (C_3-C_7) циклоалкил, и циклоалкильная группа, содержащая от 4 до 7 членов в кольце, может быть описана как (C_4-C_7) циклоалкил. В определенных вариантах реализации циклоалкильная группа может представлять собой (C_3-C_{10}) циклоалкил, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_3-C_6) циклоалкил или (C_4-C_7) циклоалкильную группу, и указанные группы могут быть описаны как C_3 - C_{10} -циклоалкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_7 -циклоалкильные группы с использованием альтернативных обозначений.

"Гетероциклил" относится к циклической группе, включающей по меньшей мере одно насыщенное или ненасыщенное, но не ароматическое, циклическое кольцо. Гетероциклильные группы включают по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца. Типовые гетероатомы включают O, S и N и выбраны независимо. Гетероциклильные группы включают моноциклические системы колец и бициклические системы колец. Бициклические гетероциклильные группы включают по меньшей мере одно неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца, которое может быть конденсировано с циклоалкильным кольцом или может быть конденсировано с ароматическим кольцом, где ароматическое кольцо может быть карбоциклическим или может включать один или более гетероатомов. Место присоединения бициклической гетероциклильной группы может быть расположено при неароматическом циклическом кольце, которое включает по меньшей мере один гетероатом, или при другом кольце гетероциклильной группы. Например, гетероциклильная группа, полученная в результате удаления атома водорода в одном из 9-членных гетероциклических соединений, показанных ниже, может быть присоединена к остальной молекуле через 5-членное кольцо или 6-членное кольцо.



В некоторых вариантах реализации гетероциклильная группа включает от 5 до 10 членов в кольце, среди которых 1, 2, 3 или 4 или 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S или N. В других вариантах реализации гетероциклильная группа включает от 3 до 7 членов в кольце, среди которых 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S или N. В указанных 3-7-членных гетероциклильных группах только 1 из атомов в кольце представляет собой гетероатом, если кольцо включает только 3 члена, и если кольцо включает 4 члена, то оно включает 1 или 2 гетероатомов. В некоторых вариантах реализации гетероциклильная группа включает 3 или 4 члена в кольце, среди которых 1 представляет собой гетероатом, выбранный из O, S или N. В других вариантах реализации гетероциклильная группа включает от 5 до 7 членов в кольце, среди которых 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S или N. Типовые гетероциклильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из эпосидов, азиридина, азетидина, имидазолидина, морфолина, пиперазина, пиперидина, гексагидропиримидина, 1,4,5,6-тетрагидропиримидина, пирозолидина, пирролидина, хинуклидина, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, бензимидазолон, пиридинона и т.д. Замещенный гетероциклил также включает системы колец, замещенные одним или более оксо ($=O$) или оксидными ($-O^-$) заместителями, такие как N-оксид пиперидинила, N-оксид морфолинила, 1-оксо-1-тиоморфолинил, пиридинонил, бензимидазолонил, бензо[d]оксазол-2(3H)-онил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-онил, индолинонил, 1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2(3H)-онил, 7H-пурин-

8(9H)-онил, имидазолидин-2-онил, 1H-имидазол-2(3H)-онил, 1,1-диоксо-1-тиоморфолинил и т.д.

"Заболевание" относится к любому заболеванию, нарушению, состоянию, симптому или показанию.

"Галоген-" или "галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

"Галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен на галоген. Таким образом, термин "галогеналкил" включает моногалогеналкил (алкил, замещенный одним атомом галогена) и полигалогеналкил (алкил, замещенный двумя или более атомами галогенов). Типовые "галогеналкильные" группы включают диформетил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил и т.д. Термин "пергалогеналкил" обозначает, если не указано иное, алкильную группу, в которой каждый из атомов водорода заменен на атом галогена. Например, термин "пергалогеналкил" включает, но не ограничивается ими, трифторметил, пентахлорэтил, 1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлорэтил и т.д.

"Гетероарил" относится к одновалентной гетероароматической группе, полученной в результате удаления одного атома водорода от одного атома в исходной гетероароматической системе колец. Гетероарильные группы, как правило, включают 5-14-членные, но чаще включают 5-10-членные ароматические моноциклические, бициклические и трициклические кольца, содержащие один или более, например 1, 2, 3 или 4 или в определенных вариантах реализации 1, 2 или 3, гетероатомов, выбранных из O, S или N, где оставшиеся атомы в кольце представляют собой углерод. В моноциклических гетероарильных группах единственное кольцо является ароматическим и включает по меньшей мере один гетероатом. В некоторых вариантах реализации моноциклическая гетероарильная группа может включать 5 или 6 членов в кольце и может включать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, 1, 2 или 3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома или 1 гетероатом, где гетероатом(ы) независимо выбран(ы) из O, S или N. В бициклических ароматических кольцах оба кольца являются ароматическими. В бициклических гетероарильных группах по меньшей мере одно из колец должно содержать гетероатом, но оба кольца не обязательно должны содержать гетероатом, хотя это и допускается. Например, термин "гетероарил" включает 5-7-членное гетероароматическое кольцо, конденсированное с карбоциклическим ароматическим кольцом или конденсированное с другим гетероароматическим кольцом. В трициклических ароматических кольцах все три кольца являются ароматическими, и по меньшей мере одно из колец включает по меньшей мере один гетероатом. В случае конденсированных бициклических и трициклических гетероарильных систем колец, где только одно из колец содержит один или более гетероатомов, место присоединения может располагаться при кольце, включающем по меньшей мере один гетероатом, или при карбоциклическом кольце. Если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы не расположены по соседству друг с другом. В определенных вариантах реализации общее число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В определенных вариантах реализации общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Гетероарил не включает или не перекрывается с арилом, таким как определено выше. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из акридина, карбазола, циннолина, фурана, имидазола, индазола, индола, индолизина, изобензофурана, изохромена, изоиндола, изохинолина, изотиазола, 2H-бензо[d][1,2,3]триазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, пиримидина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пиразина, пиразола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиюфена, триазола и т.д. В определенных вариантах реализации гетероарильная группа может представлять собой 5-20-членный гетероарил, такой как, например, 5-14-членный или 5-10-членный гетероарил. В определенных вариантах реализации гетероарильные группы могут представлять собой группы, полученные из тиюфена, пиррола, бензотиюфена, 2H-бензо[d][1,2,3]триазола, бензофурана, индола, пиридина, хинолина, имидазола, бензимидазола, оксазола, тетразола и пиразина.

"Фармацевтически приемлемый" относится к общепринятому для применения у животных и более конкретно у человека.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Указанные соли включают (1) соли присоединения кислоты, полученные из неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.д.; или полученные из органических кислот, таких как уксусная кислота, пропановая кислота, гексановая кислота, цикlopentanпропановая кислота, гликолевая кислота, виноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфокислота и т.д.; или (2) соли, полученные при замене кислотного протона, содержащегося в исходном соединении на ион металла, например ион щелочного металла, ион щелочно-земельного металла или ион алюминия; или координации с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин и т.д.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество", "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемый адъювант" относятся соответственно к вспомогательному веществу, носителю или адъюванту, совместно с которыми вводят по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению. "Фармацевтически приемлемый наполнитель" относится к любому разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу или носителю, совместно с которым вводят по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению.

"Стереизомер" относится к изомеру, который отличается расположением составляющих его атомов в пространстве. Стереизомеры, которые являются зеркальными отражениями друг друга и имеют оптическую активность, называют "энантиомерами", и стереизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга и являются оптически активными, называют "диастереомерами".

"Субъект" включает млекопитающих и человека. Термины "человек" и "субъект" используют в настоящем описании взаимозаменяемо.

"Терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, которое после введения субъекту для лечения заболевания или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения является достаточным для осуществления указанного лечения заболевания, нарушения или симптома. "Терапевтически эффективное количество" может быть различным в зависимости от соединения, заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, тяжести заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, возраста субъекта, подвергающегося лечению, и/или массы субъекта, подвергающегося лечению. Соответствующее количество для данного случая может быть очевидно специалистам в данной области техники или может быть определено путем обычного экспериментального исследования.

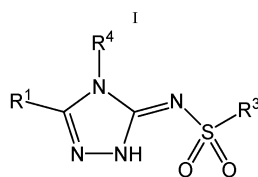
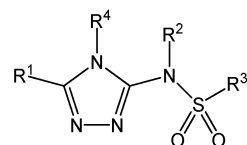
"Лечение" или "способ лечения" какого-либо заболевания или нарушения относится к прекращению или ослаблению заболевания, нарушения или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения, к снижению риска получения заболевания, нарушения или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения, к подавлению развития заболевания, нарушения или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения или к снижению риска развития заболевания или нарушения или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения. "Лечение" или "способ лечения" также относится к подавлению заболевания или нарушения, которое может быть физическим (например, представляет собой стабилизацию выраженного симптома), физиологическим (например, представляет собой стабилизацию физического параметра) или включает оба указанных варианта, или к подавлению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть не выражен у субъекта. Кроме того, "лечение" или "способ лечения" относится к отсрочке появления заболевания или нарушения или, по меньшей мере, их симптомов у субъекта, который может быть подвержен воздействию заболевания или нарушения или быть предрасположен к нему, даже если указанный субъект не ощущает симптомы заболевания или нарушения, или они у него еще не обнаружены.

Обратимся более подробно к вариантам реализации настоящего изобретения. Несмотря на то что далее приведено описание определенных вариантов реализации, следует понимать, что варианты реализации настоящего изобретения не ограничены указанными описанными вариантами реализации. Напротив, предполагается, что описание вариантов реализации настоящего изобретения охватывает альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в рамки сущности и объема вариантов реализации настоящего изобретения, определенного в прилагаемой формуле изобретения.

Варианты реализации

Варианты реализации, перечисленные ниже, приведены в пронумерованной форме для удобства и простоты и ясности описания в случае отсылки к нескольким вариантам реализации.

1. В первом варианте реализации в изобретении предложено соединение формулы I или формулы II:



или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, фармацевтически приемлемая соль таутомера, их стереоизомер или их смесь,

где R^1 представляет собой незамещенный пиридил, пиридонил или N-оксид пиридина или представляет собой пиридил, пиридонил или N-оксид пиридина, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{1a} ;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -C₂-C₆-алкенила, -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-OH, -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкил)-OH, -O-(C₁-C₆-пергалогеналкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, фенила, -C(=O)-(гетероциклила) или гетероциклильной группы, где гетероциклильная группа в C(=O)-(гетероциклиле) или гетероциклильной группе представляет собой 3-7-членное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R^2 выбран из -H или C₁-C₄-алкила или отсутствует в соединениях формулы II;

R^3 выбран из незамещенного C₁-C₁₀-алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями R^{3a} , группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q, группы формулы -(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q, группы формулы -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q или группы формулы -(гетероциклил)-Q, где гетероциклил в (гетероциклил)-Q содержит от 5 до 7 членов в кольце, среди которых 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O или S, и является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{3h} ;

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3b} и R^{3c} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3d} и R^{3e} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3f} и R^{3g} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3h} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂ или оксо;

Q представляет собой моноциклическую или бициклическую C₆-C₁₀-арильную группу, моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу, содержащую от 5 до 10 членов в кольце, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, C₃-C₈-циклоалкильную группу или 3-7-членную гетероциклильную группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа, циклоалкильная группа и гетероциклильная группа являются незамещенными или замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями R^Q ;

R^Q в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, -S(=O)₂-(C₁-C₆-алкила), фенила или гетероарильной группы и гетероциклильная группа Q может быть замещена одним оксо-заместителем R^Q ;

R^4 выбран из моноциклической или бициклической C₆-C₁₀-арильной группы, моноциклической или бициклической гетероарильной группы, содержащей от 5 до 10 членов в кольце, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или моноциклической или бициклической гетероциклильной группы, содержащей от 5 до 10 членов в кольце, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа или гетероциклильная группа являются незамещенными или замещены 1, 2 или 3 заместителями R^{4a} ;

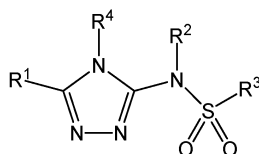
R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила) или -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, гетероциклильная группа R^4 может быть дополнительно замещена одним оксо-заместителем; и

кроме того, если R^4 представляет собой незамещенное или замещенное фенильное кольцо и R^3 представляет собой группу формулы (CR^{3b}=CR^{3c})-Q, то верен по меньшей мере один из следующих пунктов:

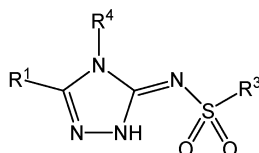
- R^4 замещен по меньшей мере одной -O-(C₁-C₆-алкильной) группой;
- Q не является оксадиазолом;

- с) R^{3b} не является -H;
 d) R^{3c} не является -H;
 e) R^1 не является 2-пиридильной группой или
 f) R^4 замещен двумя или более -O-(C₁-C₆-алкильными) группами.

1. В альтернативном первом варианте реализации в изобретении предложено соединение формулы I или формулы II:



I



II

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, фармацевтически приемлемая соль таутомера, их стереоизомер или их смесь,

где R^1 представляет собой незамещенный пиридил, пиридонил или N-оксид пиридина или представляет собой пиридил, пиридонил или N-оксид пиридина, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{1a} ;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -C₁-C₆-алкил-ОН, -C₁-C₆-галогеналкил-ОН, -C₁-C₆-пергалогеналкил-ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -C₂-C₆-алкенила, -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-пергалогеналкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)ОН, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, фенила, -C(=O)-(гетероциклила), C₃-C₆-циклоалкильной группы или гетероциклильной группы, где гетероциклильная группа в C(=O)-(гетероциклиле) или гетероциклильной группе представляет собой 3-7-членное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R^2 выбран из -H или C₁-C₄-алкила или отсутствует в соединениях формулы II;

R^3 выбран из незамещенного C₁-C₁₀-алкила, C₁-C₁₀-алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями R^{3a} , группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q, группы формулы -(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q, группы формулы -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q или группы формулы -(гетероциклил)-Q, где гетероциклил в (гетероциклил)-Q содержит от 5 до 7 членов в кольце, среди которых 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O или S, и является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{3h} ;

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3b} и R^{3c} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3d} и R^{3e} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3f} и R^{3g} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, C₃-C₆-циклоалкильной группы или 3-7-членной гетероциклильной группы, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где C₃-C₆-циклоалкильная группа или 3-7-членная гетероциклильная группа R^{3f} или R^{3g} может быть незамещенной или замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂ или оксо;

R^{3h} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂ или оксо;

Q представляет собой моноциклическую или бициклическую C₆-C₁₀-арильную группу, моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу, содержащую от 5 до 10 членов в кольце, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, C₃-C₈-циклоалкильную группу или 3-7-членную гетероциклическую группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа, циклоалкильная группа и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями R^Q;

R^Q в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, -S(=O)₂-(C₁-C₆-алкила), фенила или гетероарильной группы, содержащей от 5 до 10 членов в кольце, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, C₃-C₈-циклоалкильной группы или 3-7-членной гетероциклической группы, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, и гетероциклическая группа Q и циклоалкильная группа Q могут быть замещены одним оксо-заместителем R^Q, и циклоалкильная группа R^Q и гетероциклическая группа R^Q могут быть незамещенными или замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила) или -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂;

R⁴ выбран из моноциклической или бициклической C₆-C₁₀-арильной группы, моноциклической или бициклической гетероарильной группы, содержащей от 5 до 10 членов в кольце, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или моноциклической или бициклической гетероциклической группы, содержащей от 5 до 10 членов в кольце, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа или гетероциклическая группа являются незамещенными или замещены 1, 2 или 3 заместителями R^{4a};

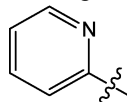
R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила) или -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂ и гетероциклическая группа R⁴ может быть дополнительно замещена одним оксо-заместителем; и

кроме того, если R⁴ представляет собой незамещенное или замещенное фенильное кольцо и R³ представляет собой группу формулы (CR^{3b}=CR^{3c})-Q, то верен по меньшей мере один из следующих пунктов:

- R⁴ замещен по меньшей мере одной -O-(C₁-C₆-алкильной) группой;
- Q не является оксадиазолом;
- R^{3b} не является -H;
- R^{3c} не является -H;
- R¹ не является 2-пиридильной группой или
- R⁴ замещен двумя или более -O-(C₁-C₆-алкильными) группами.

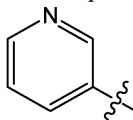
2. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R¹ представляет собой незамещенный пиридил или пиридил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{1a}.

3. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R¹ представляет собой пиридил, имеющий формулу



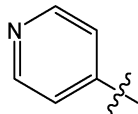
причем пиридил является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями R^{1a}, символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

4. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R¹ представляет собой пиридил, имеющий формулу



причем пиридил является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями R^{1a} , символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

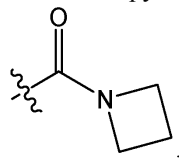
5. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^1 представляет собой пиридил, имеющий формулу



причем пиридил является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями R^{1a} , символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

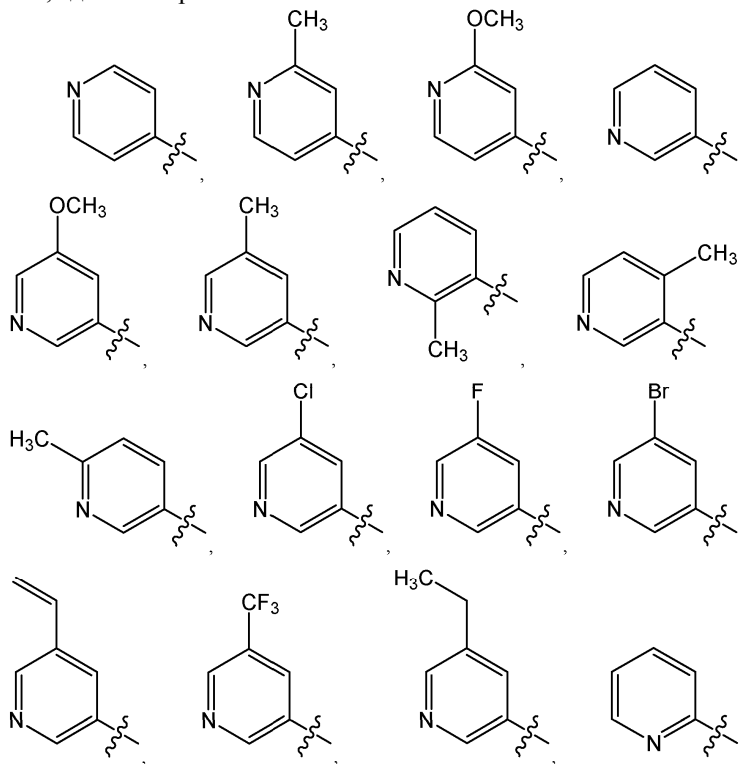
6. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^1 представляет собой незамещенный пиридил.

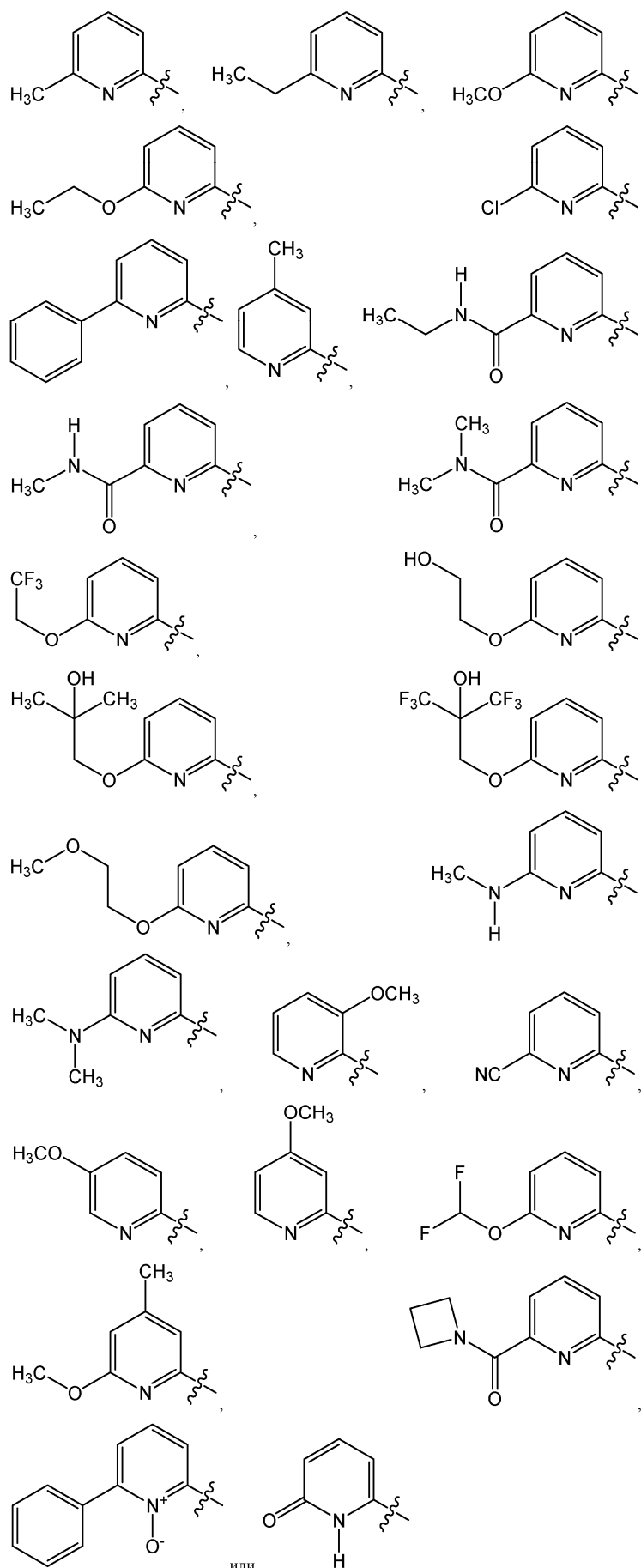
7. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^{1a} в каждом случае независимо выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH(CH_2CH_3)$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2C(CF_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, фенила или группы формулы



причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

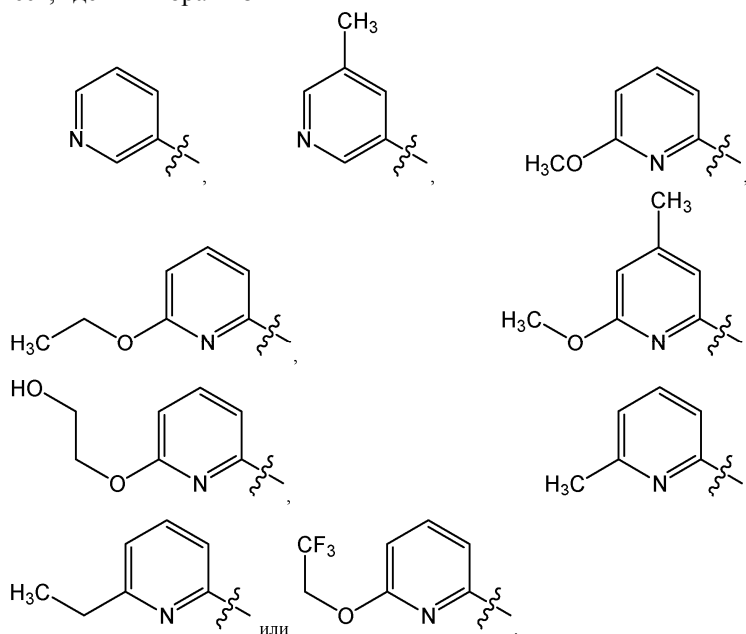
8. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^1 выбран из





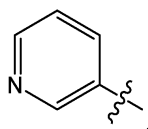
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

9. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R¹ выбран из



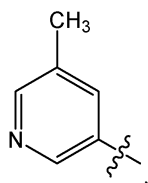
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

10. Соединение согласно варианту реализации 9 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R¹ выбран из



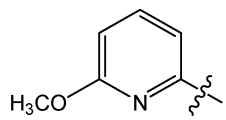
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

11. Соединение согласно варианту реализации 9 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R¹ выбран из



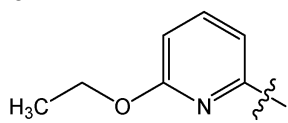
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

12. Соединение согласно варианту реализации 9 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R¹ выбран из



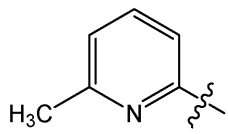
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

13. Соединение согласно варианту реализации 9 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R¹ выбран из



причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

14. Соединение согласно варианту реализации 9 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^1 выбран из



причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

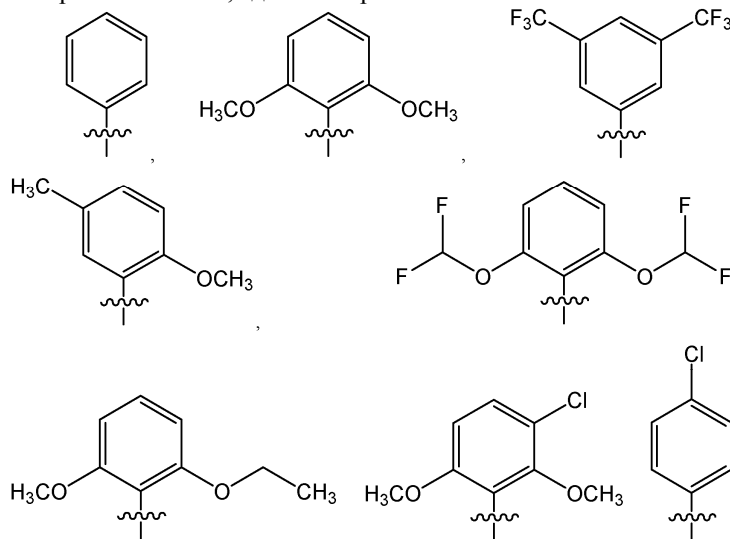
15. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^2 выбран из -H или -CH₃.

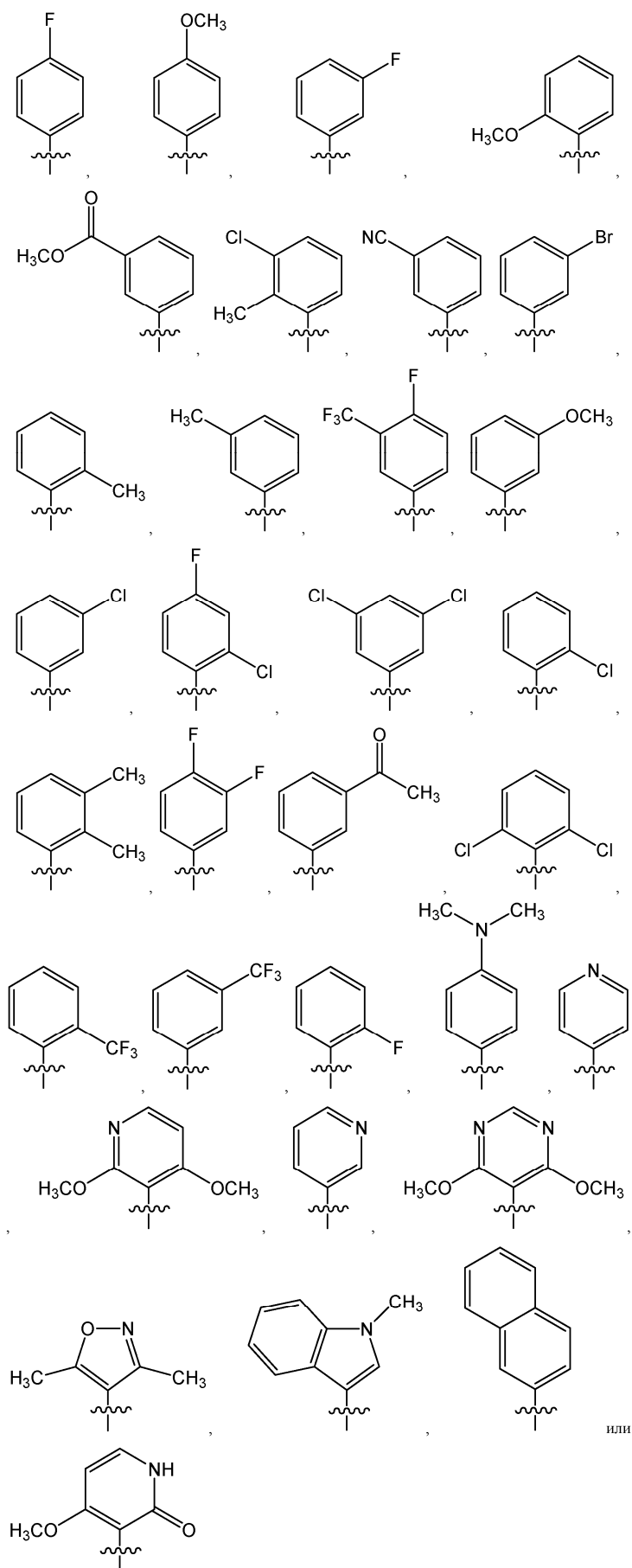
16. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^2 представляет собой -H.

17. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^4 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, изоксазолил, индолил, нафтил или пиридинил, любой из которых может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{4a} .

18. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CH₃, -F, -Cl, -Br, -CN, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OCH₂CH₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)CH₃ или -N(CH₃)₂.

19. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^4 выбран из



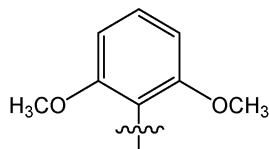


причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

20. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^4 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{4a} .

21. Соединение согласно варианту реализации 20 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где заместители R^{4a} представляют собой $-O-(C_1-C_2\text{-алкильные})$ группы.

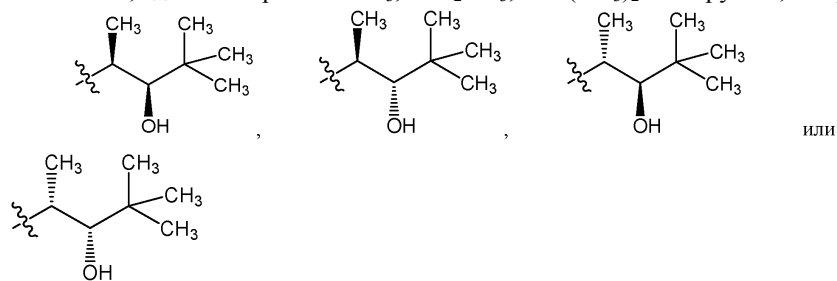
22. Соединение согласно варианту реализации 21 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^4 представляет собой



причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

23. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 представляет собой незамещенный C_1-C_8 -алкил или C_1-C_8 -алкил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{3a} .

24. Соединение согласно варианту реализации 23 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или группы, выбранной из



причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

25. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^{3a} представляет собой $-OH$.

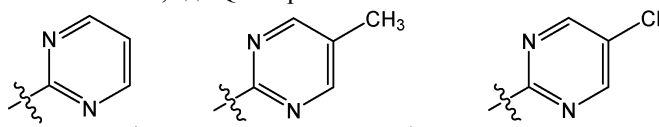
26. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 выбран из группы формулы $-(CR^{3b}R^{3c})-Q$, группы формулы $-NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q$, группы формулы $-(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q$, группы формулы $-(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q$, группы формулы $-(CR^{3b}=CR^{3c})-Q$ или группы формулы $-(\text{гетероцикл})-Q$, причем Q содержит от 5 до 7 членов в кольце, среди которых 1, 2 или 3 гетероатома выбраны из N, O или S, и является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{3h} .

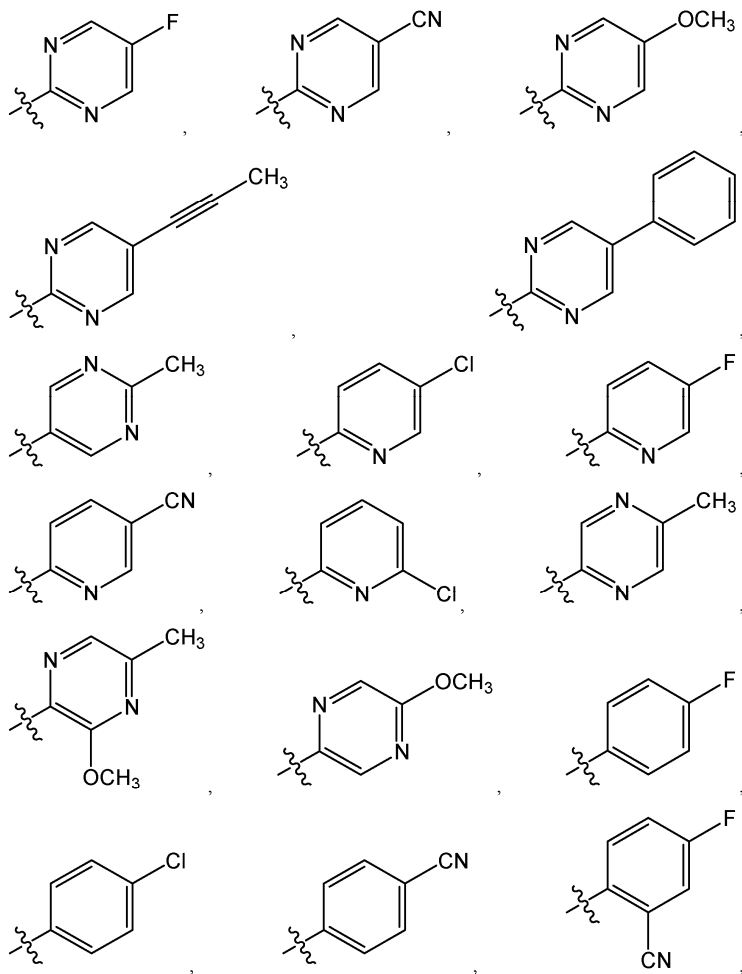
27. Соединение согласно варианту реализации 26 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q выбран из пиримидинила, пиридила, изоксазолила, тиазолила, имидазолила, фенила, тетрагидропиримидинола, циклопропила, циклобутила, циклогексила, морфолинила, пирролидинила, пиразинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, пиразолила или оксетанила, любой из которых может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями R^Q .

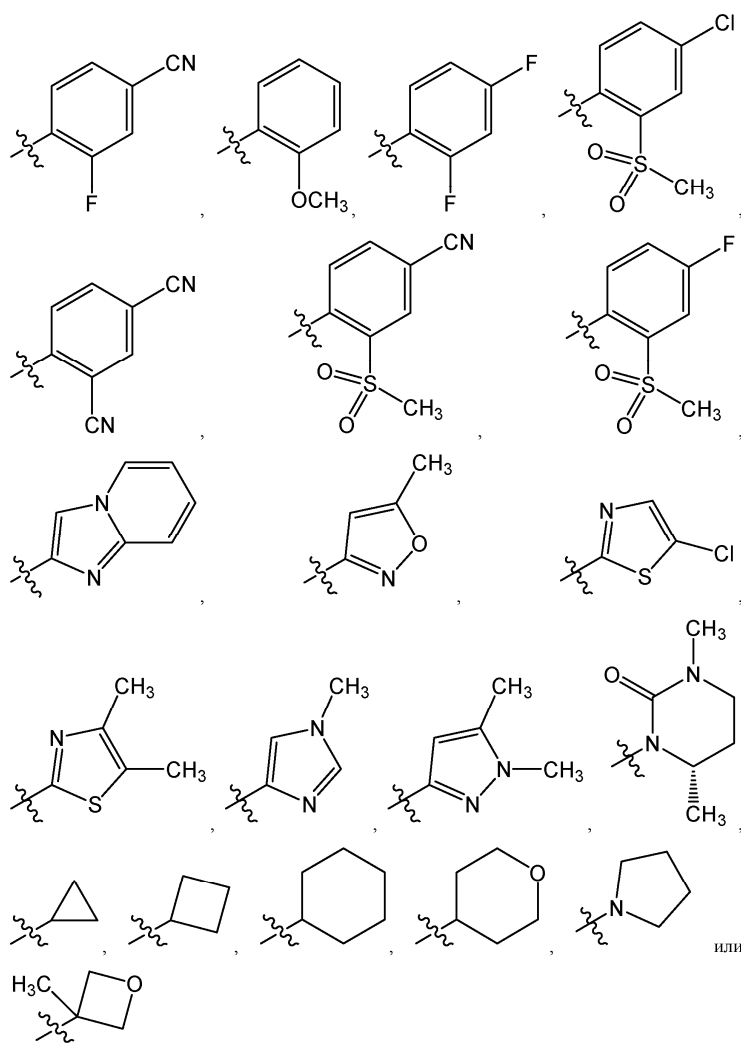
28. Соединение согласно варианту реализации 26 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q представляет собой моноциклическую гетероарильную группу, содержащую 5 или 6 членов в кольце, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S, и Q является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями R^Q .

29. Соединение согласно варианту реализации 28 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q представляет собой пиримидинильную или пиридинильную группу и Q является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями R^Q .

30. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q выбран из

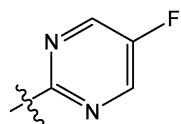






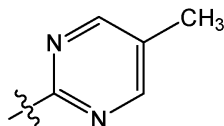
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

31. Соединение согласно варианту реализации 30 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q представляет собой



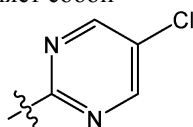
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

32. Соединение согласно варианту реализации 30 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q представляет собой



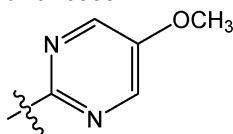
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

33. Соединение согласно варианту реализации 30 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q представляет собой



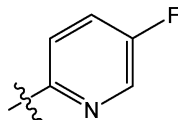
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

34. Соединение согласно варианту реализации 30 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q представляет собой



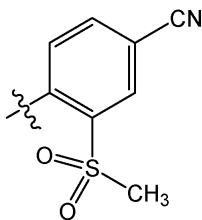
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

35. Соединение согласно варианту реализации 30 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q представляет собой



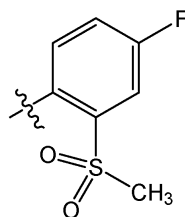
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

36. Соединение согласно варианту реализации 30 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q представляет собой



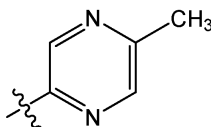
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

37. Соединение согласно варианту реализации 30 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q представляет собой



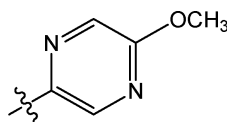
причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

38. Соединение согласно варианту реализации 30 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q представляет собой



причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

39. Соединение согласно варианту реализации 30 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где Q представляет собой



причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

40. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или 26-39 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 представляет собой группу формулы $-(CR^{3b}R^{3c})-Q$.

41. Соединение согласно варианту реализации 40 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где один из R^{3b} и R^{3c} представляет собой -H и другой представляет собой -H

или $-\text{CH}_3$.

42. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или 26-39 или их фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 представляет собой группу формулы $-\text{NH}-(\text{CR}^{3b}\text{R}^{3c})-\text{Q}$.

43. Соединение согласно варианту реализации 42 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где один из R^{3b} и R^{3c} представляет собой $-\text{H}$ и другой представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$.

44. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или 26-39 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 представляет собой группу формулы $(\text{CR}^{3b}\text{R}^{3c})-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}$.

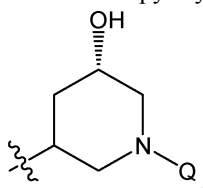
45. Соединение согласно варианту реализации 44 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где один из R^{3b} и R^{3c} представляет собой $-\text{H}$ и другой представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$.

46. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или 26-39 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 представляет собой группу формулы $-(\text{CR}^{3b}=\text{CR}^{3c})-\text{Q}$.

47. Соединение согласно варианту реализации 46 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^{3b} и R^{3c} независимо выбраны из $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$.

48. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или 26-39 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 представляет собой группу формулы $-(\text{гетероцикл})-\text{Q}$, причем гетероцикл в $-(\text{гетероцикл})-\text{Q}$ содержит от 5 до 7 членов в кольце, среди которых 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O или S, и является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{3h} .

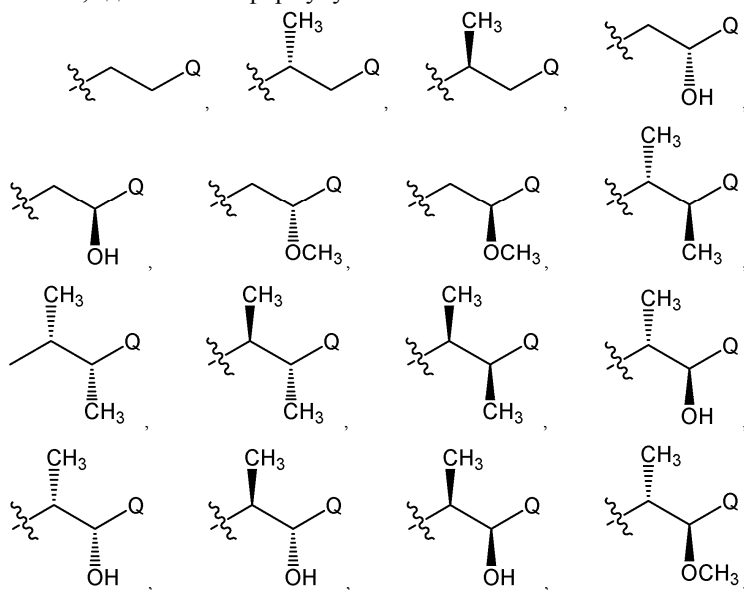
49. Соединение согласно варианту реализации 48 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 представляет собой группу формулы

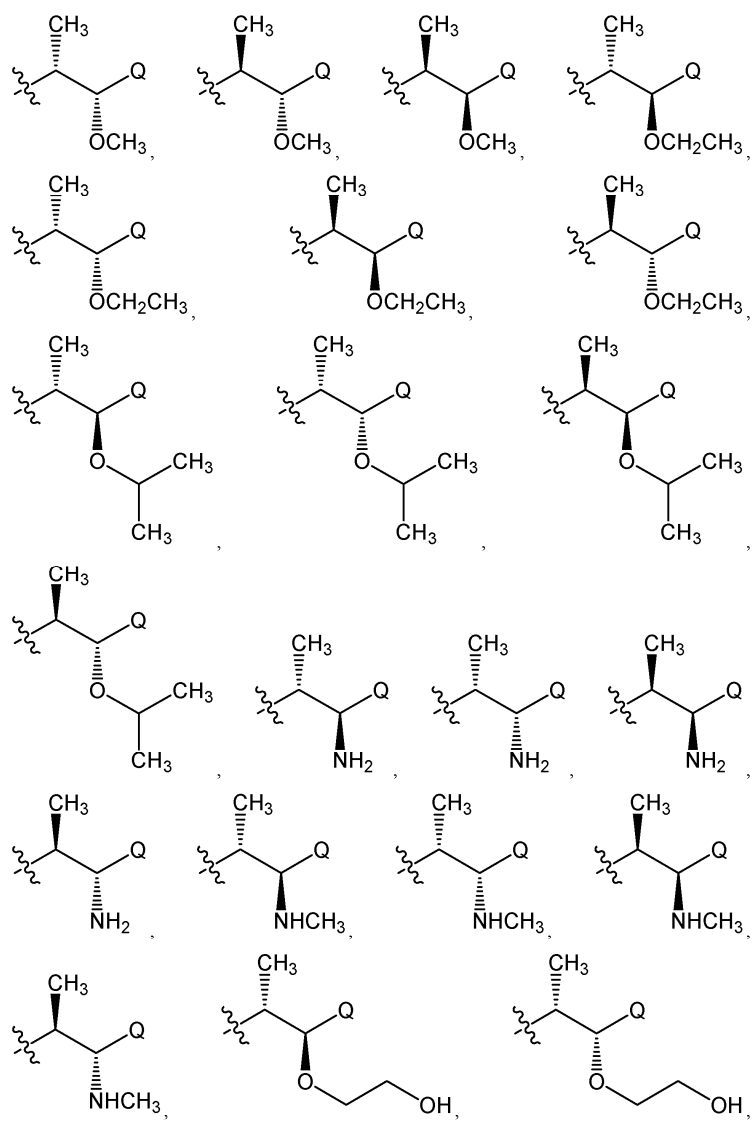


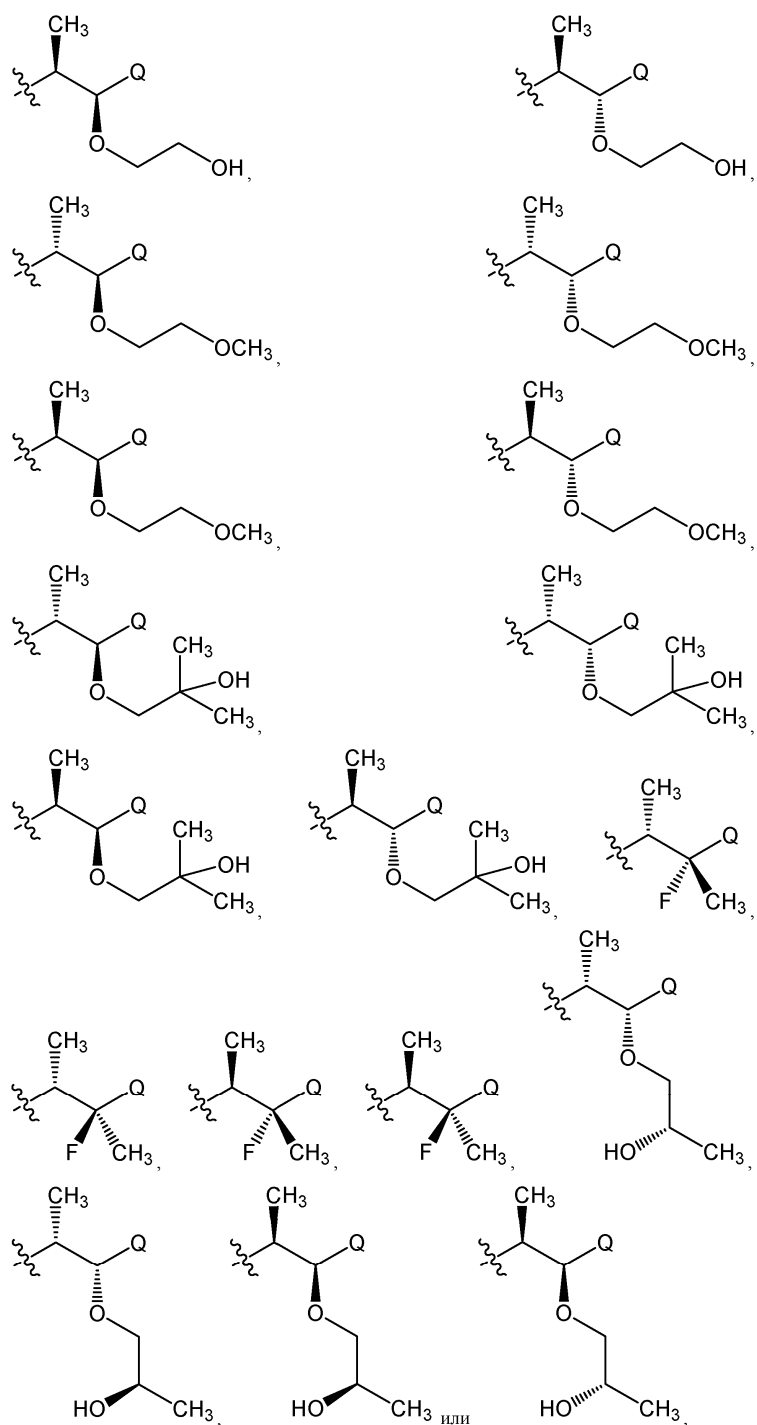
причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

50. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или 26-39 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 представляет собой группу формулы $-(\text{CR}^{3d}\text{R}^{3e})-(\text{CR}^{3f}\text{R}^{3g})-\text{Q}$.

51. Соединение согласно варианту реализации 50 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу

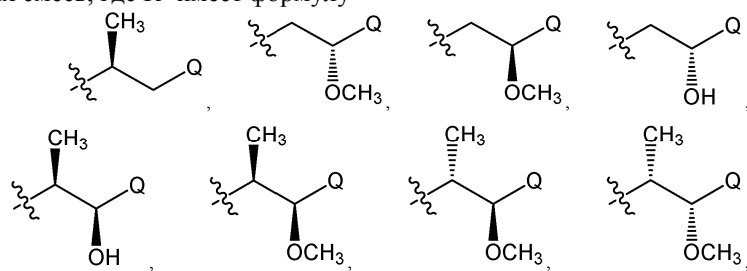


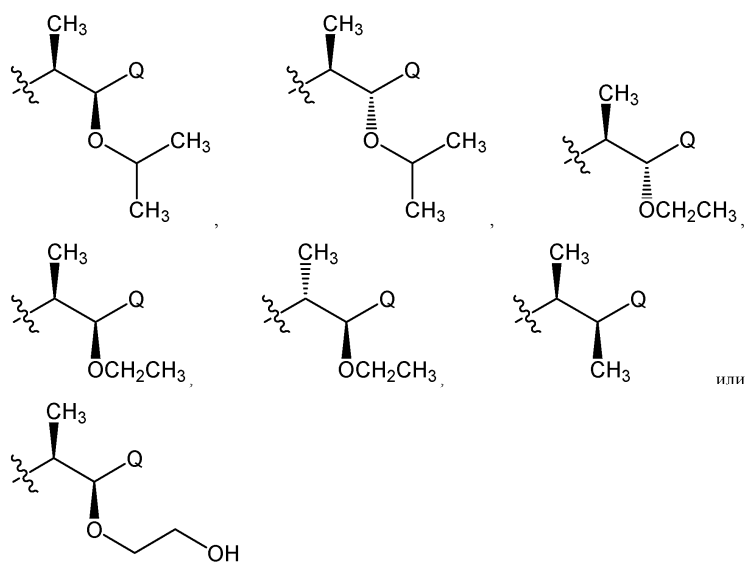




причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

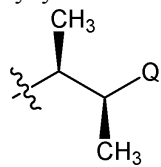
52. Соединение согласно варианту реализации 51 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу





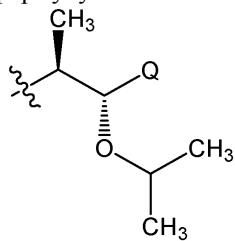
причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

53. Соединение согласно варианту реализации 52 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу



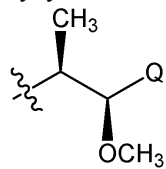
причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

54. Соединение согласно варианту реализации 52 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу



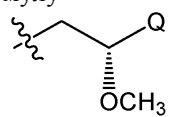
причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

55. Соединение согласно варианту реализации 52 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу



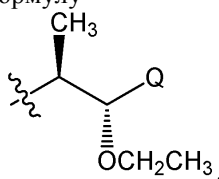
причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

56. Соединение согласно варианту реализации 52 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу



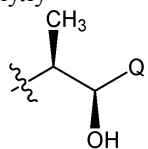
причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

57. Соединение согласно варианту реализации 52 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу



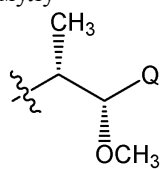
причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

58. Соединение согласно варианту реализации 52 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу



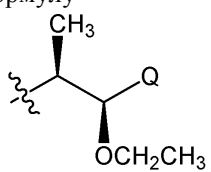
причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

59. Соединение согласно варианту реализации 52 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу



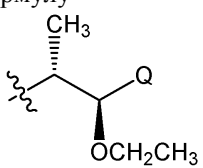
причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

60. Соединение согласно варианту реализации 52 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу



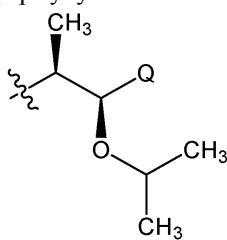
причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

61. Соединение согласно варианту реализации 52 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу



причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

62. Соединение согласно варианту реализации 52 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где R^3 имеет формулу



причем символ $\sim$, если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

63. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид; или

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.

64. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.

65. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид.

66. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.

67. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.

68. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их сте-

- (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.
82. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.
83. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид.
84. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид.
85. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид.
86. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.
87. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой
(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.
88. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид.
89. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.
90. Соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-

ил)-1-(1-метилэтоксид)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксид-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-((6S)-3,6-диметил-2-оксотетрагидро-1(2Н)-пиримидинил)этансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид;

(1R,2R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксид-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксид-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксид-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид;

(1R,2S)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(5-(6-хлор-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(1-оксидо-6-фенил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-фенил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-3-изоксазолил)этансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-метоксизэтансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-метоксизэтансульфонамид;

(1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2R)-2-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2S)-2-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-3-изоксазолил)этансульфонамид;

(1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-

пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

N-(5-(5-хлор-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(2-циано-4-фторфенил)этансульфонамид;

(2S)-N-(5-(5-хлор-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(5-(5-хлор-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-

1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-фтор-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-фтор-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-этил-2-пиридинкарбоксамид;

6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-этил-2-пиридинкарбоксамид;

6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметил-2-пиридинкарбоксамид;

6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметил-2-пиридинкарбоксамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-гидроксизэтокси)-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-гидроксизэтокси)-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(6-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(6-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-

пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(метиламино)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-метоксиэтокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(диметиламино)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид;

2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид;

2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-бис([²H₃])метилокси)фенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропан-2-сульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-бис([²H₃])метилокси)фенил)-5-(6-([²H₃]метокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропан-2-сульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-([²H₃]метокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропан-2-сульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-5-метилфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-бис(дифторметокси)фенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(4-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2-этокси-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид;

(1S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-

1-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-оксо-1-(1-пирролидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-оксо-1-(1-пирролидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(4-хлорфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(3-фторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-этокси-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(2-нафталинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

метил-3-(3-(((1S,2R)-2-метокси-1-метил-2-(5-метил-2-пиримидинил)этил)-сульфонил)амино)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензоат;

(1R,2S)-N-(4-(3-хлор-2-метилфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(3-цианофенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиримидинил)-N-(5-(5-метил-3-пиридинил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(3-бромфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(2-метилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(3-метилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(3-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(4-фторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(3-хлорфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2-хлор-4-фторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(3,5-дихлорфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2-хлорфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,3-диметилфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(3,4-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(3-ацетилфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(2-(трифторметил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(3-(трифторметил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2-фторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(4-(диметиламино)фенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N'-((1S)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)сульфамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-N-метил-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(((2S)-2-гидроксипропил)окси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4(2,6-диметоксифенил)-5(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(((2R)-2-гидроксипропил)окси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(((2R)-2-гидроксипропил)окси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(((2S)-2-гидроксипропил)окси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(5-(5-бром-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(5-(5-бром-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этенил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этенил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-(трифторметил)-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-(трифторметил)-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид;

6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид;

(2S)-N-(5-(6-циано-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(5-(6-циано-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-

(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(5-(6-(1-азетидинилкарбонил)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(5-(6-(1-азетидинилкарбонил)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(((1R,2S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилпропил)сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид;

6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(((1S,2R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилпропил)сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-оксо-1,6-дигидро-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-((6R)-3,6-диметил-2-оксотетрагидро-1(2H)-пиримидинил)этансульфонамид;

2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид;

2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-оксо-1,6-дигидро-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид;

(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(1R,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксизтансульфонамид;

(2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксизтансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамид;

(2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид;

(2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид;

(2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиримидинил)этансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиримидинил)этансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2E)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-

3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутен-2-сульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2E)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутен-2-сульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2R)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид;

(2R)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигидро-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(2R,3S)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фтор-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-

пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фтор-2-бутансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

2-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-3-оксетанил)этансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-3-оксетанил)этансульфонамид;

(2R)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2S)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил-2-пропансульфонамид;

N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илэтансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илэтансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-

ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2R)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S)-N-(4-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2R)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2S)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамид;

(2R)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид;

(2S)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-фенил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид;

4-(3-хлор-2,6-диметоксифенил)-N-(2-(4-хлорфенил)этил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-сульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метил-3-фенилпропанамид; или

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метил-3-фенилпропанамид.

91. В другом варианте реализации в изобретении предложено одно из соединений, перечисленных ниже, или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-

ил)-N-метил-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-метоксиэтокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-((2R)-1,4-диоксан-2-ил)-5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-((2S)-1,4-диоксан-2-ил)-5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(метиламино)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-бром-6-метил-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-бром-6-метил-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(метиламино)-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(метиламино)-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2-этоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-бис(дифторметокси)фенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-бис(дифторметокси)фенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)этансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2R,3S)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(2R,3S)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-

ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(3,5-дибром-2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(5-(5-бром-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(5-(5-циклопропил-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метокси-2-пиразинил)-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метокси-2-пиразинил)-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метокси-1-азетидинил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метокси-1-азетидинил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метокси-1-азетидинил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метокси-1-азетидинил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(3-пиридинил)-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-бис(дифторметокси)фенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4-гексин-2-сульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4-гексин-2-сульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-

гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-(метиламино)-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(6-бром-3-метокси-2-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-

триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(3S,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3R,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3R,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтоксигруппы)-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтоксигруппы)-3-пиперидинсульфонамид;

(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтоксигруппы)-3-пиперидинсульфонамид;

(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтоксигруппы)-3-пиперидинсульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксигруппы)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксигруппы)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-

имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(3R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид;

(3S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид;

1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метансульфонамид;

(2S,3R)-N-(5-(5-циано-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

5-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S,2R)-1-метил-2-(5-метил-2-пиримидинил)-пропил)сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиридинкарбоновую кислоту;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2S)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигидро-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид;

(2S,3R)-3-(5-метокси-2-пиридинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид; или

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-(гидроксиметил)-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид.

92. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложено соединение согласно варианту реализации 91 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой

(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.

93. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложено соединение согласно варианту реализации 91 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь, где соединение представляет собой

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.

94. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов реализации 1-93 или его фармацевтически приемлемую соль, их стереоизомер или их смесь и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

95. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 94, дополнительно содержащая терапевтический агент, выбранный из α -блокатора, β -блокатора, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатора рецептора ангиотензина (ARB), блокатора кальциевых каналов, мочегонного средства, ингибиторов пейсмейкерного тока, активатора миозина или ингибитора нейтральной эндопептидазы (NEP).

96. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 94, дополнительно содержащая терапевтический агент, выбранный из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE) или блокатора рецептора ангиотензина (ARB).

97. Способ лечения сердечно-сосудистого состояния, включающий: введение субъекту эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-93 или его фармацевтически приемлемой соли, их стереоизомера или их смеси или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 94.

98. Способ согласно варианту реализации 97, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность.

99. Способ согласно варианту реализации 97, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность с пониженной фракцией выброса.

100. Способ согласно варианту реализации 97, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

101. Способ согласно варианту реализации 97, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой хроническую систолическую сердечную недостаточность или хроническую диастолическую сердечную недостаточность.

102. Способ согласно варианту реализации 97, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой острую сердечную недостаточность.

103. Способ согласно варианту реализации 97, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертензию.

104. Способ улучшения сократительной способности сердца у субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого состояния, включающий: введение субъекту эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-93 или его фармацевтически приемлемой соли, их стереоизомера или их смеси или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 94, где сократительная способность сердца улучшается после введения.

105. Способ увеличения фракции выброса у субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого состояния, включающий: введение субъекту эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-93 или его фармацевтически приемлемой соли, их стереоизомера или их смеси или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 94, где фракция выброса увеличивается у субъекта после введения.

106. Способ лечения состояния у субъекта, при котором желательно активировать рецептор APJ, включающий введение субъекту эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-93 или его фармацевтически приемлемой соли, их стереоизомера или их смеси или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 94.

107. Способ согласно варианту реализации 106, где состояние представляет собой ожирение или диабет.

108. Способ согласно варианту реализации 106, где состояние представляет собой диабетическую нефропатию или хроническую болезнь почек.

109. Способ согласно любому из вариантов реализации 97-108, включающий введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента субъекту, где дополнительный терапевтический агент выбран из α -блокатора, β -блокатора, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатора рецептора ангиотензина (ARB), блокатора кальциевых каналов, мочегонного средства, ингибитора пейсмекерного тока, активатора миозина или ингибитора нейтральной эндопептидазы (NEP).

110. Способ согласно любому из вариантов реализации 97-108, включающий введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента субъекту, где дополнительный терапевтический агент выбран из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE) или блокатора рецептора ангиотензина (ARB).

111. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-93 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 94 для применения для лечения сердечно-сосудистого состояния.

112. Соединение согласно варианту реализации 111, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность.

113. Соединение согласно варианту реализации 111, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность с пониженной фракцией выброса.

114. Соединение согласно варианту реализации 111, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

115. Соединение согласно варианту реализации 111, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой хроническую систолическую сердечную недостаточность или хроническую диастолическую сердечную недостаточность.

116. Соединение согласно варианту реализации 111, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой острую сердечную недостаточность.

117. Соединение согласно варианту реализации 111, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертензию.

118. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-93 или его фармацевтически приемлемая соль, их стереоизомер или их смесь или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 94 для применения для активации рецептора APJ или для лечения состояния, при котором желательно активировать рецептор APJ.

119. Соединение согласно варианту реализации 118, где состояние представляет собой ожирение или диабет.

120. Соединение согласно варианту реализации 118, где состояние представляет собой диабетическую нефропатию или хроническую болезнь почек.

121. Применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-93 или его фармацевтически приемлемой соли, их стереоизомера или их смеси для получения лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого состояния.

122. Применение согласно варианту реализации 121, дополнительно включающее терапевтический агент, выбранный из α -блокатора, β -блокатора, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатора рецептора ангиотензина (ARB), блокатора кальциевых каналов, мочегонного средства, ингибитора пейсмекерного тока, активатора миозина или ингибитора нейтральной эндопептидазы (NEP).

123. Применение согласно варианту реализации 121, дополнительно включающее терапевтический агент, выбранный из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE) или блокатора рецептора ангиотензина (ARB).

124. Применение согласно варианту реализации 121, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность.

125. Применение согласно варианту реализации 121, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность с пониженной фракцией выброса.

126. Применение согласно варианту реализации 121, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

127. Применение согласно варианту реализации 121, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой хроническую систолическую сердечную недостаточность или хроническую диастолическую сердечную недостаточность.

128. Применение согласно варианту реализации 121, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой острую сердечную недостаточность.

129. Применение согласно варианту реализации 121, где сердечно-сосудистое состояние представляет собой острую сердечную недостаточность.

130. Применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-93 или его фармацевтически приемлемой соли, их стереоизомера или их смеси для получения лекарственного средства для активации рецептора APJ или для лечения состояния, при котором желательно активировать рецептор APJ.

131. Применение согласно варианту реализации 130, где состояние представляет собой ожирение или диабет.

132. Применение согласно варианту реализации 130, где состояние представляет собой диабетическую нефропатию или хроническую болезнь почек.

133. Режим лечения сердечно-сосудистого заболевания, включающий: соединение согласно любому из вариантов реализации 1-93 или его фармацевтически приемлемую соль, их стереоизомер или их смесь.

134. Режим лечения согласно варианту реализации 133, дополнительно включающий терапевтический агент, выбранный из α -блокатора, β -блокатора, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатора рецептора ангиотензина (ARB), блокатора кальциевых каналов, мочегонного средства, ингибитора пейсмекерного тока, активатора миозина или ингибитора нейтральной эндопептидазы (NEP).

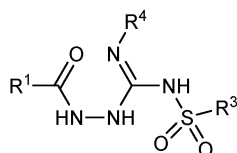
135. Режим лечения согласно варианту реализации 133, дополнительно включающий терапевтический агент, выбранный из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE) или блокатора рецептора ангиотензина (ARB).

136. Набор, содержащий: соединение согласно любому из вариантов реализации 1-93 или его фармацевтически приемлемую соль, их стереоизомер или их смесь.

137. Набор согласно варианту реализации 136, дополнительно содержащий терапевтический агент, выбранный из α -блокатора, β -блокатора, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатора рецептора ангиотензина (ARB), блокатора кальциевых каналов, мочегонного средства, ингибитора пейсмекерного тока, активатора миозина или ингибитора нейтральной эндопептидазы (NEP).

138. Набор согласно варианту реализации 136, дополнительно содержащий терапевтический агент, выбранный из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE) или блокатора рецептора ангиотензина (ARB).

139. В другом варианте реализации в изобретении предложено соединение формулы V, его соль, таутомер или соль таутомера:



V

где R^1 представляет собой незамещенный пиридил, пиридонил или N-оксид пиридина или представляет собой пиридил, пиридонил или N-оксид пиридина, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{1a} ;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -C₂-C₆-алкенила, -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-OH, -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкил)-OH, -O-(C₁-C₆-пергалогеналкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, фенила, -C(=O)-(гетероциклила) или гетероциклильной группы, где гетероциклильная группа в C(=O)-(гетероциклиле) или гетероциклильной группе представляет собой 3-7-членное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R^3 выбран из незамещенного C₁-C₁₀-алкила, C₁-C₁₀-алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями R^{3a} , группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q, группы формулы -(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q, группы формулы -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q или группы формулы -(гетероциклил)-Q, где гетероциклил в (гетероциклил)-Q содержит от 5 до 7 членов в кольце, среди которых 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O или S, и является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{3h} ;

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-

галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3b} и R^{3c} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3d} и R^{3e} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3f} и R^{3g} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3h} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂ или оксо;

Q представляет собой моноциклическую или бициклическую C₆-C₁₀-арильную группу, моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу, содержащую от 5 до 10 членов в кольце, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, C₃-C₈-циклоалкильную группу или 3-7-членную гетероциклическую группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа, циклоалкильная группа и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями R^Q;

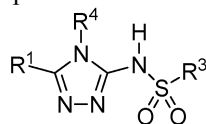
R^Q в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)ОН, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, -S(=O)₂-(C₁-C₆-алкила), фенила или гетероарильной группы, и гетероциклическая группа Q может быть замещена одним оксо-заместителем R^Q;

R⁴ выбран из моноциклической или бициклической C₆-C₁₀-арильной группы, моноциклической или бициклической гетероарильной группы, содержащей от 5 до 10 членов в кольце, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или моноциклической или бициклической гетероциклической группы, содержащей от 5 до 10 членов в кольце, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа или гетероциклическая группа являются незамещенными или замещены 1, 2 или 3 заместителями R^{4a}; и

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)ОН, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила) или -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂ и гетероциклическая группа R⁴ может быть дополнительно замещена одним оксо-заместителем.

140. Соединение согласно варианту реализации 139, его соль, таутомер, соль таутомера, где соединение имеет любые значения или комбинации значений R¹, R^{1a}, R³, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R⁴, R^{4a}, Q или R^Q согласно любому из вариантов реализации 2-62.

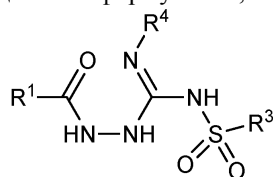
141. В другом варианте реализации в изобретении предложен способ получения соединения формулы VI, его соли, таутомера или соли таутомера:



VI

включающий:

а) циклизацию соединения формулы V, его соли, таутомера или соли таутомера в присутствии кислоты или основания для получения соединения формулы VI, его соли, таутомера или соли таутомера:



V

где R¹ представляет собой незамещенный пиридил, пиридонил или N-оксид пиридина или представляет собой пиридил, пиридонил или N-оксид пиридина, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{1a};

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила,

-C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -О-(C₁-C₆-алкила), -О-(C₁-C₆-галогеналкила), -О-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -C₂-C₆-алкенила, -О-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -О-(C₁-C₆-алкил)-О-(C₁-C₆-алкила), -О-(C₁-C₆-галогеналкил)-ОН, -О-(C₁-C₆-пергалогеналкил)-О-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)ОН, -C(=O)-О-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, фенила, -C(=O)-(гетероциклила) или гетероциклильной группы, где гетероциклильная группа в C(=O)-(гетероциклиле) или гетероциклильной группе представляет собой 3-7-членное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R³ выбран из незамещенного C₁-C₁₀-алкила, C₁-C₁₀-алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями R^{3a}, группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q, группы формулы -(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q, группы формулы -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q или группы формулы -(гетероциклил)-Q, где гетероциклил в (гетероциклил)-Q содержит от 5 до 7 членов в кольце, среди которых 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O или S, и является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{3h};

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -ОН, -О-(C₁-C₆-алкила), -О-(C₁-C₆-галогеналкила), -О-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -О-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -О-(C₁-C₆-алкил)-О-(C₁-C₆-алкила), C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3b} и R^{3c} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -О-(C₁-C₆-алкила), -О-(C₁-C₆-галогеналкила), -О-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -О-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -О-(C₁-C₆-алкил)-О-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3d} и R^{3e} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -О-(C₁-C₆-алкила), -О-(C₁-C₆-галогеналкила), -О-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -О-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -О-(C₁-C₆-алкил)-О-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3f} и R^{3g} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -О-(C₁-C₆-алкила), -О-(C₁-C₆-галогеналкила), -О-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -О-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -О-(C₁-C₆-алкил)-О-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкил)₂;

R^{3h} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -О-(C₁-C₆-алкила), -О-(C₁-C₆-галогеналкила), -О-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -О-(C₁-C₆-алкил)-ОН, -О-(C₁-C₆-алкил)-О-(C₁-C₆-алкила), NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂ или оксо;

Q представляет собой моноциклическую или бициклическую C₆-C₁₀-арильную группу, моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу, содержащую от 5 до 10 членов в кольце, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, C₃-C₈-циклоалкильную группу или 3-7-членную гетероциклильную группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа, циклоалкильная группа и гетероциклильная группа являются незамещенными или замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями R^Q;

R^Q в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -ОН, -О-(C₁-C₆-алкила), -О-(C₁-C₆-галогеналкила), -О-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)ОН, -C(=O)-О-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂, -S(=O)₂(C₁-C₆-алкила), фенила или гетероарильной группы, и гетероциклильная группа Q может быть замещена одним оксо-заместителем R^Q;

R⁴ выбран из моноциклической или бициклической C₆-C₁₀-арильной группы, моноциклической или бициклической гетероарильной группы, содержащей от 5 до 10 членов в кольце, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или моноциклической или бициклической гетероциклической группы, содержащей от 5 до 10 членов в кольце, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа или гетероциклильная группа являются незамещенными или замещены 1, 2 или 3 заместителями R^{4a}; и

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -ОН, -О-(C₁-C₆-алкила), -О-(C₁-C₆-галогеналкила), -О-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)ОН, -C(=O)-О-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила) или -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂ и гетероциклильная группа R⁴ может быть дополнительно замещена одним оксо-заместителем.

142. Способ согласно варианту реализации 141, где R¹, R^{1a}, R³, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R⁴, R^{4a}, Q или R^Q имеют любые значения или комбинации значений согласно любому из вариантов реализации 2-62.

143. Способ согласно варианту реализации 141 или варианту реализации 142, где циклизация дополнительно включает нагревание соединения формулы V, его соли, таутомера или соли таутомера в присутствии кислоты или основания.

144. Способ согласно варианту реализации 143, где нагревание соединения формулы V, его соли, таутомера или соли таутомера включает нагревание соединения до температуры от 50 до 100°C.

145. Способ согласно варианту реализации 143, где нагревание соединения формулы V, его соли,

таутомера или соли таутомера включает нагревание соединения до температуры от 60 до 85°C.

146. Способ согласно любому из вариантов реализации 141-145, где циклизацию соединения формулы V, его соли, таутомера или соли таутомера проводят в присутствии основания.

147. Способ согласно любому из вариантов реализации 141-146, где основание представляет собой гидроксид металла.

148. Способ согласно варианту реализации 147, где гидроксид металла выбран из NaOH или LiOH.

149. Способ согласно любому из вариантов реализации 146-148, где циклизацию проводят в спиртовом растворителе.

150. Способ согласно варианту реализации 149, где спирт представляет собой изопропанол.

151. Способ согласно любому из вариантов реализации 141-145, где циклизация дополнительно включает нагревание соединения формулы V, его соли, таутомера или соли таутомера в присутствии кислоты.

152. Способ согласно варианту реализации 151, где кислота выбрана из сульфокислоты, карбоновой кислоты, полифосфорной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты или хлороводородной кислоты.

153. Способ согласно варианту реализации 152, где сульфокислота представляет собой метансульфокислоту.

154. Способ согласно варианту реализации 152, где кислота представляет собой трифторуксусную кислоту, уксусную кислоту или трихлоруксусную кислоту.

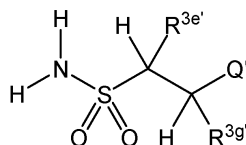
155. Способ согласно любому из вариантов реализации 151-154, где циклизацию проводят в циклическом простом эфире, ациклическом простом эфире, N,N-диметилформамиде или ацетонитриле.

156. Способ согласно варианту реализации 155, где циклизацию проводят в циклическом простом эфире.

157. Способ согласно варианту реализации 156, где циклический простой эфир выбран из тетрагидрофурана, тетрагидропирана или 1,4-диоксана.

158. Способ согласно варианту реализации 156, где циклический простой эфир представляет собой 1,4-диоксан.

159. В другом варианте реализации в изобретении предложено соединение формулы VII, его соль, таутомер или соль таутомера:



VII

где R^{3e'} представляет собой -C₁-C₆-алкил;

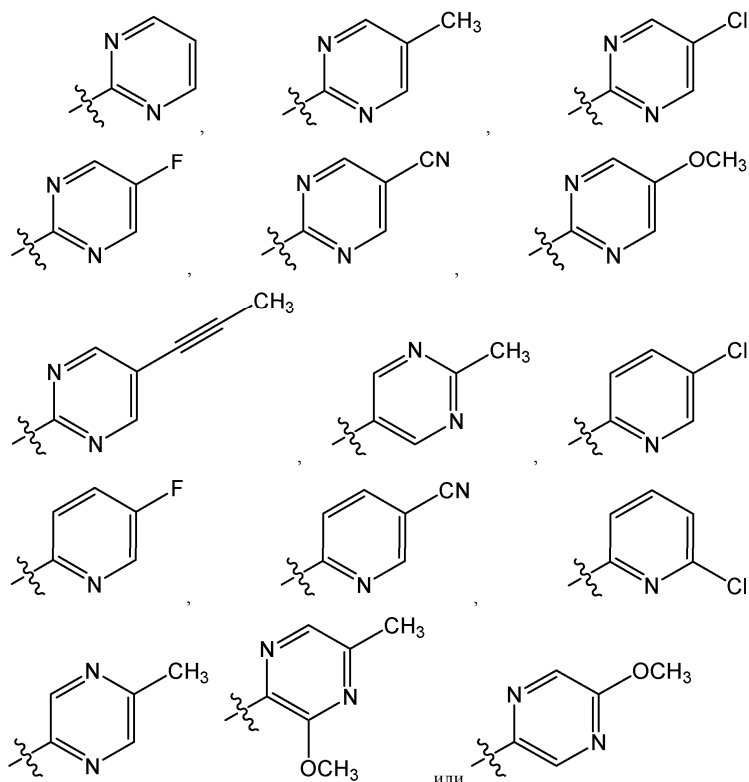
R^{3g'} выбран из -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH или -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила);

Q' представляет собой моноциклическую 6-членную гетероарильную группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома N, где гетероарильная группа является незамещенной или замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{Q'};

R^{Q'} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-пергалогеналкила, -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-пергалогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкил)₂ или -S(=O)₂-(C₁-C₆-алкила).

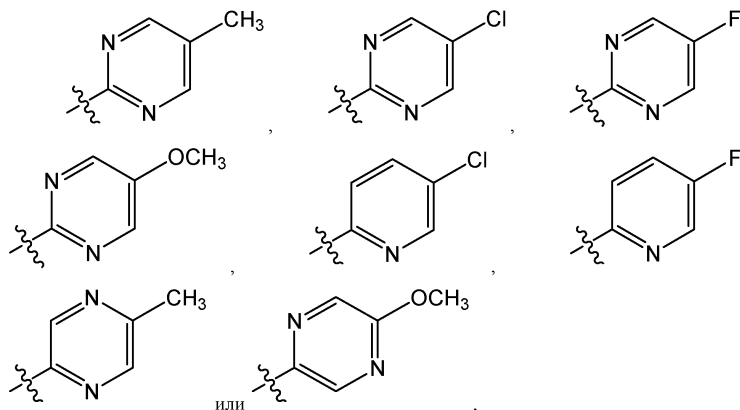
160. Соединение согласно варианту реализации 159, его соль, таутомер или соль таутомера, где Q' выбран из пиридинильной, пиримидинильной или пиазинильной группы, которая является незамещенной или замещена 1 или 2 заместителями R^{Q'}.

161. Соединение согласно варианту реализации 159, его соль, таутомер или соль таутомера, где Q' выбран из



причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

162. Соединение согласно варианту реализации 159, его соль, таутомер или соль таутомера, где Q' выбран из



причем символ , если он изображен поперек связи, обозначает место присоединения к остатку молекулы.

163. Соединение согласно любому из вариантов реализации 159-162, его соль, таутомер или соль таутомера, где R^{3c'} представляет собой -CH₃.

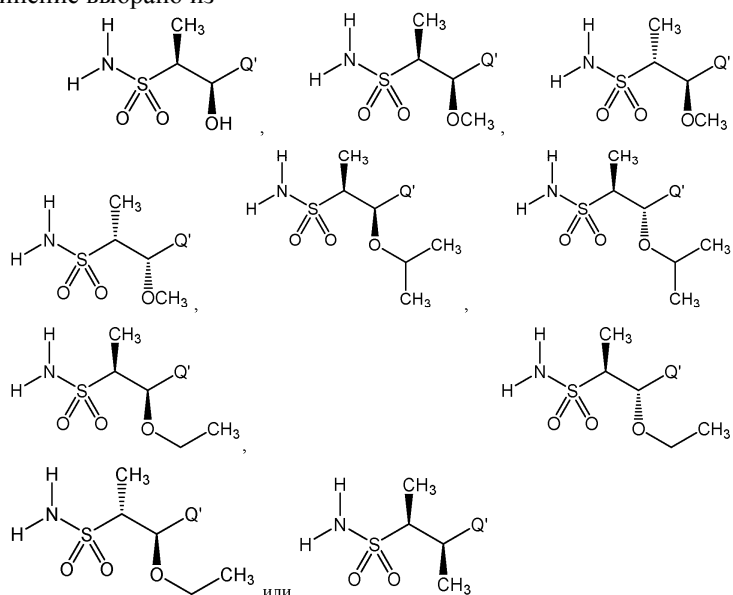
164. Соединение согласно любому из вариантов реализации 159-163, его соль, таутомер или соль таутомера, где R^{3g'} представляет собой -C₁-C₆-алкил.

165. Соединение согласно варианту реализации 164, его соль, таутомер или соль таутомера, где R^{3g'} представляет собой -CH₃.

166. Соединение согласно любому из вариантов реализации 159-163, его соль, таутомер или соль таутомера, где R^{3g'} представляет собой -O-(C₁-C₆-алкил).

167. Соединение согласно варианту реализации 166, его соль, таутомер или соль таутомера, где R^{3g'} выбран из -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂.

168. Соединение согласно любому из вариантов реализации 159-162, его соль, таутомер или соль таутомера, где соединение выбрано из



В других вариантах реализации в изобретении предложено любое из соединений согласно варианту реализации 168.

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соль. Указанные соли могут быть безводными или ассоциированы с водой в виде гидрата. В некоторых вариантах реализации соединение может присутствовать в нейтральной форме в виде основания или кислоты.

Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, фармацевтически приемлемую соль таутомера, их стереоизомер или их смесь согласно любому из вариантов реализации и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель. В некоторых из указанных вариантов реализации соединение или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, фармацевтически приемлемая соль таутомера, их стереоизомер или их смесь согласно любому из вариантов реализации содержится в количестве, которое является эффективным для лечения сердечно-сосудистого состояния или другого состояния, такого как ожирение или диабет, для активации рецептора APJ. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция предназначена для пероральной доставки, при этом в других вариантах реализации фармацевтическая композиция предназначена для внутривенной доставки. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения один раз в день или QD, и некоторые указанные составы представляют собой таблетку, где эффективное количество активного ингредиента находится в диапазоне от 5 до 60 мг, от 6 до 58 мг, от 10 до 40 мг, от 15 до 30 мг, от 16 до 25 мг или от 17 до 20 мг. В некоторых из указанных композиций количество активного ингредиента составляет 17 мг.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых из указанных вариантов реализации млекопитающее представляет собой грызуна. В других из указанных вариантов реализации млекопитающее представляет собой собаку. В других вариантах реализации субъект представляет собой примата, и в некоторых из указанных вариантов реализации представляет собой человека.

Фармацевтические композиции или составы для введения соединений согласно настоящему изобретению могут быть эффективно обеспечены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в данной области техники. Все способы включают стадию приведения в контакт активного ингредиента с носителем, который включает один или более вспомогательных ингредиентов. В общем случае фармацевтические композиции получают путем однородного и тщательного приведения в контакт активного ингредиента с жидким носителем или мелкодисперсным твердым носителем или с обоими указанными видами носителей и затем при необходимости придания формы целевого состава продукту. В фармацевтической композиции активное предложенное соединение включено в количестве, которое является достаточным для обеспечения целевого эффекта по ходу или при наличии заболевания.

Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут иметь форму, подходящую для перорального применения, например таблеток, формованных пастилок, пастилы, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, можно получать согласно любому способу получения фармацевтических композиций, известному в данной области тех-

ники. Указанные композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из подсластителей, вкусоароматических добавок, красителей и консервантов, для обеспечения фармацевтически простых и привлекательных для потребителя препаратов. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с другими нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для получения таблеток. Указанные вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие агенты и разрыхлители, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие агенты, например крахмал, желатин или аравийская камедь, и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть безоболочечными или на них можно наносить покрытие при помощи известных способов для задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и обеспечения тем самым замедленного действия в течение продолжительного периода времени. Например, можно применять материал, обеспечивающий задержку во времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Также можно наносить покрытие при помощи способов, описанных в патентах США № 4256108, 4160452 и 4265874, для получения осмотических терапевтических таблеток для контролируемого высвобождения.

Составы для перорального применения также могут быть обеспечены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например с карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для получения водных суспензий. Указанные вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие агенты, например карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь; диспергирующие агенты или увлажнители могут представлять собой природные фосфатиды, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида и жирных кислот, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида и длинноцепочечных алифатических спиртов, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида и неполных сложных эфиров, полученных из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбита моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида и неполных сложных эфиров, полученных из жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитана моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или более красителей, одну или более вкусоароматических добавок и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии можно получать путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для обеспечения привлекательного для потребителя перорального препарата можно добавлять подсластители, такие как те, что приведены выше, и вкусоароматические добавки. Указанные композиции можно сохранять путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

В диспергируемых порошках и гранулах, подходящих для получения водной суспензии путем добавления воды, активный ингредиент обеспечен в смеси с диспергирующим агентом или увлажнителем, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие агенты или увлажнители и суспендирующие агенты представлены примерами, отмеченными выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например подсластители, вкусоароматические добавки и красители.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут иметь форму эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например жидкий парафин, или их смеси. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой природные камеди, например аравийскую камедь или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например соевый лецитин, и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например сорбитана моноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров и этиленоксида, например полиоксиэтиленсорбитана моноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и вкусоароматические добавки.

Сиропы и эликсиры можно получать с применением подсластителей, например, глицерина, пропиленгликоля, сорбита или сахарозы. Указанные составы также могут содержать смягчающий агент, консервант и вкусоароматические добавки и красители.

Фармацевтические композиции могут иметь форму стерильной инъекционной водной или масляной суспензии. Указанную суспензию можно получать согласно способам, известным в данной области техники, с применением диспергирующих агентов или увлажнителей и суспендирующих агентов, отмечен-

ных выше. Стерильный инъеклируемый препарат также может представлять собой стерильный инъеклируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых наполнителей и растворителей, которые можно применять, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для указанной задачи можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, можно применять для получения инъеклируемых препаратов.

Фармацевтические композиции также можно вводить в виде суппозитория для ректального введения лекарственного средства. Указанные композиции можно получать путем смешения лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычной температуре, но жидким при температуре в прямой кишке и, таким образом, плавится в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. Указанные материалы включают, например, масло какао и полиэтиленгликоли.

Для местного введения применяют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединения согласно настоящему изобретению. При использовании в настоящем описании предполагается, что местное введение включает применение препаратов для полоскания полости рта и горла.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить для обеспечения системного распределения соединения в организме пациента. Таким образом, в некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят для обеспечения системного эффекта в организме.

Как было указано выше, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить пероральным, чресслизистым (включая подязычным, трансбуккальным, ректальным, интраназальным или внутривагинальным), парентеральным (включая подкожным, внутримышечным, инъекцию болюса, внутриартериальным или внутривенным), чрескожным или местным способом. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят чресслизистым (включая подязычным, трансбуккальным, ректальным, интраназальным или внутривагинальным), парентеральным (включая подкожным, внутримышечным, инъекцию болюса, внутриартериальным или внутривенным), чрескожным или местным способом. В других вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят перорально. В других вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят при помощи способа, отличного от перорального.

При различных состояниях можно применять различные терапевтически эффективные количества, что хорошо известно специалистам в данной области техники. Аналогично, количества, которые являются достаточными для лечения или предотвращения указанных состояний, но недостаточными для появления или достаточными для снижения нежелательных эффектов, связанных с традиционными способами терапии, также включены в описанные выше вводимые количества и схемы частоты дозирования.

Соединение согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, фармацевтически приемлемую соль таутомера, их стереоизомер или их смесь можно применять для лечения различных состояний. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения включает способы или способы применения, включающие применение или введение соединения, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно настоящему изобретению для лечения субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого состояния. В некоторых вариантах реализации сердечно-сосудистое состояние включает, но не ограничивается ими, коронарную болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, диабетическую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность с пониженной фракцией выброса, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, ремоделирование миокарда после хирургии сердца, порок сердца, гипертензию, включая эссенциальную гипертензию, легочную гипертензию, портальную гипертензию, систолическую гипертензию, аневризму аорты, такую как аневризма брюшной аорты, или фибрилляцию предсердий, включая мерцательную аритмию. В некоторых вариантах реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность. В некоторых из указанных вариантов реализации сердечная недостаточность представляет собой сердечную недостаточность с пониженной фракцией выброса, при этом в других вариантах реализации сердечная недостаточность представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса. В других из указанных вариантов реализации субъект может иметь систолическую сердечную недостаточность или хроническую диастолическую сердечную недостаточность, и, таким образом, изобретение подходит для лечения пациентов с сердечной недостаточностью, имеющих систолическую дисфункцию, и для лечения пациентов с сердечной недостаточностью, имеющих диастолическую дисфункцию. В некоторых вариантах реализации сердечно-сосудистое состояние может представлять собой острую сердечную недостаточность, при этом в других вариантах реализации сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертензию.

Как уже было отмечено, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения различных заболеваний и нарушений. Таким образом, в некоторых вариантах реализации в из-

бретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из острой декомпенсации сердечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, легочной гипертензии, фибрилляции предсердий, синдрома Бругада, желудочковой тахикардии, атеросклероза, гипертензии, рестеноза, ишемических сердечно-сосудистых заболеваний, кардиомиопатии, фиброза сердца, аритмии, задержки жидкости в организме, диабета, гестационного диабета, ожирения, болезни периферических артерий, нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, травматических повреждений мозга, бокового амиотрофического склероза, ожоговых повреждений, солнечных ожогов, отека и преэклампсии, у субъекта. Указанные способы включают введение соединения согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера, их смеси или фармацевтической композиции, содержащей любую из указанных форм, субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложен способ увеличения сократительной способности сердца у субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого состояния, включающий введение соединения, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно настоящему изобретению субъекту. Улучшение сокращений сердца может приводить к значительному улучшению результатов при лечении пациентов с сердечной недостаточностью.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложен способ улучшения релаксации сердца у субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого состояния, включающий введение соединения, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно настоящему изобретению субъекту. Улучшение релаксации сердца может приводить к значительным улучшениям при лечении пациентов с сердечной недостаточностью.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложен способ улучшения желудочково-артериального сопряжения у субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого состояния, включающий введение соединения, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно настоящему изобретению субъекту. Улучшение желудочково-артериального сопряжения может приводить к значительным улучшениям при лечении пациентов с сердечной недостаточностью.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложен способ увеличения фракции выброса у субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого состояния, включающий введение соединения, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно настоящему изобретению субъекту.

Соединения согласно настоящему изобретению также потенциально могут оказывать благоприятное действие при улучшении релаксации сердца, и, таким образом, их можно применять для лечения определенных пациентов с сердечной недостаточностью. Соединения согласно настоящему изобретению, таким образом, в некоторых вариантах реализации можно применять для улучшения инотропной функции и также можно применять для улучшения лизитропной функции.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложен способ лечения состояния у субъекта, при котором желательно активировать рецептор APJ. Указанные способы включают введение соединения, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно настоящему изобретению субъекту. В некоторых из указанных вариантов реализации состояние представляет собой ожирение или диабет, при этом в других вариантах реализации состояние представляет собой диабетическую нефропатию или хроническую болезнь почек. В некоторых из указанных вариантов реализации состояние представляет собой диабет II типа. В других вариантах реализации состояние представляет собой истощение сердечной мышцы.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения различных других состояний. Например, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения пациентов, имеющих состояния, связанные с перфузией почек, гипергликемией, выведением воды и диурезом. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложен способ лечения одного из указанных субъектов, включающий введение соединения, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно настоящему изобретению субъекту. Соединения согласно настоящему изобретению можно дополнительно применять для регуляции аргинин-вазопрессина (AVP) и регуляции рецептора ангиотензина (AT1R).

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения ряда других состояний или обеспечения желательных исходов или результатов. Например, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для активации стволовых клеток, более конкретно стволовых клеток сердца и еще более конкретно эндогенных стволовых клеток сердца. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для активации стволовых клеток сердца у субъекта, такого как пациент-человек. Соединения согласно настоящему изобретению также можно применять в выращиваемых повторно тканях и для функционального восстановления после трансплантации клеток, таких как клетки, содержащие мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из костного мозга. Соединения согласно настоящему изобретению также можно применять для увеличения пролиферации ство-

ловых клеток сердца и можно применять для обеспечения указанного эффекта у пациентов после инфаркта миокарда. В качестве другого примера соединения согласно настоящему изобретению можно применять для снижения размера инфаркта, ускорения восстановления сердца и активации стволовых клеток и их предшественников у субъектов после инфаркта миокарда. В качестве другого примера соединения согласно настоящему изобретению можно применять во время хирургии, такой как шунтирование сердца или трансплантация сердца, в качестве терапевтического агента для снижения реперфузионного повреждения. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложен способ лечения одного из указанных субъектов или улучшения состояния у субъекта, включающий введение соединения, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси субъекту.

Некоторые способы согласно настоящему изобретению включают введение соединения согласно настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента (т.е. терапевтического агента, отличного от соединения согласно настоящему изобретению). Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим агентом. Примеры дополнительных терапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, антибиотики, противорвотные агенты, антидепрессанты, противогрибковые агенты, противовоспалительные агенты, антинеопластические агенты, противовирусные агенты, цитотоксические агенты и другие противораковые агенты, иммуномодулирующие агенты, α -интерфероны, β -интерфероны, алкилирующие агенты, гормоны и цитокины. В одном из вариантов реализации изобретение включает введение дополнительного терапевтического агента, который применяют для лечения субъектов с хронической сердечной недостаточностью или гипертензией.

Согласно приведенному выше описанию некоторые способы согласно настоящему изобретению включают введение соединения согласно настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента (т.е. терапевтического агента, отличного от соединения согласно настоящему изобретению). В некоторых вариантах реализации изобретение включает введение дополнительного терапевтического агента, который применяют для лечения субъектов с хронической сердечной недостаточностью или гипертензией. В некоторых вариантах реализации изобретение включает способы или способы применения, включающие применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно настоящему изобретению и терапевтического агента, включая, но не ограничиваясь ими, α -блокатор, β -блокатор, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатор рецептора ангиотензина (ARB), блокатор кальциевых каналов, мочегонное средство, ингибитор пейсмекерного тока, активатор миозина, ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEP), сосудорасширяющее средство, антагонист альдостерона, натрийуретик, салуретик, средство от гипертензии центрального действия, ингибитор альдостерон-синтазы или антагонист рецептора эндотелина. В некоторых вариантах реализации изобретение включает способы или способы применения, включающие применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси согласно настоящему изобретению и терапевтического агента, выбранного из α -блокатора, β -блокатора, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE) блокатора рецептора ангиотензина (ARB), блокатора кальциевых каналов, мочегонного средства, ингибитора пейсмекерного тока, активатора миозина или ингибитора нейтральной эндопептидазы (NEP). В некоторых из указанных вариантов реализации изобретение включает способ, включающий введение соединения согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтической соли таутомера, их стереоизомера или их смеси и дополнительного терапевтического агента, такого как ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE) или блокатор рецептора ангиотензина (ARB). В некоторых из указанных вариантов реализации дополнительный терапевтический агент, таким образом, представляет собой ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE), при этом в других вариантах реализации указанный агент представляет собой блокатор рецептора ангиотензина (ARB). В других из указанных вариантов реализации изобретение включает способ, включающий введение соединения согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси и дополнительного терапевтического агента, такого как ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEP). В других из указанных вариантов реализации изобретение включает способ, включающий введение соединения согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, их стереоизомера или их смеси и дополнительного терапевтического агента, такого как ингибитор пейсмекерного тока. В некоторых вариантах реализации способ применения может включать два или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах реализации изобретение может включать соединение согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, фармацевтически приемлемую соль таутомера, их стереоизомер или их смесь и дополнительные терапевтические агенты, такие как ингибитор ACE и ингибитор NEP.

Терапевтические агенты, такие как α -блокаторы, можно применять совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Примеры α -блокаторов включают, но не ограничиваются ими, доксазосин, празосин, тамсулосин и теразосин и их фармацевтически приемлемые соли.

Терапевтические агенты, такие как β -блокаторы, можно применять совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Примеры β -блокаторов включают, но не ограничиваются ими, ацебутолол, ацетутолол, атенолол, бисопрол, бупранолол, картеолол, карведилол, целипролол, эсмолол, метопролол, надолол, оксепренол, пенбутолол, пиндолол, пропранолол, талипролол и их фармацевтически приемлемые соли.

Блокаторы кальциевых каналов также можно применять в качестве терапевтических агентов совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Примеры блокаторов кальциевых каналов включают, но не ограничиваются ими, дигидропиридины (DHP) и агенты, отличные от DHP. Примеры DHP включают, но не ограничиваются ими, амлодипин, фелодипин, исрадипин, лацидипин, никардипин, нифедипин, нигулпидин, нилутипин, нимодипин, нисолдипин, нинтредипин, нивалдипин, риозидин и их фармацевтически приемлемые соли. Примеры агентов, отличных от DHP, включают, но не ограничиваются ими, анипамил, дилтиазем, фендилин, флунаризин, галлпамил, мибефрадил, прениламин, тиапамил, верапамил и их фармацевтически приемлемые соли.

Мочегонные средства также можно применять совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Примеры включают, но не ограничиваются ими, производные тиазида, включая, но не ограничиваясь ими, амилорид, хлорталидон, хлортиазид, гидрохлортиазид и метилхлортиазид, и их фармацевтически приемлемые соли.

Агенты против гипертензии центрального действия также можно применять совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Примеры включают, но не ограничиваются ими, клонидин, гуанабенз, гуанфацин, метилдопа и их фармацевтически приемлемые соли.

Ингибиторы ACE можно применять совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Примеры ингибиторов ACE, которые можно применять, включают, но не ограничиваются ими, алацептрил, беназеприл, беназаприлат, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл, аналаприлат, фозиноприл, лизиноприл, моэксиприл, мовелтоприл, периндоприл, хинаприл, хинаприлат, рамиприл, рамиприлат, сприаприл, темокаприл, трендолаприл и зофеноприл и их фармацевтически приемлемые соли. Примеры некоторых двойных ингибиторов ACE/NEP включают, но не ограничиваются ими, омапатрилат, фасидотрил и фамидотрилат и их фармацевтически приемлемые соли.

ARB также можно применять в качестве терапевтических агентов совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Примеры ARB включают, но не ограничиваются ими, кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан, тасосартан, телмисартан и валсартан и их фармацевтически приемлемые соли. Примеры некоторых двойных ингибиторов ARB/NEP включают, но не ограничиваются ими, комбинации валсартана и сакубитрила и их фармацевтически приемлемых солей.

Ингибиторы NEP также можно применять в качестве терапевтических агентов совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Пример ингибитора NEP включает, но не ограничивается им, сакубитрил и его фармацевтически приемлемые соли.

Ингибиторы альдостерон-синтазы также можно применять в качестве терапевтических агентов в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению. Примеры ингибиторов альдостерон-синтазы включают, но не ограничиваются ими, анастрозол, фадрозол и эксеместан и их фармацевтически приемлемые соли.

Антагонисты эндотелина являются другими терапевтическими агентами, которые можно применять совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Примеры включают, но не ограничиваются ими, босентан, энрасентан, атрасентан, дарусентан, мацитентан, ситаксентан и тезосентан и их фармацевтически приемлемые соли.

Ингибиторы пейсмейкерного тока (I_f) также можно применять совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Примером ингибитора пейсмейкерного тока является ивабрадин и его фармацевтически приемлемые соли.

Активаторы миозина также можно применять совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Примеры активаторов миозина включают активаторы миозина сердца.

Следует понимать, что для задач настоящего изобретения терапевтический агент, отличный от агента согласно настоящему изобретению, включает соединения, такие как известные пролекарства, которые превращаются в терапевтический агент после введения. Например, соединение, которое не имеет антинеопластическую активность, но превращается в антинеопластический агент в организме после введения, можно вводить совместно с соединением согласно настоящему изобретению. В качестве другого примера сакубитрил рассматривают как ингибитор NEP для задач настоящего изобретения, даже несмотря на то, что он представляет собой пролекарство, которое превращается в сакубитрилат путем дезилирования под действием эстераз.

При введении в комбинации терапевтические агенты можно включать в состав отдельных композиций, которые вводят одновременно или последовательно в различные моменты времени, или терапевти-

ческие агенты можно вводить в составе одной композиции. Предполагается, что фраза "совместная терапия" (или "комбинированная терапия"), которая определяет применение соединения согласно настоящему изобретению и другого терапевтического агента, охватывает введение каждого агента последовательно согласно режиму, который обеспечивает благоприятное действие комбинации лекарственных средств, а также охватывает совместное введение указанных агентов, по существу, одновременно, например, в составе одной капсулы, имеющей фиксированное отношение указанных агентов, или нескольких отдельных капсул для каждого агента. В частности, введение соединений согласно настоящему изобретению можно проводить совместно с дополнительными способами терапии для предотвращения или лечения сердечно-сосудистых состояний, известными специалистами в данной области техники.

При введении в виде фиксированной дозы в указанных комбинированных продуктах применяют соединения согласно настоящему изобретению в пределах приемлемых диапазонов дозировки. Соединения согласно любым вариантам реализации, описанным в настоящем документе, также можно вводить последовательно с известными агентами для применения для лечения сердечно-сосудистых состояний, таких как сердечная недостаточность и гипертензия, если комбинированный состав является неэффективным. Изобретение не ограничено последовательностью введения, так как соединения согласно настоящему изобретению можно вводить до, во время или после введения известного терапевтического агента.

Изобретение дополнительно описано в следующих примерах, которые приведены для пояснения предложенного изобретения, но не ограничения его каким-либо образом.

Примеры

Если не отмечено иное, все вещества получали у коммерческих поставщиков и применяли без дополнительной очистки. Безводные растворители получали в Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI) и использовали без обработки. Все взаимодействия с применением чувствительных к воздуху или влаге реагентов проводили в атмосфере азота или аргона. Чистоту измеряли на системах высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) Agilent 1100 Series при УФ-детектировании при 254 и 215 нм (система А: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4,6×150 мм, 5 мкм, от 5 до 100% ACN в H₂O с 0,1% ТФУ в течение 15 мин, расход 1,5 мл/мин; система В: Zorbax SB-C8, 4,6×75 мм, от 10 до 90% ACN в H₂O с 0,1% муравьиной кислоты в течение 12 мин, расход 1,0 мл/мин). Хроматографию на силикагеле в общем случае проводили на предварительно наполненных картриджах с силикагелем (Biotage или Teledyne-Isco). Спектры ¹H ЯМР получали на спектрометре Bruker AV-400 (400 МГц) или спектрометре Varian 400 МГц при температуре окружающей среды или спектры ЯМР получали на спектрометре Bruker Avance III, эксплуатируемом при частоте протонов 500,13 МГц с применением 10 мкл проточного зонда Protasis CapNMR. Образцы для ЯМР помещали в проточный зонд с использованием системы Protasis One-Minute NMR™ Automation, включающей блок подготовки образца Discovery Tower™ Sample Manager и блок работы с жидкостями Waters Liquid Handler, изготовленной CTC, Switzerland (модель 2777). Положения всех наблюдаемых протонов выражены как сдвиг в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS) или другого внутреннего стандарта в соответствующем указанном растворителе. Данные выражены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, шир. = широкий, m = мультиплет), константы спин-спинового взаимодействия и число протонов. Данные масс-спектрометрии (МС) низкого разрешения определяли на системе ЖХ-МС Agilent 1100 Series при УФ-детектировании при 254 и 215 нм в режиме низкореzonансного электронного распыления (ИЭР).

Следующие сокращения использовали для описания различных реагентов и растворителей:

ACN - ацетонитрил;

AcOH - уксусная кислота;

CV - объем колонки;

д. - день или дни;

ч - час(ы);

мин - минута(ы);

КТ - комнатная температура;

DAST - трифторид диэтиламиносеры;

ДХМ - дихлорметан;

DIEA - N,N-диизопропилэтиламин;

ДМФ - N,N-диметилформамид;

ДМА - диметилацетамид;

DMAP - 4-диметиламинопиридин;

ДМСО - диметилсульфоксид;

EDCI - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;

EtOAc - этилацетат;

EtOH - этанол;

HATU - 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний-3-оксида гексафтор-

фосфат;

IPA - изопропанол;

LAH - алюмогидрид лития;

MeOH - метанол;

MTБЭ - метил-трет-бутиловый эфир;

NBS - N-бромсукцинимид;

NMP - N-метилпирролидон;

TBAF - фторид тетрабутиламмония;

ТБМЭ - трет-бутилметиловый эфир;

TBS - трет-бутилдиметилсилан;

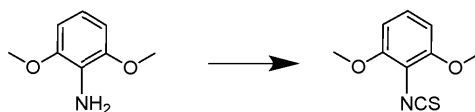
ТЭА - триэтиламин;

ТФУ - трифторуксусная кислота;

ТГФ - тетрагидрофуран;

ТСХ - тонкослойная хроматография.

Пример 1. Получение 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензола.



1.0

2-Изотиоцианато-1,3-диметоксибензол, пример 1.0.

В раствор 2,6-диметоксианилина (500 г, 3,25 моль, 1 экв.) в ДХМ (5,0 л) добавляли 2,6-лутидин (1,5 л, 13,0 моль, 4 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C (внутренняя температура) и по каплям добавляли CSCl_2 (374 мл, 4,88 моль, 1,5 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 2 ч. Выпаривали растворитель при пониженном давлении и очищали остаток на силикагеле с получением титруемого соединения 1.0, 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензола, в виде белого твердого вещества (1,06 г, 2,80 моль, 86%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 196 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

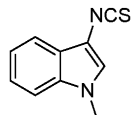
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,16 (t, $J=8,48$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J=8,48$ Гц, 2H), 3,90 (s, 6H).

Соединения, приведенные в табл. 1, синтезировали согласно способу, приведенному в примере 1.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

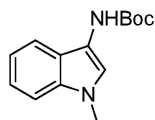
Таблица 1

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
1.1	4,6-диметоксипиримидин-5-амин (D-L Chiral chemicals)	5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 198,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
1.2	о-анизидин (Acros)	1-изотиоцианато-2-метоксибензол. ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,89 (s, 3H), 6,96 (td, $J=7,68$, 1,27 Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=8,31$, 1,27 Гц, 1H), 7,30 (dd, $J=7,92$, 1,66 Гц, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H).

Пример 1.3. Получение 3-изотиоцианато-1-метил-1H-индола.



1.3

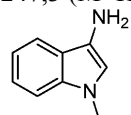


1.31

трет-Бутил-(1-метил-1H-индол-3-ил)карбамат, пример 1.31.

В перемешиваемый раствор 1-метилиндол-3-карбоновой кислоты (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) (10 г, 57,1 ммоль) в ТГФ (190 мл) добавляли ТЭА (7,9 мл, 57,1 ммоль), затем дифенилфосфорилазид (12,3 мл, 57,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 36 ч, после чего концентрировали в вакууме и помещали в трет-бутанол (54,6 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при 90°C в течение выходных. После этого в реакционную смесь добавляли воду, экстрагировали смесь EtOAc и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле, элюируя 0-30% смесями EtOAc в гексанах, с получением 1.31 (7,1 г, 28,8 ммоль, 51%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 247,3 ($M+H$)⁺.

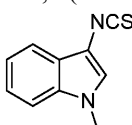


1.32

1-Метил-1H-индол-3-амин, пример 1.32.

В перемешиваемый раствор 1.31 (7,1 г, 28,8 ммоль) в EtOAc (96 мл) добавляли концентрированную HCl (28,8 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 7 дней. После этого смесь частично концентрировали в вакууме с получением осадка, который отфильтровывали. Твердое 1.32 (1,0 г, 6,84 ммоль) использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 147,2 ($M+H$)⁺.



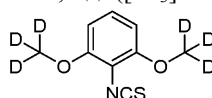
1.3

3-Изотиоцианато-1-метил-1H-индол, пример 1.3.

В перемешиваемый раствор 1,1"-тиокарбонилди-2(1H)-пиридола (1,6 г, 6,84 ммоль) в сухом ДХМ (17,1 мл) добавляли раствор 1-метил-1H-индол-3-амин 1.32 (1 г, 6,84 ммоль) в ДХМ (17,1 мл) через капельную воронку при КТ в течение 40 мин. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 16 ч. После этого концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали на колонке с силикагелем, используя смеси EtOAc в гептанах с градиентом 0-30%, с получением 1.3 в виде белого твердого вещества (1,0 г, 5,31 ммоль, 78%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 189,1 ($M+H$)⁺.

Пример 1.4. Получение 2-изотиоцианато-1,3-ди([²H₃]метокси)бензола.



1.4

Стадия 1. 2-Бром-1,3-ди([²H₃]метокси)бензол, пример 1.41.

В круглодонную колбу, содержащую 2-бромрезорцинол (1,00 г, 5,29 ммоль, Chem. Imprex. International), добавляли ДМФ (10 мл), карбонат калия (1,828 г, 13,23 ммоль) и метилйодид-D₃ (0,988 мл, 15,87 ммоль, IsoТес). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл), объединяли органические

слои, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Очистка путем флэш-хроматографии (40 г SiO_2 , 0-20% EtOAc /гексаны) приводила к получению 2-бром-1,3-ди($[\text{}^2\text{H}_3]$ метокси)бензола (1.41, 1,06 г, 4,75 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. 2-Амино-1,3-ди($[\text{}^2\text{H}_3]$ метокси)бензол, пример 1.42.

В 25 мл круглодонную колбу, содержащую 2-бром-1,3-ди($[\text{}^2\text{H}_3]$ метокси)бензол (пример 1.41, 960 мг, 4,30 ммоль), 2,2,2-трифторацетамид (973 мг, 8,61 ммоль), карбонат калия (2379 мг, 17,21 ммоль) и йодид меди(I) (164 мг, 0,861 ммоль), добавляли ACN (10 мл) и транс-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,166 мл, 1,72 ммоль). Светло-синюю суспензию продували аргоном в течение 5 мин, затем к колбе присоединяли холодильник с воздушным охлаждением, грели на масляной бане при 80°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до КТ, добавляли MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл) и грели реакционную смесь на масляной бане при 65°C в течение 7 ч. Смесь охлаждали до КТ и добавляли EtOAc (25 мл) и воду (25 мл). Смесь переносили в делительную воронку и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением амина в виде бежевой пены. Очистка путем флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , 0-100% 3:1 EtOAc : EtOH /гептан) приводила к получению 2-амино-1,3-ди($[\text{}^2\text{H}_3]$ метокси)бензола (1.42, 400 мг, 2,51 ммоль, выход 58%) в виде бежевой пены.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 160,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

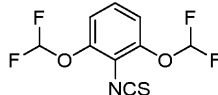
2-Изотиоцианато-1,3-ди($[\text{}^2\text{H}_3]$ метокси)бензол, пример 1.4.

В 100 мл круглодонную колбу, содержащую 2-амино-1,3-ди($[\text{}^2\text{H}_3]$ метокси)бензол (1.42, 400 мг, 2,51 ммоль) в ДХМ (20 мл), при КТ добавляли 1,1"-тиокарбонилди-2(1H)-пиридон (613 мг, 2,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до 10 мл и непосредственно очищали путем флэш-хроматографии (40 г SiO_2 , 20-100% EtOAc /гексаны) с получением 1.4 (480 мг, 2,39 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,15 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J=8,5$ Гц, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 202,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 1.5. Получение 1,3-бис-(диформетокси)-2-изотиоцианатобензола.



1.5

Стадия 1. 2-Бром-1,3-бис-(диформетокси)бензол 1.51.

В круглодонную колбу, содержащую 2-бромрезорцинол (1,07 г, 5,66 ммоль, Chem. Imprex. International), добавляли ДМФ (10 мл), карбонат цезия (5,53 г, 16,98 ммоль) и 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (2,59 г, 16,98 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь грели на масляной бане при 100°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Очистка путем флэш-хроматографии (40 г SiO_2 , 0-20% EtOAc /гексаны) приводила к получению 2-бром-1,3-бис-(диформетокси)бензола (1.51, 680 мг, 2,35 ммоль, выход 41,6%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества.

Стадия 2. 2,6-бис-(Диформетокси)анилин 1.52.

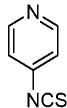
В круглодонную колбу, содержащую 2-бром-1,3-бис-(диформетокси)бензол (1.51, 410 мг, 1,42 ммоль), добавляли йодид меди(I) (54,0 мг, 0,28 ммоль), азид натрия (277 мг, 4,26 ммоль) и 1-аскорбат (+)-натрия (56,2 мг, 0,28 ммоль). Добавляли EtOH (5 мл) и воду (2 мл) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере N_2 и дегазировали Ar в течение 10 мин. Добавляли транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (44,7 мкл, 0,28 ммоль) при помощи шприца и грели синюю суспензию на масляной бане при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли смесью 9:1 насыщенный водный хлорид аммония:гидроксид аммония (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединяли органические слои, промывали смесью 9:1 насыщенный водный хлорид аммония:гидроксид аммония (20 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением коричневого маслянистого вещества (1.52), которое использовали без очистки на следующей стадии. Маслянистое вещество, полученное выше, растворяли в ТГФ (5 мл) и воде (2 мл) и добавляли триметилфосфин (1,0 М раствор в ТГФ, 1,4 мл, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 4 ч при КТ. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный бикарбонат натрия (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением желтого маслянистого вещества. Очистка путем флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , 0-50% EtOAc /гексаны) приводила к получению 2,6-бис-(диформетокси)анилина (1.52, 106 мг, 0,47 ммоль, выход 33% за 2 стадии) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 226,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3. 1,3-бис-(Дифторметокси)-2-изотиоцианатобензол 1.5.

В круглодонную колбу, содержащую 2,6-бис-(дифторметокси)анилин (251 мг, 1,12 ммоль) в ДХМ (5 мл), при КТ добавляли 1,1"-тиокарбонилди-2(1Н)-пиридон (272 мг, 1,17 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 5,5 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали с получением оранжевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Пример 1.6. Получение 4-изотиоцианатопиридина.



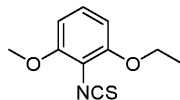
1.6

4-Изотиоцианатопиридин, пример 1.6.

В 20 мл пробирку, содержащую пиридин-4-амин (30,0 мг, 0,32 ммоль, Aldrich) в ДХМ (2 мл), при КТ добавляли 1,1"-тиокарбонилди-2(1Н)-пиридон (78 мг, 0,34 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 5 ч. Концентрировали реакционную смесь с получением оранжевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 137,1 (M+H)⁺.

Пример 1.7. Получение 1-этокси-2-изотиоцианато-3-метоксибензола.



1.7

Стадия 1. 1-Этокси-3-метокси-2-нитробензол, пример 1.71.

В колбу, содержащую 1-фтор-3-метокси-2-нитробензол (219 мг, 1,28 ммоль, Apollo Scientific), в атмосфере N₂ добавляли EtOH (1 мл) и 2-метилпропан-2-олат калия (1,0 М в ТГФ, 2,56 мл, 2,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при КТ в течение 73 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединяли органические слои, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-50% EtOAc/гексаны) приводила к получению 1-этокси-3-метокси-2-нитробензола в виде светло-бежевого маслянистого вещества, который выделяли в виде смеси 2:1 целевого продукта и нежелательного побочного продукта (который не был охарактеризован), смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 2-Этокси-6-метоксианилин, пример 1.72. К 1-этокси-3-метокси-2-нитробензолу (1.71) добавляли порошок железа (142 мг, 2,54 ммоль) и хлорид аммония (27,1 мг, 0,507 ммоль). Добавляли EtOH (8 мл) и H₂O (0,8 мл) и закрывали пробирку и грели на масляной бане при 80°C в течение 2 ч. Фильтровали суспензию и концентрировали фильтрат. Очистка путем флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-50% EtOAc/гексаны) приводила к получению 2-этокси-6-метоксианилина (1.72) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

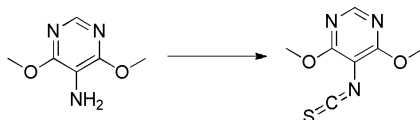
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 168,2 (M+H)⁺.

Стадия 3. 1-Этокси-2-изотиоцианато-3-метоксибензол, пример 1.7.

В 50 мл круглодонную колбу, содержащую 2-этокси-6-метоксианилин (85 мг, 0,508 ммоль) в ДХМ (5 мл), при КТ добавляли 1,1"-тиокарбонилди-бис-(пиридин-2(1Н)-он) (118 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 20 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали с получением титульного соединения в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 210,2 (M+H)⁺.

Пример 1.8. Получение 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидина.



1.8

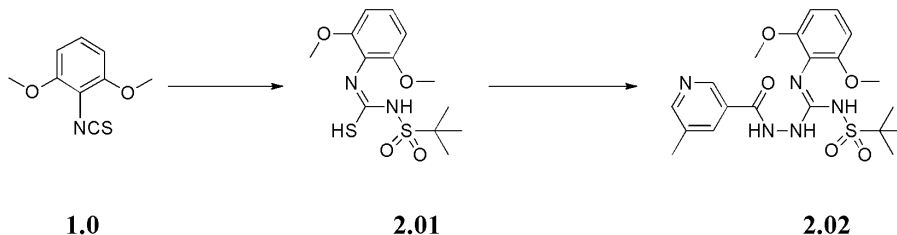
5-Изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин, пример 1.8.

В перемешиваемый раствор 1,1"-тиокарбонилди-2(1Н)-пиридона (14,97 г, 64,5 ммоль) в сухом ДХМ (75 мл) по каплям добавляли раствор 4,6-диметоксипиримидин-5-амин (D-L Chiral chemicals, 10 г, 64,5 ммоль) в ДХМ (75 мл) через капельную воронку при КТ в течение 40 мин. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 16 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали на силикагеле (0-30% EtOAc в гептанах) с получением целевого соединения 1.8 в виде белого твердого

вещества (12,75 г, 64,7 ммоль, выход 100%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 198,1 ($M+H$)⁺.

Пример 2.0. Получение 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридина.



N-(трет-Бутилсульфонил)-N'-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилникотиноил)гидразин-1-карбоксимидаид, пример 2.02.

В раствор трет-бутилсульфонамида (63 г, 0,46 моль, 1,05 экв.) и 2-изотиоцианато-1,3-диметоксифенола (1.0, 86 г, 0,44 моль, 1 экв.) в АСН (1,8 л) добавляли карбонат цезия (186 г, 0,57 моль, 1,3 экв.) 8-10 порциями. Смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Образование изотиомочевины подтверждали путем ЖХМС и ЯМР.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 333,4 ($M+H$)⁺.

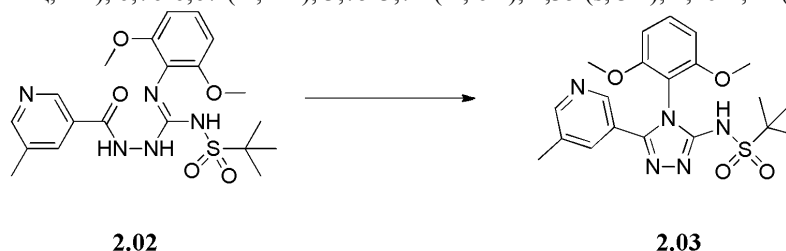
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,07 (t, $J=8,40$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J=8,36$ Гц, 2H), 3,68 (s, 6H), 1,06 (шир.s, 9H).

К изотиомочевине последовательно добавляли 5-метилникотингидразид (70 г, 0,46 моль, 1,05 экв.) и нитрат серебра (149 г, 0,88 моль, 2 экв.) 10 порциями (Примечание: добавление сопровождалось умеренным выделением тепла). Затем перемешивали полученную смесь в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли фильтрующий агент марки Celite® (2% (мас./мас.)) и перемешивали смесь в течение 10-15 мин. Реакционную смесь снова пропускали через фильтрующий агент марки Celite®. После промывки колонки с фильтрующим агентом марки Celite® ДХМ и 5% MeOH в ДХМ концентрировали смесь при пониженном давлении с получением черного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии [SiO_2 (60-120 меш); использовали ДХМ и MeOH в качестве элюента (продукт элюировался при 2-5% MeOH в ДХМ)] с получением 160 г титльного соединения 2.02 в виде белого твердого вещества (0,35 моль, 80%).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 450,7($M+H$)⁺.

МС (ИЭР, отр. ионы) m/z : 448,4($M-H$)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (шир.s, 1H), 9,09 (шир.s, 1H), 8,91-8,53 (m, 3H), 8,14-7,97 (m, 1H), 7,25 (d, $J=7,64$ Гц, 1H), 6,76-6,67 (m, 2H), 3,75-3,72 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,26-1,21 (m, 9H).

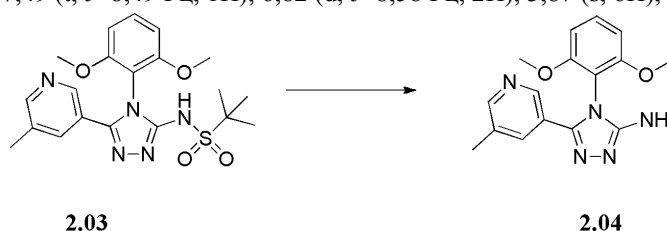


N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфонамид, пример 2.03.

В раствор N-(трет-бутилсульфонил)-N'-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилникотиноил)гидразин-1-карбоксимидаида (2.02, 160 г, 0,35 моль, 1 экв.) в диоксане (800 мл) добавляли ТФУ (136 мл, 203 г, 1,78 моль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры обратной конденсации при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 431,8 (M)⁺.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,19 (шир.s, 1H), 8,47 (d, $J=1,35$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=1,71$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=0,69$ Гц, 1H), 7,49 (t, $J=8,49$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=8,58$ Гц, 2H), 3,87 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

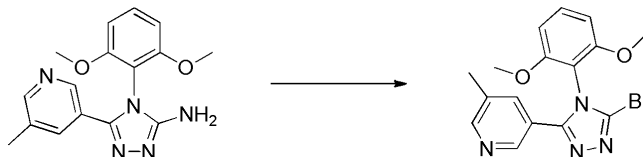


4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-амин, пример 2.04.

К N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфонамиду (пример 2.03, 153,0 г, 0,36 моль) в ТФУ (чистая, 760 мл, 5% (об./мас.)) добавляли анизол (115 г, 1,06 моль, 3 экв.), полученную смесь грели в течение ночи при 100°C (ТФУ интенсивно кипит). После завершения взаимодействия удаляли ТФУ с использованием насоса с глубоким вакуумом. Остаток помещали в минимальное количество льда и подщелачивали до pH 8-9 с использованием 10% раствора NaHCO₃. Образующиеся твердые вещества отфильтровывали с использованием воронки Бюхнера, промывали водой, петролевым эфиром и диэтиловым эфиром. Твердое вещество сушили с получением титульного соединения согласно примеру 2.04 в виде белого твердого вещества (88 г, 0,29 моль, 82% за две стадии).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 312,4 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,36 (d, J=1,44 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,88 Гц, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,56 Гц, 2H), 6,31 (шир.s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).



2.04

2.0

3-(5-Бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин, пример 2.0.

В перемешиваемый раствор 4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-амин (пример 2.04, 88 г, 0,28 моль, 1 экв.) дибромметане (3,5 л) добавляли бромид бензилтриэтиламмония (231 г, 0,85 моль, 3 экв.) и нитрит натрия (390 г, 5,65 моль, 20 экв.) при КТ. По каплям добавляли дихлоруксусную кислоту (46 мл, 73 г, 0,66 моль, 2 экв.) при 0°C (внутренняя температура) и перемешивали полученный раствор при КТ в течение 18 ч. Концентрировали реакционную смесь и помещали в силикагель и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали 80% EtOAc в петролейном эфире) с получением 36 г (0,09 моль, 34%) титульного соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

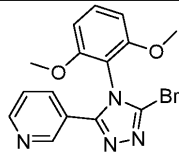
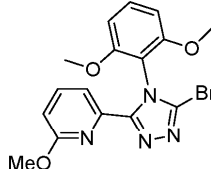
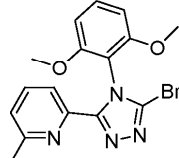
МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: (M+H)⁺=375,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (t, J=0,56 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,96 Гц, 1H), 7,86 (t, J=0,68 Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,48 Гц, 1H), 6,67 (d, J=8,52 Гц, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,33 (s, 3H).

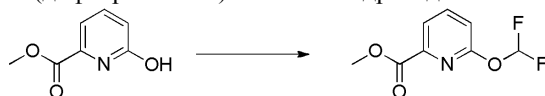
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46 (d, J=1,44 Гц, 1H), 8,22 (d, J=1,88 Гц, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,56 (t, J=8,52 Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,56 Гц, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

Соединения в табл. 2 синтезировали при помощи способа, приведенного в примере 2.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 2

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
2.1	Пример 1.0, никотиногидразид	 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин. МС (ИЭР) m/z=361,2.
2.2	Пример 1.0, 6-метоксипиколиногидразид	 2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-метоксипиридин. МС (ИЭР) m/z=391,0.
2.3	Пример 1.0, 6-метилпиколиногидразид	 2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-метилпиридин. МС (ИЭР) m/z =375,2.

Пример 3.0. Получение 6-(диформетокси)пиколиногидразида.



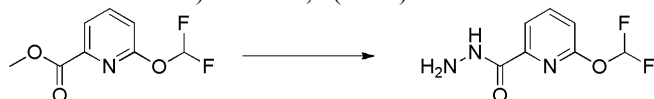
3.01

Метил-6-(диформетокси)пиколинат 3.01.

В 10 мл круглодонную колбу добавляли хлордифторацетат натрия (0,603 г, 3,96 ммоль), гидроксид натрия (0,046 мл, 2,43 ммоль) и метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилат (0,303 г, 1,98 ммоль) в ДМФ (3 мл). Реакционную смесь грели при 60°C в течение 18 ч и затем при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили над MgSO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого маслянистого вещества. Полученное вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-50% смесями EtOAc в гексанах, с получением соединения согласно примеру 3.01 (0,281 г, 1,38 ммоль, выход 70%) в виде белого маслянистого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84-7,96 (m, 2H), 7,42-7,83 (m, 1H), 7,11 (dd, J=8,02, 0,98 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 203,9 (M+H)⁺.



3.01

3.0

6-(Диформетокси)пиколиногидразид, пример 3.0.

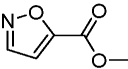
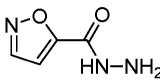
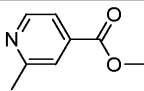
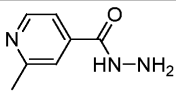
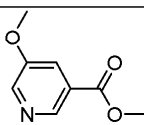
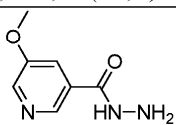
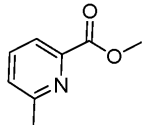
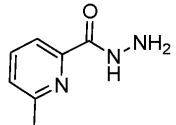
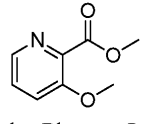
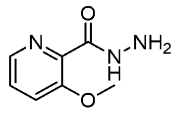
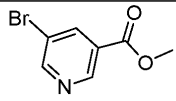
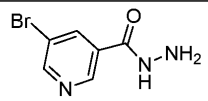
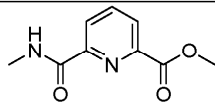
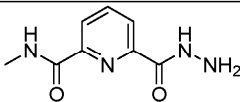
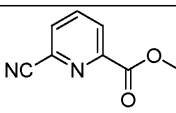
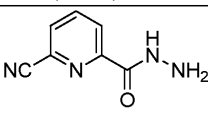
В раствор соединения согласно примеру 3.01 (0,280 г, 1,38 ммоль) в MeOH (9 мл) добавляли гидразин (0,047 мл, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч, после чего концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду (10 мл). Белую суспензию замораживали на бане сухой лед/ацетон и лиофилизировали с получением соединения согласно примеру 3.0 (0,280 г, 1,38 ммоль, выход 100%).

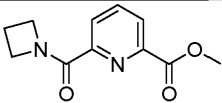
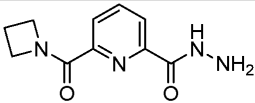
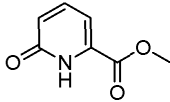
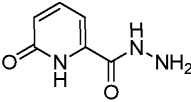
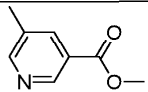
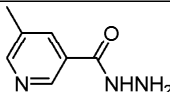
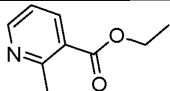
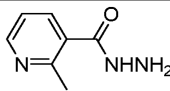
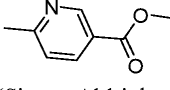
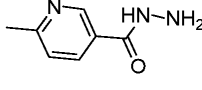
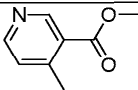
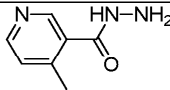
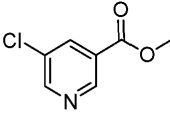
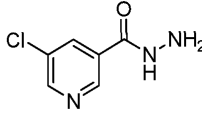
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,10 (dd, J=8,12, 0,88 Гц, 1H), 7,36 (t, J=73,55 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,02 Гц, 1H), 8,00 (d, J=0,98 Гц, 1H).

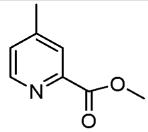
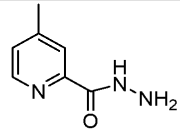
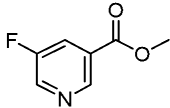
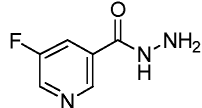
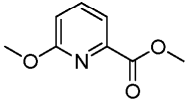
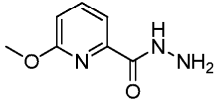
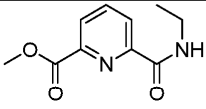
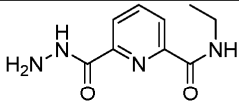
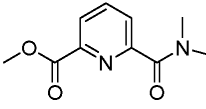
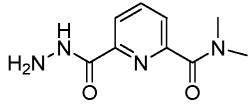
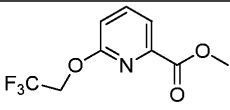
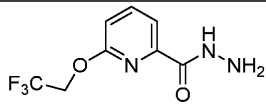
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 203,9 (M+H)⁺.

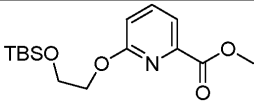
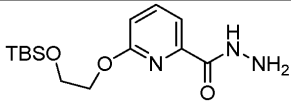
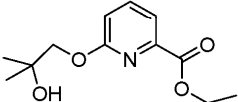
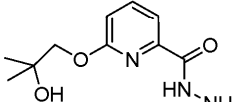
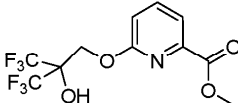
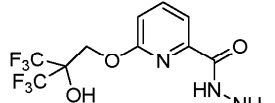
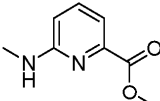
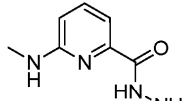
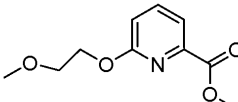
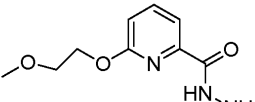
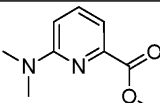
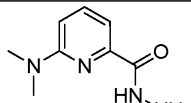
Соединения в табл. 3 синтезировали согласно способу, приведенному в примере 3.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 3

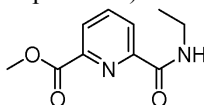
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
3.1		 изоксазол-5-карбогидразид. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,50 (d, J=1,96 Гц, 1H), 6,94 (d, J=1,96 Гц, 1H). МС (ИЭР) m/z =128,1.
3.2		 2-метилизоникотиногидразид. ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,64 (1H, шир.s), 7,57 (1H, шир.s), 7,44 (1H, шир.s), 2,53-2,75 (3H, s).
3.3	 Matrix Scientific, Columbia, SC, USA	 5-метоксиникотиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 168,2 (M+H) ⁺ .
3.4	 Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA	 6-метилпиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 152,1 (M+H) ⁺ .
3.5	 Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA	 3-метоксипиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 168,1 (M+H) ⁺ .
3.6	 Oakwood Products, Inc. West Columbia, SC, USA	 5-бромникотиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 215,8, 217,9 (M+H) ⁺ .
3.7	 Пример 3.53	 6-(гидразинкарбонил)-N-метилпиколинамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 195,1 (M+H) ⁺ .
3.8 или 3.48	 коммерчески	 6-цианопиколиногидразид.

	доступен в Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA	ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 162,9 (M+H) ⁺ .
3.9	 Пример 3.54	 6-(азетидин-1-карбонил)пиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 221,0 (M+H)⁺.
3.10	 Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA	 6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбогидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 153,9 (M+H)⁺.
3.11	 VWR International, LLC	 5-метилникотиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 152,1 (M+H)⁺.
3.12	 (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.)	 2-метилникотиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 152,1 (M+H)⁺.
3.13	 (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.)	 6-метилникотиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 152,1 (M+H)⁺.
3.14	 (Astatech, Inc.)	 4-метилникотиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 152,1 (M+H)⁺.
3.15	 (Пример 3.38)	 5-хлорникотиногидразид.

		ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 172,1 (M+H) ⁺ .
3.16	 (Sigma Aldrich)	 4-метилпиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 152,1 (M+H)⁺.
3.17	 (Combi-Blocks Inc.)	 5-фторникотиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 156,1 (M+H)⁺.
3.18	 (Sigma Aldrich)	 6-метоксипиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 168,1 (M+H)⁺.
3.19	 (Пример 3.28)	 N-этил-6-(гидразинкарбонил)-пиколинамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 209,1 (M+H)⁺.
3.20	 (Пример 3.29)	 6-(гидразинкарбонил)-N,N-диметилпиколинамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 209,1 (M+H)⁺.
3.21	 (Пример 3.31)	 6-(2,2,2-трифторэтоксипиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 236,1 (M+H)⁺.

3.22	 (Пример 3.31)	 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)этокси)пиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 312,2 (M+H)⁺.
3.23	 (Пример 3.34)	 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-пиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 226,1 (M+H)⁺.
3.24	 (Пример 3.35)	 6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)-пиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 334,0 (M+H)⁺.
3.25	 (Пример 3.36)	 6-(метиламино)пиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 167,1 (M+H)⁺.
3.26	 (Пример 3.33)	 6-(2-метоксиэтокси)-пиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 212,1 (M+H)⁺.
3.27	 (Пример 3.37)	 6-(диметиламино)пиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 181,1 (M+H)⁺.

Пример 3.28. Получение метил-6-(этилкарбамоил)пиколината.



3.28

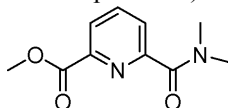
Метил-6-(этилкарбамоил)пиколинат, пример 3.28.

В смесь 6-(метоксикарбонил)пиридин-2-карбоновой кислоты (0,74 мл, 5,52 ммоль) (доступна в Matrix Scientific) и гидрохлорида этанамина (0,675 г, 8,28 ммоль, Fluka Chemie GmbH) в ДМФ (10 мл) по частям добавляли N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметан-

аминия гексафторфосфата N-оксид (2,31 г, 6,07 ммоль, Oakwood Products, Inc.) при КТ, затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,921 мл, 11,04 ммоль, Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.). Полученную смесь перемешивали при КТ и отслеживали путем ЖХМС. После завершения взаимодействия смесь наносили непосредственно в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (125 г), элюируя с градиентом от 0 до 100% смеси EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения (1,11 г, 5,33 ммоль, выход 97%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 209,1 (M+H)⁺.

Пример 3.29. Получение метил-6-(диметилкарбамоил)пиколината.

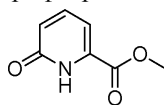


3.29

Метил-6-(диметилкарбамоил)пиколинат, пример 3.29. Указанное соединение получали при помощи способа, описанного в примере 3.28.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 209,1 (M+H)⁺.

Пример 3.30. Получение метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиколината.

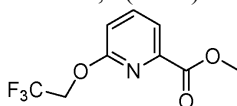


3.31

Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилат, пример 3.31.

В охлажденную суспензию 6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 35,9 ммоль, Sigma Aldrich) в MeOH (100 мл, 35,9 ммоль) на бане лед/вода по каплям добавляли тионилхлорид (7,82 мл, 108 ммоль, Sigma Aldrich). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Затем концентрировали смесь в вакууме и сушили с получением титульного соединения (5,6 г, 100%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 154,1 (M+H)⁺.



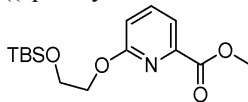
3.30

Метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиколинат, пример 3.30.

В смесь метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (1,0 г, 6,53 ммоль) (пример 3.31) и карбоната цезия (3,19 г, 9,80 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-2-йодэтан (2,74 г, 13,06 ммоль, Sigma Aldrich). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 дней. Смесь охлаждали до КТ, добавляли 30 мл воды и использовали 1н. раствор HCl для нейтрализации смеси до pH ~5. Затем полученную смесь экстрагировали EtOAc (4×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси EtOAc в гептанах с градиентом 0-100% в качестве элюента, с получением метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиколината (134 мг, 9%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 236,1 (M+H)⁺.

Пример 3.32. Получение метил-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этоксипиколината.



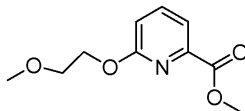
3.32

Метил-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этоксипиколинат, пример 3.32.

В раствор метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (3.31, 1,0 г, 6,53 ммоль) в ДМФ (16,33 мл) добавляли трет-бутил(2-йодэтоксидиметилсилан (2,80 г, 9,80 ммоль, Sigma Aldrich). Полученную смесь перемешивали при 80°C и отслеживали путем ЖХМС. После завершения взаимодействия добавляли 100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали полученную смесь EtOAc (4×100 мл). Объединенные экстракты промывали водой (×2) и соевым раствором (×2), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали в системе CombiFlash на 120 г колонке с силикагелем, используя смеси EtOAc в гептанах с градиентом 0-80% в качестве элюента, с получением соединения согласно примеру 3.32 (969 мг, 47,6%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 312,1 (M+H)⁺.

Пример 3.33. Получение метил-6-(2-метоксиэтокси)пиколината.



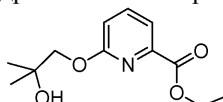
3.33

Метил-6-(2-метоксиэтокси)пиколинат, пример 3.33.

Титульное соединение получали при помощи способа, описанного в примере 3.32.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 212,0 (M+H)⁺.

Пример 3.34. Получение этил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиколината.



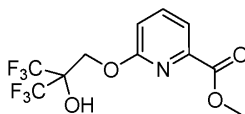
3.34

Этил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиколинат, пример 3.34.

В смесь этил-6-гидроксипиридин-2-карбоксилата (0,41 мл, 2,99 ммоль, Matrix Scientific) и карбоната цезия (0,29 мл, 3,59 ммоль) в ДМФ (5,98 мл) добавляли изобутиленоксид (0,32 мл, 3,59 ммоль, TCI America) при КТ. Полученную смесь перемешивали при 40°C и отслеживали путем ЖХМС. После завершения взаимодействия фильтровали смесь и промывали (100 мл). Переносили фильтрат в делительную воронку и промывали водой (×2), солевым раствором, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси EtOAc в гептане с градиентом 0-100% в качестве элюента, с получением титульного соединения (3.34, 564 мг, 79%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 240,1 (M+H)⁺.

Пример 3.35. Получение метил-6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)-пиколината.



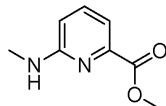
3.35

Метил-6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)-пиколинат, пример 3.35.

В перемешиваемую смесь метил-6-гидроксипиколината (3.31, 1,50 г, 9,80 ммоль) и карбоната цезия (4,79 г, 14,69 ммоль) в ДМФ (19,59 мл) добавляли 2,2-бис-(трифторметил)оксиран (2,65 мл, 14,69 ммоль, Apollo Scientific Ltd.) при КТ и перемешивали смесь при КТ и отслеживали путем ЖХМС. После завершения взаимодействия фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc. Органический раствор промывали водой (×2) и солевым раствором, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси EtOAc в гептане с градиентом 0-100% в качестве элюента, с получением титульного соединения (3.35, 1,13 г, 34,6%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 334,0 (M+H)⁺.

Пример 3.36. Получение метил-6-(метиламино)пиколината.



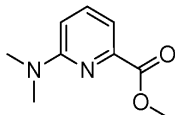
3.36

Метил-6-(метиламино)пиколинат, пример 3.36.

В смесь 6-амино-2-пиколиновой кислоты (0,96 мл, 9,77 ммоль, Chem. Impex. International.) и карбоната цезия (7,82 мл, 97,7 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли йодметан (1,52 мл, 24,43 ммоль, Sigma Aldrich). Смесь перемешивали при КТ и отслеживали путем ЖХМС. Фильтровали смесь через подложку с фильтрующим агентом марки Celite® и промывали EtOAc. Концентрировали фильтрат и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, используя смеси EtOAc в гептане с градиентом 0-100% в качестве элюента, с получением титульного соединения (3.36, 283 мг, 27%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 167,1 (M+H)⁺.

Пример 3.37. Получение метил-6-(диметиламино)пиколината.



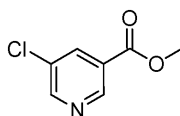
3.37

Метил-6-(диметиламино)пиколинат, пример 3.37.

Титульное соединение получали при помощи способа, описанного в примере 3.36.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 181,1 ($M+H$)⁺.

Пример 3.38. Получение метил-5-хлорникотината.



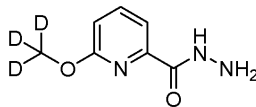
3.38

Метил-5-хлорникотинат, пример 3.38.

В суспензию 5-хлорникотиновой кислоты (0,68 мл, 6,35 ммоль) в MeOH (8 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (1,5 мл, 20,55 ммоль) при 0°C. Полученную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 24 ч. Концентрировали смесь и к остатку добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (4×50 мл). Объединенные экстракты промывали раствором бикарбоната натрия, водой и соевым раствором и затем сушили безводным сульфатом натрия. Удаляли осушающий агент путем фильтрования и промывали EtOAc. Концентрировали фильтрат в вакууме и сушили с получением титульного соединения (3.38, 698 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,80 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,73 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (dd, J=2,4, 2,4 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

Пример 3.40. Получение 6-([²H₃]метокси)пиколиногидразида.



3.40

Стадия 1. ([²H₃]Метил)-6-([²H₃]метокси)пиколинат 3.39.

В 25 мл круглодонную колбу добавляли метил-6-хлорпиколинат (2,00 г, 11,66 ммоль, Matrix Scientific), 1,4-диоксан, CD₃OD (5,31 мл, 117 ммоль, Aldrich) и 2-метилпропан-2-олат калия (1,31 г, 11,66 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 19 ч и затем при 50°C в течение еще 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (20 мл) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (120 г SiO₂, 0-100% EtOAc/гексаны) приводила к получению ([²H₃]метил)-6-([²H₃]метокси)пиколината (3.39, 840 мг, 4,85 ммоль, выход 41,6%) в виде белого твердого вещества.

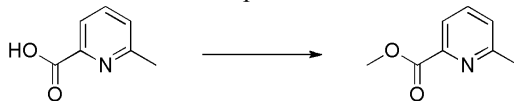
Стадия 2. 6-([²H₃]метокси)пиколиногидразид 3.40.

В раствор ([²H₃]метил)-6-([²H₃]метокси)пиколината (3.39, 840 мг, 4,85 ммоль) в MeOH (26 мл) на водяной бане с температурой окружающей среды добавляли гидразин (0,244 мл, 7,76 ммоль) (безводный) в течение 1 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 22 ч. Концентрировали реакционную смесь, полученное твердое вещество суспендировали в EtOAc (5 мл) и фильтровали суспензию и собирали твердое вещество. Твердое вещество промывали EtOAc (2×5 мл) и сушили с получением титульного соединения (3.40, 545 мг, 3,20 ммоль, выход 66,0%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,74 (шир.s, 1H), 7,84 (dd, J=8,3, 7,3 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=7,2, 0,8 Гц, 1H), 6,97 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,56 (d, J=3,9 Гц, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 171,2 ($M+H$)⁺.

Пример 3.42. Получение 6-метилпиколиногидразида.

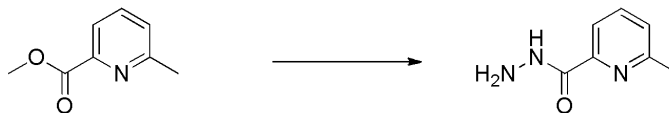


3.41

Метил-6-метилпиколинат 3.41.

В 250 мл круглодонную колбу добавляли 6-метилпиколиновую кислоту (ТСІ, 5,35 г, 39,0 ммоль) и MeOH (100 мл). По каплям добавляли концентрированную серную кислоту (3,12 мл, 58,5 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 48 ч. После охлаждения до КТ выпаривали основную часть растворителя. Полученный остаток разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-метилпиколината (5,33 г, 35,3 ммоль, выход 90%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

МС (M+H)⁺ 152,0.



3.41

3.42

6-Метилпиколиногидразид 3.42.

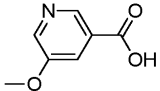
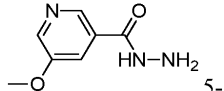
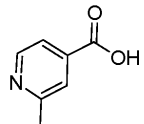
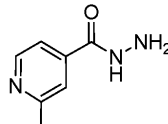
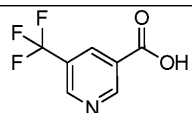
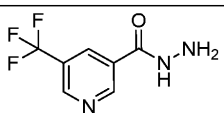
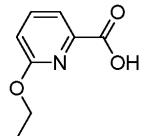
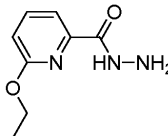
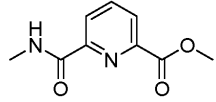
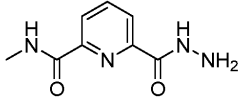
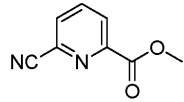
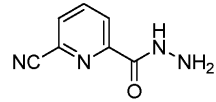
В перемешиваемый раствор метил-6-метилпиколината (1,50 г, 9,96 ммоль) в MeOH (50 мл) в 250 мл круглодонной колбе по каплям добавляли гидразин (0,407 мл, 12,95 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч, после чего концентрировали смесь в вакууме. Полученное твердое вещество растирали с EtOAc и гексанами и сушили в вакууме с получением титульного соединения (1,40 г, 9,26 ммоль, выход 93%) в виде беловатого твердого вещества.

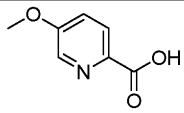
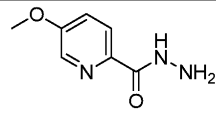
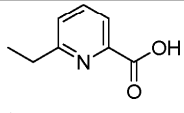
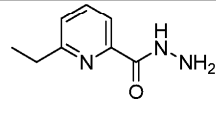
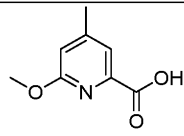
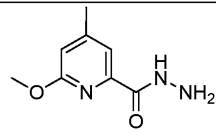
¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9,02 (шир.s, 1H), 7,97 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,07 (шир.s, 2H), 2,57 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 152,1 (M+H)⁺.

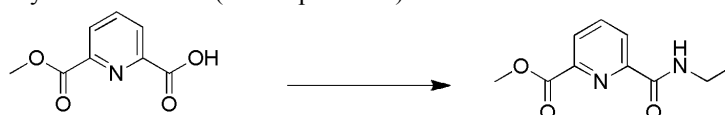
Соединения в табл. 4 синтезировали согласно способу, приведенному в примере 3.42, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 4

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
3.43	 5-метоксиникотиновая кислота (Matrix Scientific)	 метоксиникотиногидразид. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,93 (шир.s, 1H), 8,57 (шир.s, 1H), 8,40 (шир.s, 1H), 7,71 (шир.s, 1H), 4,56 (шир.s, 2H), 3,87 (шир.s, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 168,1 (M+H) $^+$.
3.44	 (коммерчески доступна в Richmond Chemical Corp, Oak Brook, IL, USA)	 2-метилизоникотиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 152,0 (M+H) $^+$.
3.45	 (коммерчески доступна в Apollo Scientific Ltd, Stockport, Cheshire, UK)	 5-(трифторметил)никотиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 205,9 (M+H) $^+$.
3.46	 (коммерчески доступна в Matrix Scientific, Columbia, SC, USA)	 6-этоксипикотиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 182,0 (M+H) $^+$.
3.47	 (Пример 3.53)	 6-(гидразинкарбонил)-N-метилпикотиламид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 195,1 (M+H) $^+$.
3.48 или 3.8	 (коммерчески доступен в Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA)	 6-цианопикотиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 162,9 (M+H) $^+$.

3.49	 (коммерчески доступна в Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA)	 5-метоксипиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 167,9 (M+H) ⁺ .
3.50	 (коммерчески доступна в Oakwood Products, Inc. West Columbia, SC, USA)	 6-этилпиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 166,0 (M+H) ⁺ .
3.51	 (коммерчески доступна в ACES Pharma, Inc, Princeton, NJ, USA)	 6-метокси-4-метилпиколиногидразид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 182,0 (M+H) ⁺ .

Пример 3.52. Получение метил-6-(этилкарбамоил)пиколината.



3.52

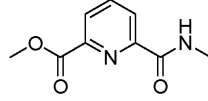
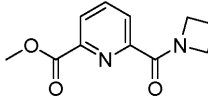
Метил-6-(этилкарбамоил)пиколинат, пример 3.52.

В смесь 6-(метоксикарбонил)пиридин-2-карбоновой кислоты (0,735 мл, 5,52 ммоль, коммерчески доступна в Matrix Scientific, Columbia, SC, USA) и гидрохлорида этанамина (0,675 г, 8,28 ммоль, коммерчески доступен в Fluka, Buchs, St. Gallen, Switzerland) в ДМФ (10 мл) по частям добавляли (1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида гексафторфосфат) (2,31 г, 6,07 ммоль, коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc. West Columbia, SC, USA) при КТ, затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,92 мл, 11,04 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA). Полученную смесь перемешивали при КТ и отслеживали путем ЖХМС. После завершения взаимодействия смесь наносили непосредственно в небольшой слой силикагеля и очищали путем колоночной хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (125 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения метил-6-(этилкарбамоил)пиколината (1,11 г, 5,33 ммоль, выход 97%).

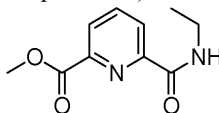
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 209,1 (M+H)⁺.

Соединения в табл. 5 синтезировали согласно способу, приведенному в примере 3.52, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 5

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
3.53	Гидрохлорид метиламина (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	 Метил-6-(метилкарбамоил)пиколинат. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 195,1 (M+H) ⁺ .
3.54	Азетидин (коммерчески доступен в Acros Organic, NJ, USA)	 Метил-6-(азетидин-1-карбонил)пиколинат. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 221,1 (M+H) ⁺ .

Пример 3.55. Получение метил-6-(этилкарбамоил)пиколината.



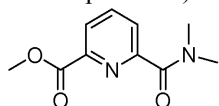
3.55

Метил-6-(этилкарбамоил)пиколинат, пример 3.55.

Титульное соединение получали при помощи способа, описанного в примере 3.52.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 209,1 ($M+H$)⁺.

Пример 3.56. Получение метил-6-(диметилкарбамоил)пиколината.



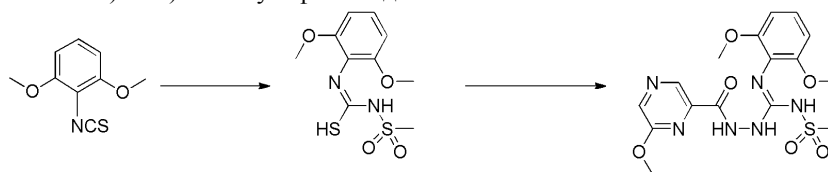
3.56

Метил-6-(диметилкарбамоил)пиколинат, пример 3.56.

Титульное соединение получали при помощи способа, описанного в примере 3.52.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы): 209,1 ($M+H$)⁺.

Пример 4.0. Получение N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)метансульфонамида.



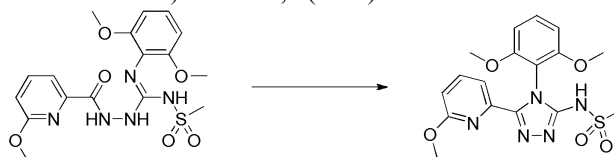
1.0

4.01

(Z)-N'-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-метоксипиколиноил)-N-(метилсульфонил)гидразинкарбоксимид-амид, пример 4.01.

В раствор 2-изотиоцианато-1,3-диметоксibenзола (пример 1.0, 3,83 г, 19,62 ммоль) и метансульфонамида (1,96 г, 20,60 ммоль) в ACN (98 мл) при КТ добавляли карбонат цезия. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере N₂. В смесь за один раз добавляли гидразид 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (пример 3.18, 3,44 г, 20,60 ммоль), затем нитрат серебра(I) (6,66 г, 39,2 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение 2 ч. Полученное вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-15% смесями MeOH в ДХМ, с получением титульного соединения 4.01 (3,83 г, 9,04 ммоль, выход 46%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (отрицательные ионы) m/z : 448,4 ($M-H$)⁺.



4.01

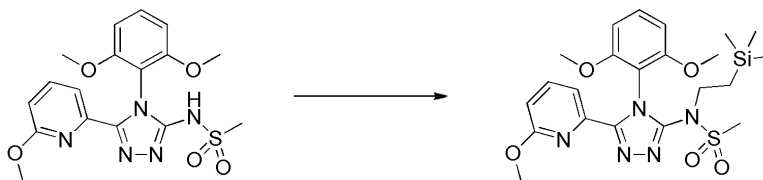
4.02

N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метансульфонамид, пример 4.02.

В суспензию (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-метоксипиколиноил)-N-(метилсульфонамил)-гидразинкарбоксимида (3,82 г, 9,02 ммоль, пример 4.01) в 1,4-диоксане (45 мл) добавляли ТФУ (3,35 мл, 45,1 ммоль). Реакционную смесь грели при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли в ДХМ (100 мл) и насыщенном NaHCO₃ (водный) (100 мл). Разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединяли органические экстракты и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением продукта, который наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-50% В/А (В=26% EtOH в EtOAc, А=ДХМ), с получением титульного соединения 4.02 (2,98 г, 7,35 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,34 (s, 1H), 7,80 (dd, J=8,31, 7,53 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=7,43, 0,59 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,22, 0,59 Гц, 1H), 6,79 (d, J=8,41 Гц, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,10 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 406,2 ($M+H$)⁺.



4.02

4.0

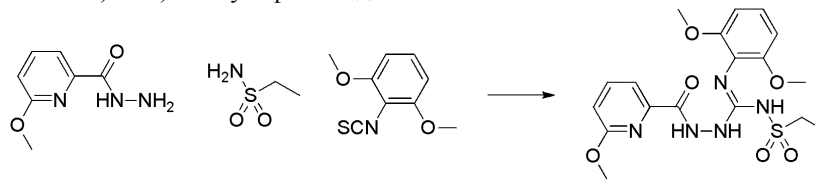
N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)метансульфонамид, пример 4.0.

N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метансульфонамид 4.02 (2,86 г, 7,05 ммоль) перегоняли в виде азеотропа с толуолом и затем суспендировали в толуоле (35 мл). В полученную смесь добавляли 2-(триметилсилил)этанол (2,022 мл, 14,11 ммоль) и через раствор продували N_2 в течение 3 мин. Добавляли цианометилентрибутил-фосфоран (3,06 мл, 12,70 ммоль) и через раствор снова продували N_2 в течение 2 мин. Затем реакционную смесь грели при 90°C в течение 15 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ, наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (330 г), элюируя с градиентом 0-50% смесью EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 4.0 (3,07 г, 6,07 ммоль, выход 86%) в виде беловатого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 7,60-7,65 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,35 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J=8,12, 0,88$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=8,61$ Гц, 2H), 4,34-4,40 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,27-1,38 (m, 2H), 0,09-0,12 (m, 9H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 506,1 ($M+H$) $^+$.

Пример 5.0. Получение N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамида.



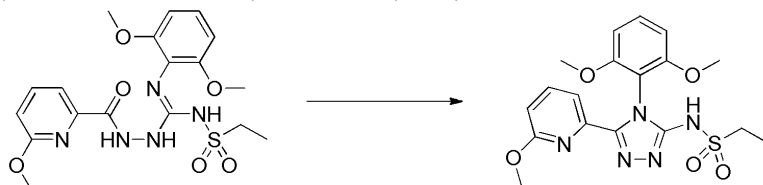
1.0

5.01

(Z)-N'-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-метоксипиколиноил)-N-(метилсульфонил)гидразинкарбоксимид-амид, пример 5.01.

В раствор 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензола (пример 1.0, 3,90 г, 20,0 ммоль) и этилсульфонамида (1,81 мл, 21,0 ммоль) в ACN (100 мл) при температуре окружающей среды за один раз добавляли карбонат цезия (8,46 г, 26,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на выходных. В смесь за один раз добавляли 6-метоксипиколиногидразид (3,51 г, 21,0 ммоль), затем нитрат серебра(I) (6,79 г, 40,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин. Полученное вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (40 г), элюируя с градиентом 0-100% В/А (В=15% MeOH/ДХМ, А=ДХМ), с получением титульного соединения 5.01 (8,22 г, 18,8 ммоль, выход 94%) в виде беловатого порошка.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 438,2 ($M+H$) $^+$.



5.01

5.02

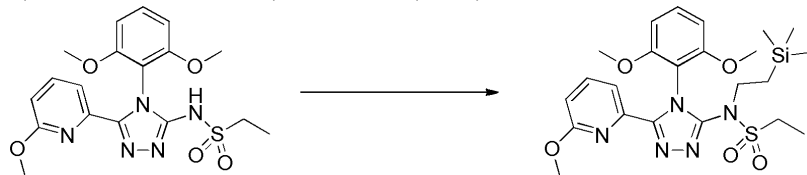
N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид, пример 5.02.

В раствор (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-N-(этилсульфонил)-2-(6-метоксипиколиноил)гидразинкарбоксимида 5.01 (7,18 г, 16,4 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляли ТФУ (6,1 мл, 82 ммоль). Реакционную смесь грели при 100°C в течение 20 ч. Удаляли максимально возможное количество растворителя и ТФУ на ротаторном испарителе при 50°C. Остаток разделяли в ДХМ (200 мл) и воде (200 мл) и доводили pH до 7-8 путем добавления насыщенного $NaHCO_3$ (водный). Разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой

слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (330 г), элюируя с градиентом 0-50% В/А (В=23% EtOH в EtOAc, А=ДХМ), с получением титульного соединения 5.02 (6,47 г, 15,4 ммоль, выход 94%) в виде беловатого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,26 (s, 1H), 7,80 (dd, $J=8,31$, 7,53 Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=7,43$, 0,59 Гц, 1H), 7,40 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,82 (dd, $J=8,31$, 0,68 Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,61$ Гц, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,10 (s, 3H), 2,88 (q, $J=7,30$ Гц, 2H), 1,13 (t, $J=7,34$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 420,2 ($M+H$) $^+$.



5.02

5.0

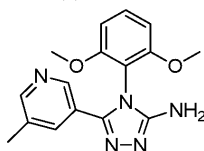
N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 5.0.

N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид 5.02 (7,36 г, 17,6 ммоль) перегоняли в виде азеотропа с толуолом и суспендировали в толуоле (88 мл). В смесь добавляли 2-(триметилсилил)этанол (5,03 мл, 35,1 ммоль). Смесь продували газообразным азотом в течение 3 мин. Затем добавляли цианометилентрибутил-фосфоран (7,62 мл, 31,6 ммоль) и реакционную смесь дополнительно продували азотом в течение 2 мин. Реакционную смесь грели при 90°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до КТ. Раствор наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (330 г), элюируя с градиентом 0-50% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 5.0 (7,90 г, 15,2 ммоль, выход 87%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 7,60-7,65 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,35 (t, $J=8,41$ Гц, 1H), 6,69 (dd, $J=8,12$, 0,88 Гц, 1H), 6,63 (d, $J=8,61$ Гц, 2H), 4,38-4,45 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 2,72 (q, $J=7,24$ Гц, 2H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,34$ Гц, 3H), 0,09-0,12 (m, 9H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 520,3 ($M+H$) $^+$.

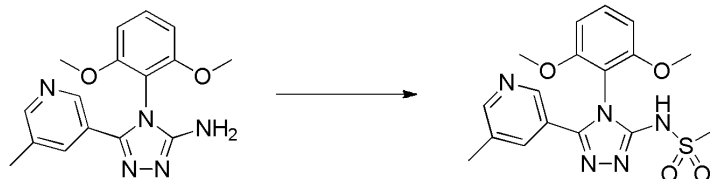
Пример 6.0. Получение N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)метансульфонамида.



6.01

4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-амин, пример 6.01.

Соединение согласно примеру 6.01 получали аналогично способу, описанному в примере 2.04, с использованием 5-метилникотиниогидразида (коммерчески доступен в Apollo scientific).



6.01

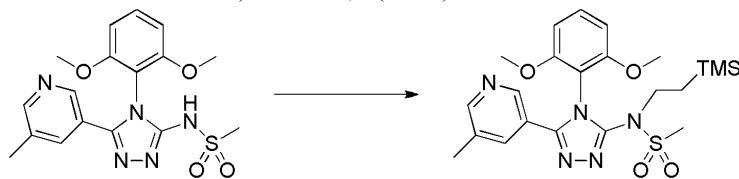
6.02

N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метансульфонамид, пример 6.02.

В 250 мл круглодонную колбу добавляли 6.01 (2,09 г, 6,71 ммоль) в ТГФ (48 мл). По каплям добавляли трет-бутоксид калия (1,0 М раствор в ТГФ, 14,77 мл, 14,77 ммоль) при перемешивании в атмосфере N_2 . Реакционная смесь превращалась в коричневый раствор. Затем реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 15 мин и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,571 мл, 7,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3,5 ч, и анализ ЖХМС указывал на практически полное завершение взаимодействия. Реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали смесь EtOAc. Было показано, что нерастворимое белое твердое вещество, которое выделяли путем фильтрования, представляло собой целевой продукт. Органический экстракт промывали соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде светло-

желтого твердого вещества. Объединяли две порции продукта с получением 6.02 (1,5 г, 3,85 ммоль, выход 57,4%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 390,2 ($M+H$)⁺.



6.02

6.0

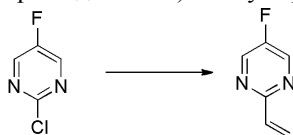
N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)-этил)метансульфонамид, пример 6.0.

Соединение 6.02 (1,5 г, 3,85 ммоль) перегоняли в виде азеотропа с толуолом и затем суспендировали в толуоле (30 мл). Добавляли 2-(триметилсилил)этанол (1,10 мл, 7,70 ммоль) и цианометилентрибутил-фосфоран (1,67 мл, 6,93 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 25 мин. Реакционную смесь охлаждали до КТ и очищали путем хроматографии на силикагеле (с градиентом 0-100% смесями EtOAc в ДХМ) с получением титulyного соединения 6.0 (1,4 г, 2,86 ммоль, выход 74%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (d, J=1,47 Гц, 1H), 8,23 (d, J=1,96 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (t, J=8,39 Гц, 1H), 6,49 (d, J=8,31 Гц, 2H), 4,17-4,23 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,16-2,19 (m, 3H), 1,14-1,26 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 490,3 ($M+H$)⁺.

Пример 7.0. Получение 2-(5-фторпиримидин-2-ил)этансульфонамида.

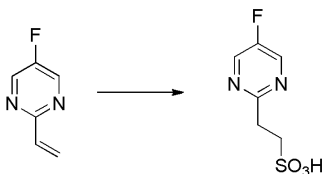


7.01

5-Фтор-2-винилпиримидин, пример 7.01.

В раствор 2-хлор-5-фторпиримидина (10,0 г, 75,46 ммоль, Sigma Aldrich) в ДМФ (100 мл) добавляли трибутил(винил)олово (31,1 г, 98,09 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь продували N₂ в течение 5 мин и добавляли Pd(PPh₃)₄ (2,62 г, 2,26 ммоль). Реакционную смесь дополнительно дегазировали N₂ в течение 5 мин и перемешивали при 100°C в течение 24 ч. После завершения взаимодействия (отслеживали путем ТСХ) реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили реакцию водой (100 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (колонка Redisep, 120 г; элюирование: 6% EtOAc в гексанах) с получением 7.01 (8,0 г, 85,1%) в виде маслянистого вещества. МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 125,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58-8,49 (m, 2H), 6,86 (dd, J=17,4, 10,6 Гц, 1H), 6,53 (d, J=17,3 Гц, 1H), 5,70 (d, J=10,6 Гц, 1H).



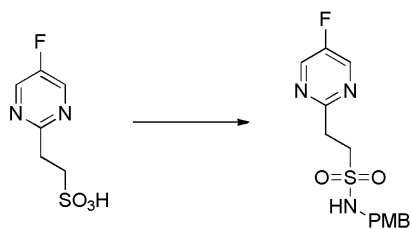
7.01

7.02

2-(5-Фторпиримидин-2-ил)этансульфокислота, пример 7.02.

Раствор 7.01 (20,0 г, 16,12 ммоль) в насыщенном водном NaHSO₃ (80 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. После завершения взаимодействия (отслеживали путем ТСХ) концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии (120 г Redisep, элюирование: 4-10% H₂O в ACN) с получением титulyного соединения 7.02 (16,0 г, 47,9%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89-8,73 (m, 2H), 3,17 (t, J=8,2 Гц, 2H), 2,85 (t, J=8,2 Гц, 2H).



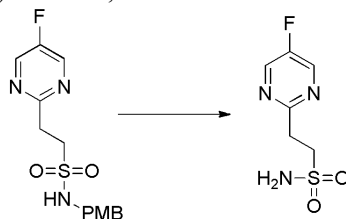
7.02

7.03

2-(5-Фторпиримидин-2-ил)-N-(4-метоксibenзил)этансульфонамид, пример 7.03.

В суспензию 7.02 (16,0 г, 77,30 ммоль) в ДХМ (385 мл) добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (29,4 г, 231,8 ммоль), затем ДМФ (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь перегоняли в виде азеотропа с циклопентилметилловым эфиром для удаления следов ангидрида щавелевой кислоты. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (385 мл), охлаждали до 0°C и добавляли 4-метоксибензиламин (31,8 г, 231,88 ммоль), затем ТЭА (39,1 г, 386,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. После завершения взаимодействия (отслеживали путем ТСХ) реакцию гасили водой (500 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (2×400 мл). Объединяли органические слои и промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, 100-200 меш; элюирование 55% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения 7.03 (13,5 г, 53,5%) в виде желтоватого твердого вещества.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 326,1.



7.03

7.0

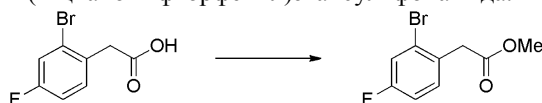
2-(5-Фторпиримидин-2-ил)этансульфонамид, пример 7.0.

В суспензию 7.03 (13,5 г, 41,41 ммоль) в ДХМ (46 мл) добавляли ТФУ (207 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. После завершения взаимодействия концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка, который очищали путем флэш-хроматографии (элюирование: 65% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения 7.0 (5,3 г, 62,5%) в виде желтоватого твердого вещества.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 206,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,77 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,24-3,20 (s, 2H).

Пример 8.0. Получение 2-(2-циано-4-фторфенил)этансульфонамида.

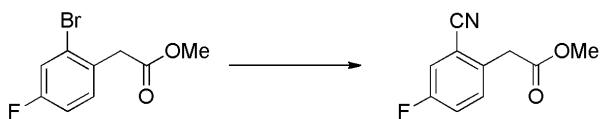


8.01

Метил-2-(2-бром-4-фторфенил)ацетат, пример 8.01.

В раствор 2-бром-4-фторфенилуксусной кислоты (коммерчески доступна в Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, USA) (25,0 г, 0,11 моль) в MeOH (100 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (23,5 мл, 0,32 моль) при 0°C. Затем полученную смесь грели при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ и удаляли летучие вещества в вакууме. Полученное таким образом вещество разбавляли ДХМ и промывали водным раствором бикарбоната натрия и водой. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения 8.01 (26 г, 100%), которое использовали в таком виде на следующей стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,59 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,5, 6,2 Гц, 1H), 7,25 (td, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,63 (s, 3H).



8.01

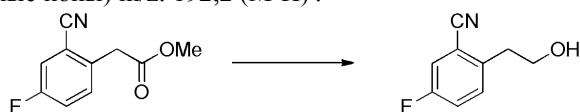
8.02

Метил-2-(2-циано-4-фторфенил)ацетат, пример 8.02.

В раствор 8.01 (8,0 г, 0,032 моль) в диметилацетамиде (60 мл) добавляли цианид цинка (5,7 г, 0,049 моль). Затем колбу дегазировали аргоном и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий (1,7 г, 0,003 моль). Затем полученную смесь грели при 110°C в течение 18 ч в закрытой пробирке. После этого охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20-25% смесей EtOAc и гексанов в качестве элюента с получением титульного соединения 8.02 (5,4 г, 86%) в виде светло-коричневой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91-7,81 (m, 1H), 7,68-7,51 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

МС-ИЭР (отрицательные ионы) m/z: 192,2 (M-H)⁻.



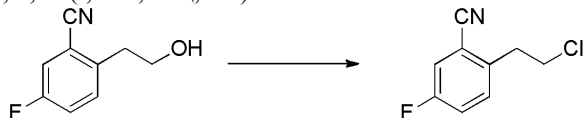
8.02

8.03

5-Фтор-2-(2-гидроксиэтил)бензонитрил, пример 8.03.

В раствор 8.02 (5,3 г, 0,027 моль) в ТГФ (60 мл) при 0°C по частям добавляли LiBH₄ (1,20 г, 0,055 моль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. После завершения взаимодействия (отслеживали путем ТСХ) охлаждали реакционную смесь до 0°C и гасили реакцию водой. Выпаривали растворитель с получением неочищенного вещества, которое дополнительно разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением продукта, который дополнительно очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 15-20% смесей EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением титульного соединения 8.03 (3,1 г, 67%) в виде светло-коричневой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81-7,73 (m, 1H), 7,52 (dd, J=10,6, 8,0 Гц, 2H), 4,82 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,9, 6,5 Гц, 2H), 2,91 (t, J=6,6 Гц, 2H).



8.03

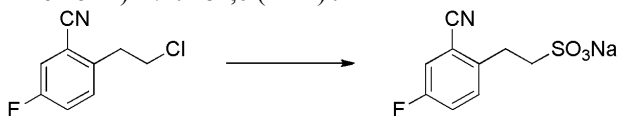
8.04

2-(2-Хлорэтил)-5-фторбензонитрил, пример 8.04.

В раствор 8.03 (3,0 г, 0,018 моль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (6,6 мл, 0,091 моль), затем ДМФ (4 капли) при 0°C. Полученную смесь грели при 55°C в течение 7 ч. После завершения взаимодействия (отслеживали путем ТСХ) концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением неочищенного продукта, который разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением титульного соединения 8.04 (3,0 г, 90%) в виде коричневой жидкости, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81-7,84 (dd, J=2,4 Гц, 8,8 Гц, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 3,90-3,94 (t, J=6,8 Гц, 13,6 Гц, 2H), 3,22-3,25 (t, J=6,8 Гц, 13,2 Гц, 2H).

МС-ИЭР (отрицательные ионы) m/z: 182,0 (M-H)⁻.



8.04

8.05

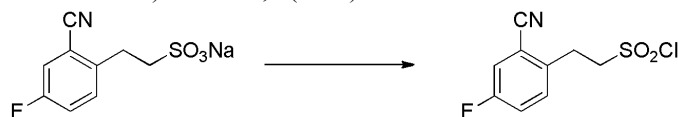
2-(2-Циано-4-фторфенил)этансульфонат натрия, пример 8.05.

В раствор 8.04 (3,0 г, 0,016 моль) в H₂O (50 мл) при КТ добавляли сульфит натрия (3,1 г, 0,024 моль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 18 ч. После завершения взаимодействия (отслеживали путем ТСХ) концентрировали реакционную смесь в вакууме с

получением неочищенного вещества, которое дополнительно перемешивали с EtOAc и фильтровали с получением 8.05 (5,8 г) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали для следующего взаимодействия без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74-7,76 (dd, $J=2$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 3,05-3,09 (t, $J=8$ Гц, 16,4 Гц, 2H), 2,69-2,74 (t, $J=8,4$ Гц, 16,4 Гц, 2H).

МС-ИЭР (отрицательные ионы) m/z : 228,0 (M-H^-).



8.05

8.06

2-(2-Циано-4-фторфенил)этансульфонилхлорид, пример 8.06.

В раствор 8.05 (5,8 г) в бензоле (50 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (2,5 мл, 0,035 моль), затем ДМФ (3 капли) при 0°C. Полученную смесь нагревали до температуры обратной конденсации в течение 16 ч. После завершения взаимодействия (отслеживали путем ТСХ) охлаждали смесь до 25°C, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Сушили слой в EtOAc над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением титульного соединения 8.06 (3,4 г, 84% за две стадии) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47-7,38 (m, 2H), 7,33 (td, $J=8,2$, 2,7 Гц, 1H), 3,98 (dd, $J=8,7$, 6,7 Гц, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H).

МС-ИЭР (отрицательные ионы) m/z : 245,9 (M-H^-).



8.06

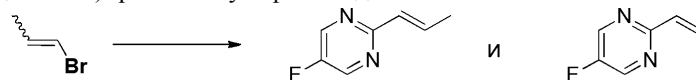
8.0

2-(2-Циано-4-фторфенил)этансульфонамид, пример 8.0.

В смесь водного аммиака (10 мл, 77 ммоль) и ДХМ (30 мл, 468 ммоль) по частям добавляли 8.06 (1,42 г, 5,73 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Смесь нейтрализовали путем добавления концентрированного раствора HCl и затем экстрагировали ДХМ. Экстракт промывали водой и дважды насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Сушили остаток с получением титульного соединения 8.0 (1,1 г, 4,82 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 229,1 (M+H^+).

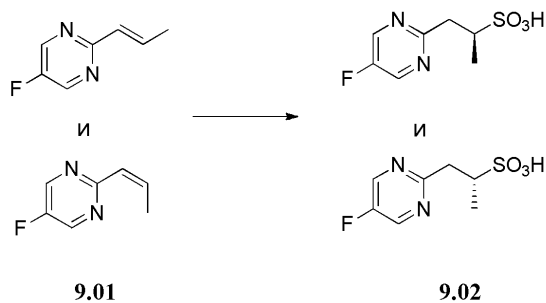
Пример 9.0. Получение (S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



9.01

(E)-5-Фтор-2-(проп-1-ен-1-ил)пиримидин и (Z)-5-фтор-2-(проп-1-ен-1-ил)пиримидин, пример 9.01.

К магниевой стружке (9,0 г, 371,9 ммоль) добавляли 1-2 кристалла йода в безводных условиях. Смесь грели при 60°C в течение 5 мин при пониженном давлении для активации магния. Затем охлаждали колбу до КТ и добавляли ТГФ (370 мл). Полученную смесь нагревали до 65°C, по каплям добавляли (Z/E)-1-бром-1-пропен (45 г, 371,9 ммоль) и перемешивали смесь при 65°C в течение 2 ч в атмосфере азота. После этого охлаждали смесь до КТ и переносили на ледяную баню. Затем по каплям добавляли хлорид цинка (1 М в диэтиловом эфире, 283 мл, 283 ммоль) в течение 10 мин. Во время добавления поддерживали внутреннюю температуру реакционной смеси ~10-15°C и полученный цинкорганический реагент перемешивали при КТ в течение 45 мин. В отдельной круглодонной колбе раствор 2-хлор-5-фторпиримидина (коммерчески доступен в Novochemy, Jupiter, FL, USA) (25 г, 189 ммоль), S-phos (7,7 г, 18,8 ммоль) и ацетата палладия(II) (2,1 г, 9,4 ммоль) в ТГФ (38 мл) дегазировали газообразным азотом в течение 5 мин. Затем по каплям добавляли цинкорганический реагент. Полученную смесь грели при 60°C в течение 12 ч. После завершения взаимодействия (отслеживали путем ТСХ) реакцию гасили водой (50 мл) и подкисляли смесь 1н. хлороводородной кислотой (700 мл, pH ~2). Затем экстрагировали смесь диэтиловым эфиром (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении при 20°C примерно до 50 мл и использовали в таком виде на следующей стадии.

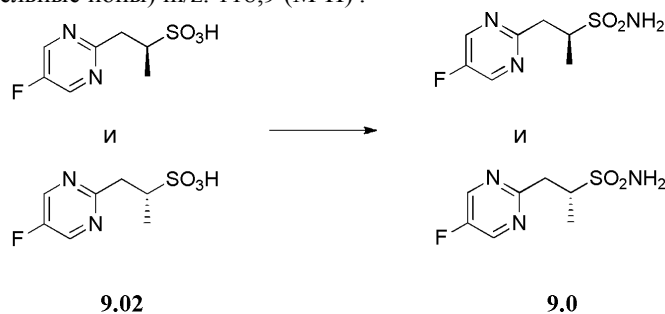


(S)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфо кислота и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфо кислота, пример 9.02.

В раствор 9.01 (188,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли водный раствор бисульфита натрия (19,6 г, 188,6 ммоль в 100 мл H₂O). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. После завершения взаимодействия (отслеживали путем ТСХ) подкисляли смесь примерно до pH 1 концентрированной HCl (10 мл). Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который суспендировали в EtOH (250 мл). Полученный таким образом продукт нагревали до температуры обратной конденсации, фильтровали горячим и промывали горячим EtOH (100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из IPA (50 мл) с получением титульного соединения 9.02 (20 г, 48%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,69 (s, 2H), 3,47 (td, J=9,8, 8,2, 4,0 Гц, 2H), 3,06 (dd, J=16,1, 10,2 Гц, 1H), 1,24 (d, J=6,5 Гц, 3H).

МС-ИЭР (отрицательные ионы) m/z: 118,9 (M-H)⁻.



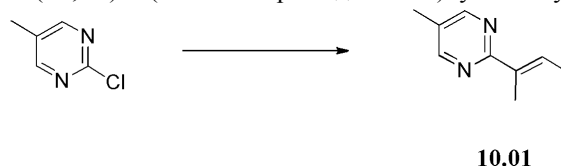
(S)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 9.0.

Раствор 9.02 (80 г, 360 ммоль) в тионилхлориде (268 мл, 3600 ммоль) грели при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сульфонилхлоридного соединения, которое перегоняли в виде азеотропа с толуолом (3×300 мл). Остаток разбавляли ДХМ (1,0 л) и через раствор продували газообразный аммиак в течение 15 мин при -78°C. Затем перемешивали смесь при КТ в течение 1 ч. После этого фильтровали реакционную смесь через подложку с фильтрующим агентом марки Celite® и промывали подложку ДХМ (100 мл) и EtOAc (100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, элюирование 0-60% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения 9.0 (43 г, 54%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (d, J=1,1 Гц, 2H), 6,90 (s, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 2,93 (dd, J=15,4, 11,1 Гц, 1H), 1,19 (d, J=6,5 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 220,0 (M+H)⁺.

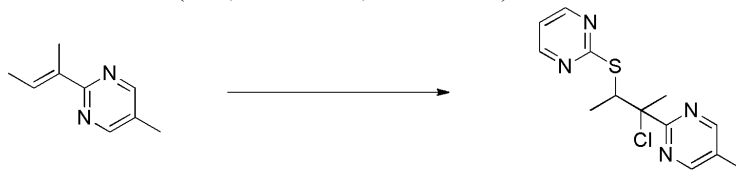
Пример 10.0. Получение (2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.



(E)-2-(бут-2-ен-2-ил)-5-Метилпиримидин, пример 10.01.

В колбу добавляли 2-хлор-5-метилпиримидин (18 мл, 151 ммоль), (Z)-бут-2-ен-2-илтрифторборат калия (Sigma Aldrich, 31 г, 191 ммоль), трициклогексилфосфин (8,5 г, 30,2 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (13,82 г, 15,09 ммоль), затем дегазировали и повторно заполняли азотом. В колбу добавляли 1,4-диоксан (252 мл) и водный трехосновный фосфат калия (37,5 мл, 453 ммоль). Полученную реакционную смесь грели при 100°C в течение 16 ч. Затем охлаждали реакционную смесь до КТ. Остаток фильтровали через небольшой слой силикагеля, затем помещали в силикагель (0-20% EtOAc в гептанах) с получением (E)-2-(бут-2-

ен-2-ил)-5-метилпиримидина 10.01 (19 г, 125 ммоль, выход 83%).

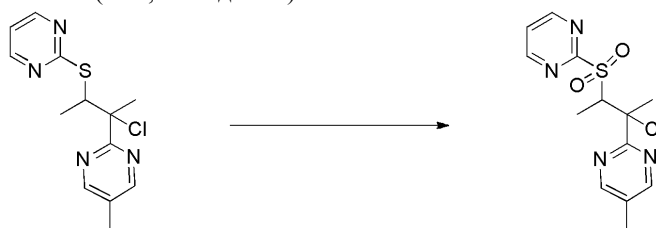


10.01

10.02

2-(2-Хлор-3-(пиримидин-2-илтио)бутан-2-ил)-5-фторпиримидин, пример 10.02.

В раствор пиримидин-2-тиола (14,8 г, 132 ммоль) в ДХМ (440 мл) добавляли сульфурилхлорид (10,73 мл, 132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и еще 1 ч при 23°C. В мутную реакционную смесь по каплям добавляли (Е)-2-(бут-2-ен-2-ил)-5-метилпиримидин 10.01 (20 г, 132 ммоль) и дополнительно перемешивали смесь еще 2 ч. Затем концентрировали реакционную смесь в вакууме. В смесь добавляли водный бикарбонат натрия для нейтрализации реакционной смеси. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле 0-25% смесями EtOAc в гексанах с получением целевого продукта 2-(2-хлор-3-(пиримидин-2-илтио)бутан-2-ил)-5-фторпиримидина 10.02 (30 г, выход 76%).

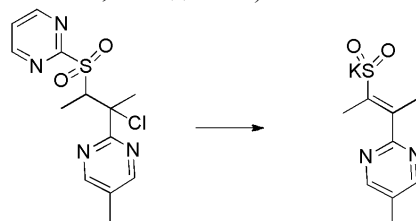


10.02

10.03

2-(2-Хлор-3-(пиримидин-2-илсульфонил)бутан-2-ил)-5-метилпиримидин, пример 10.03.

В раствор 2-(2-хлор-3-(пиримидин-2-илтио)бутан-2-ил)-5-метилпиримидина 10.02 (30 г, 100 ммоль) в ДХМ (201 мл) добавляли мета-хлорпероксибензойную кислоту (45,0 г, 201 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 дня. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и добавляли водный бикарбонат натрия и тиосульфат натрия. Смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта 2-(2-хлор-3-(пиримидин-2-илсульфонил)бутан-2-ил)-5-метилпиримидина 10.03 (33,2 г, 100 ммоль, выход 100%).

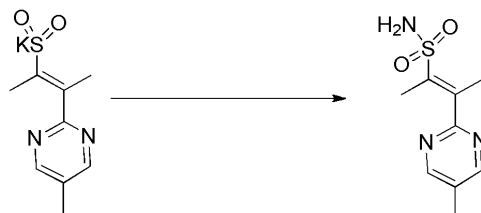


10.03

10.04

(Е)-3-(5-Метилпиримидин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфинат калия, пример 10.04.

В раствор 2-(2-хлор-3-(пиримидин-2-илсульфонил)бутан-2-ил)-5-фторпиримидина 10.03 (33 г, 100 ммоль) в MeOH (249 мл) добавляли карбонат калия (27,6 г, 200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением целевого продукта (Е)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфината калия 10.04 (21,57 г, выход 100%), который использовали без дополнительной очистки.



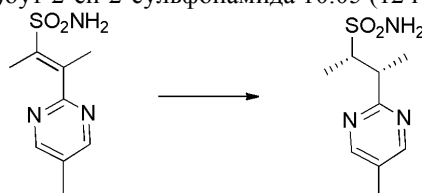
10.04

10.05

(Е)-3-(5-Метилпиримидин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфонамид, пример 10.05.

В раствор (Е)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфината калия (пример 10.04, 21,57 г,

85 ммоль) в воде (424 мл, 85 ммоль) добавляли ацетат калия (5,30 мл, 85 ммоль), затем амидопероксимонсерную кислоту (19,18 г, 170 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 24 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом продукт очищали на силикагеле, элюируя 0-50% смесями EtOAc в гексанах, с получением целевого продукта (E)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфонамида 10.05 (12 г, выход 61%).



10.05

10.0

(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 10.0.

В раствор (E)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфонамида 10.05 (1,0 г, 4,32 ммоль) в EtOH (10,81 мл) добавляли трифторметансульфонат цинка (0,314 г, 0,865 ммоль), тетрафторборат (r)-(-)-4,12-бис-(дифенилфосфино)[2.2]парациклофан(1,5-циклооктадиен)-родия (strem chemicals, 0,151 г, 0,173 ммоль), затем водород (8,72 мг, 4,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Фильтровали реакционную смесь с получением (2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида 10.0 (0,65 г, выход 64%). Концентрировали надосадочную жидкость в вакууме и очищали вещество на силикагеле, элюируя EtOAc/EtOH (3/1) в гексанах, с получением целевого продукта в виде бесцветного твердого вещества. Э.и. вещества увеличивали путем перекристаллизации из EtOH до э.и. >99%.

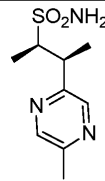
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,20 (d, J=6,85 Гц, 3H), 1,32 (d, J=6,85 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,60-3,79 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 8,61 (s, 2H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 230,2 (M+H)⁺.

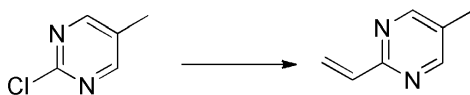
Соединения в табл. 6 синтезировали согласно способу, приведенному в примере 10.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 6

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
10.1	2-хлор-5-фторпиримидин	(2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид. МС-ИЭР (пол.) m/z: 234,2 (M+H)⁺.
10.2	2-бром-5-метилпиразин	(2S,3R)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид. Титульное соединение представляло собой элюируемый первым изомер в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 200, колонка 250×30 мм AD-H, расход 20 мл/мин MeOH (+ 20 mM NH₃)+80 г/мин CO₂, 20% соразворителя, 100 г/мин. Температура=29°C, давление на выходе=100 бар (10 МПа), длина волны=271 нм. Вводили 1,0 мл пробы 550 мг энантимерно обогащенного продукта, растворенного в 20 мл MeOH:ДХМ, 15:5; c= 27,5 мг/мл, 27,5 мг на пробу. Цикл 5,0

		мин, время анализа 13 мин. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 230,0 (M+H) ⁺ .
10.3	2-бром-5-метилпиразин	 (2R,3S)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид представляет собой энантиомер соединения согласно примеру 10.2 . Соединение согласно примеру 10.2 представляло собой изомер, элюируемый вторым на колонке AD-H при обработке энантиомерно-обогащенного продукта в условиях СФХ, описанных в примере 10.2 . ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 230,0 (M+H) ⁺ .

Пример 11.0. Получение (1R,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



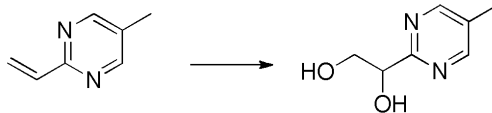
11.01

5-Метил-2-винилпириимидин, пример 11.01.

К 3 л 3-горлой круглодонной колбе присоединяли обратный холодильник, устройство контролирования температуры и диафрагму и добавляли 2-хлор-5-метилпириимидин (81 мл, 778 ммоль), винилтрифторборат калия (156 г, 1167 ммоль), трифенилфосфин (18,02 мл, 78 ммоль), карбонат цезия (156 мл, 1945 ммоль) и крупный вкладыш магнитной мешалки. Добавляли воду (1565 мл) и перемешивали смесь несколько минут и затем добавляли ТГФ (244 мл). Через смесь продували аргон в течение 5 мин и затем добавляли хлорид палладия(II) (1,72 г, 38,9 ммоль). Реакционную смесь дополнительно продували аргон в течение 5 мин. Повышали температуру до 62°C и продолжали перемешивать до завершения взаимодействия. Затем охлаждали реакционную смесь до КТ и фильтровали через два чашечных фильтра Whatman GF/F, промывая диэтиловым эфиром. Смесь переносили в делительную воронку и разделяли слои. Водный слой дополнительно экстрагировали диэтиловым эфиром (4×200 мл). Объединяли органические слои и сушили над безводным MgSO₄ и затем фильтровали. Смесь частично концентрировали на ротационном испарителе при 20°C и 115 мм рт.ст. (15,3 кПа) в течение продолжительного периода времени с получением оранжевой жидкости. Вещество дополнительно очищали путем перегонки в аппарате Кюгельера для выделения титульного соединения (65,4 г, 70%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,31 (s, 3H), 5,68 (d, J=10,56 Гц, 1H), 6,55 (d, J=17,22 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=17,41, 10,56 Гц, 1H), 8,54 (s, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 121,1 (M+H)⁺.



11.01

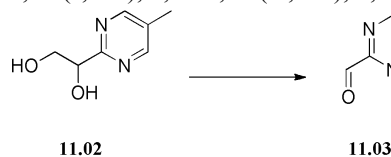
11.02

1-(5-Метилпириимидин-2-ил)этан-1,2-диол, пример 11.02.

В 2000 мл круглодонную колбу добавляли 5-метил-2-винилпириимидин (64,5 г, 537 ммоль), тетраоксид осмия (0,204 мл, 3,93 ммоль) и 1,4-диоксан (537 мл, 537 ммоль), N-оксид 4-метилморфолина, 50 мас.% в воде (40 мл, 341 ммоль), и 4-оксид 4-метилморфолина (94 г, 805 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия, и удаляли растворитель в вакууме. Соединение очищали на силикагеле. Градиент составлял 100% гептана для 3CV, затем 0-100% EtOAc:EtOH (3:1) в гептане для 6 CV, затем 100%EtOAc:EtOH (3:1) для 5 CV. Собирали целевое соединение и концентрировали в вакууме. Вещество растирали с 40% EtOAc в гексанах с получением твердого вещества, которое отфильтровывали. Твердое вещество несколько раз промывали 20%

EtOAc в гексанах и затем сушили с получением титulyного соединения (67,3 г).

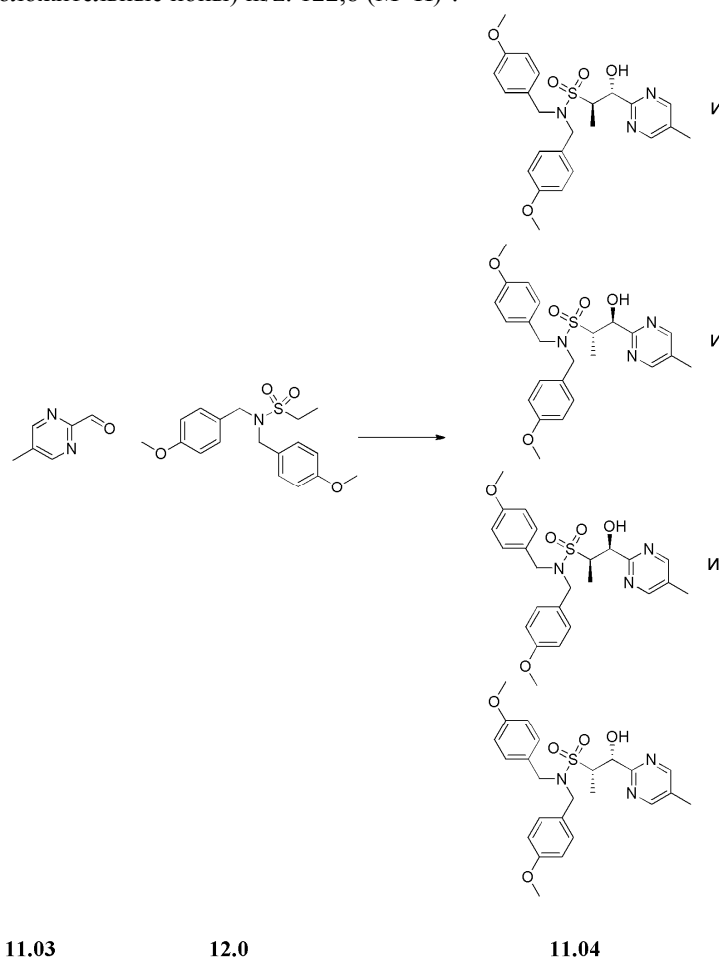
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (s, 2H), 4,81-4,98 (m, 1H), 3,88-4,19 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).



5-Метилпиримидин-2-карбальдегид, пример 11.03.

В 5 л колбу, оборудованную механической мешалкой, помещали 1-(5-метилпиримидин-2-ил)этан-1,2-диол (64,3 г, 417 ммоль), 1,4-диоксан (1043 мл) и воду (261 мл). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли периодат натрия (223 г, 1043 ммоль) и отслеживали внутреннюю температуру до тех пор, пока она не доходила до КТ. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 2 ч 20 мин. Затем добавляли ДХМ (2 л). Полученный раствор фильтровали через небольшую колонку с высушенным MgSO_4 (700 г). Колонку промывали ДХМ (7 л). Концентрировали растворитель в вакууме и перегоняли альдегид в виде азеотропа с толуолом для получения титulyного соединения (44 г) в виде белого твердого вещества.

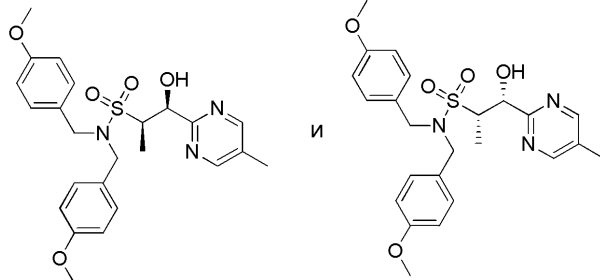
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 122,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



(1R,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 11.04.

Сульфонамид 12.0 перегоняли в виде азеотропа с толуолом. В 3 л колбу помещали N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамид (151 г, 432 ммоль) и безводный ТГФ (1200 мл) в атмосфере азота и затем присоединяли предварительно высушенную капельную воронку в атмосфере азота. Колбу охлаждали на бане сухой лед-ацетон. Сначала в делительную воронку через канюли вводили н-бутиллитий (1,6 М, 270 мл, 432 ммоль). Его медленно добавляли в реакционную колбу и перемешивали в течение 10 мин. В реакционную смесь через канюлю вводили 5-метилпиримидин-2-карбальдегид (11.03, 44 г, 360 ммоль) в ТГФ (300 мл). Реакционную смесь выдерживали при -78°C в течение 45 мин и затем нагревали до КТ и продолжали перемешивать в течение 2 ч 10 мин. Для гашения реакции добавляли насыщенный раствор

хлорида аммония и экстрагировали смесь EtOAc и концентрировали в вакууме с получением продукта.

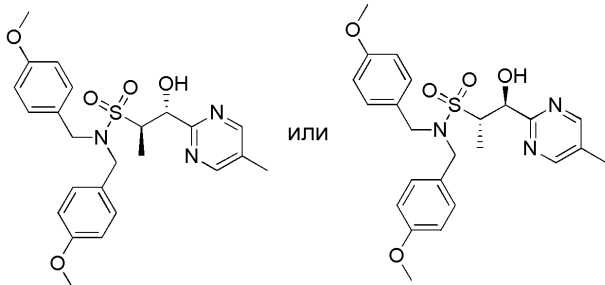


11.0

(1R,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 11.0.

Смесь диастереомеров разделяли и очищали на силикагеле, элюируя с градиентом 0-50% смесями EtOAc в ДХМ, с получением титульного соединения (56,4 г).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 472,1 ($M+H$)⁺.



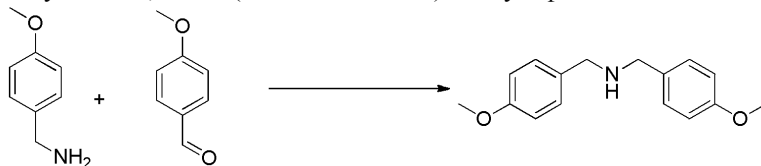
11.05

(1S,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 11.05.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 11.0, приводило к получению титульного соединения.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 472,1 ($M+H$)⁺.

Пример 12.0. Получение N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамида.



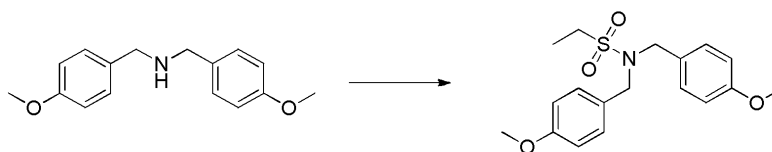
12.01

бис-(4-Метоксибензил)амин, пример 12.01.

В 10 л круглодонную колбу добавляли 4-метоксибензиламин (чистый, 600 г, 4,37 моль, 1 экв.) и 4-метоксибензальдегид (532 мл, 4,37 моль, 1 экв.) при температуре окружающей среды и перемешивании. Реакционная смесь спонтанно нагревалась, наблюдали белый осадок. Смесь перемешивали в течение 1 ч. В полученную выше смесь добавляли безводный EtOH (4,8 л) и продолжали перемешивать при КТ в течение 15-30 мин. После этого по частям добавляли гранулы боргидрида натрия (99 г, 2,62 моль, 0,6 экв.) в течение ~2 ч (Примечание: Во время добавления $NaBH_4$ внутренняя температура реакционной смеси повышалась до 42°C) и дополнительно перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакцию медленно гасили водой (600 мл). Смесь концентрировали на роторном испарителе при 50°C. Остаток разделяли в воде (4 л) и ДХМ (4 л). Водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (2×2 л). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бис-(4-метоксибензил)амин 12.01 (1112 г, выход 99%) в виде полутвердого вещества. Вещество использовали непосредственно без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28 (t, $J=7,12$ Гц, 4H), 6,89 (d, $J=8,60$ Гц, 4H), 3,83 (s, 6H), 3,76 (s, 4H) (протон в -NH не наблюдали).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 258,4 ($M+H$)⁺.



12.01

12.0

N,N-бис-(4-Метоксибензил)этансульфонамид, пример 12.0.

В раствор бис-(4-метоксибензил)амин 12.01 (900 г, 3,49 моль, 1 экв.) в ДХМ (9 л) добавляли ТЭА (634 мл, 4,55 моль, 1,3 экв.), затем по каплям добавляли этансульфонилхлорид (399 мл, 4,19 моль, 1,2 экв.). (Во время добавления этансульфонилхлорида поддерживали внутреннюю температуру 5-10°C). После завершения добавления удаляли охлаждающую баню. Через 1,5 ч анализ ТСХ указывал на полное израсходование исходного вещества. Реакцию гасили путем добавления воды (4 л) в реакционную смесь. Разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ (2×2 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×1 л), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии (силикагель (60-120 меш), элюируя с градиентом 10-80% смесями EtOAc в гексанах), с получением титульного соединения 12.0 (1125 г, 3,22 моль, 92%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,23 (dd, J=2,08, 6,62 Гц, 4H), 6,90 (dd, J=2,12, 6,60 Гц, 4H), 4,29 (s, 4H), 3,83 (s, 6H), 2,92 (q, J=7,40 Гц, 2H), 1,33 (t, J=7,40 Гц, 3H).

ГХ-МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 372,2 (M+Na)⁺.

Пример 13.0. Получение N,N-бис-(4-метоксибензил)метансульфонамида.



12.01

13.0

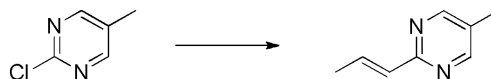
N,N-бис-(4-Метоксибензил)метансульфонамид, пример 13.0.

В раствор бис-(4-метоксибензил)амин 12.01 (100 г, 0,389 моль, 1 экв.) в ДХМ (1 л) добавляли ТЭА (71 мл, 0,506 моль, 1,3 экв.), затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (36 мл, 0,46 моль, 1,2 экв.). (Во время добавления метансульфонилхлорида поддерживали внутреннюю температуру 5-10°C). После завершения добавления удаляли охлаждающую баню. Через 1,5 ч анализ ТСХ указывал на полное израсходование исходного вещества. В реакционную смесь добавляли воду (1 л). Разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×1 л), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии (силикагель (60-120 меш), элюируя с градиентом 10-80% смесями EtOAc в гексанах) с получением 120 г (0,36 моль, 92%) титульного соединения согласно примеру 13.0 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,26 (dd, J=2,12, 6,60 Гц, 4H), 6,91 (dd, J=2,12, 6,62 Гц, 4H), 4,28 (s, 4H), 3,83 (s, 6H), 2,75 (s, 3H).

ГХ-МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 335 (M+H)⁺.

Пример 14.0. Получение (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, 14.0



14.01

(E)-5-Метил-2-(проп-1-ен-1-ил)пиримидин, пример 14.01.

В 500 мл круглодонную колбу добавляли 2-хлор-5-метилпиримидин (12 г, 93 ммоль), (E)-трифтор(проп-1-ен-1-ил)борат калия (17,27 г, 117 ммоль) и фосфат калия (59,4 г, 280 ммоль). Колбу продували N₂ (5×) и затем добавляли 1,4-диоксан (200 мл) и воду (20 мл). Полученную желтую суспензию продували Ar в течение 15 мин и затем добавляли хлорид 1,1-бис-[(ди-трет-бутил-п-метиламинофенил)палладия (II) (Amphos, коммерчески доступен в Strem, 2,64 г, 3,73 ммоль), присоединяли обратный холодильник и нагревали реакционную смесь до 90°C на масляной бане и перемешивали в атмосфере N₂ в течение 16,5 ч. Затем охлаждали реакционную смесь до КТ. Реакционную смесь разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Объединяли органические слои, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% смесями EtOAc/гексаны, с получением (E)-5-метил-2-(проп-1-ен-1-ил)пиримидина 14.01 (12,96 г,

97 ммоль, выход 100%) в виде желтого/оранжевого маслянистого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (s, 2H), 7,01-7,20 (m, 1H), 6,57 (dd, J=15,6, 1,7 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,97 (dd, J=6,8, 1,6 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 135,2 (M+H)⁺.



14.01

14.02

(1R,2R)-1-(5-Метилпиримидин-2-ил)пропан-1,2-диол, пример 14.02.

Условия получения рацемата.

В раствор (Е)-5-метил-2-(проп-1-ен-1-ил)пиримидина, 14.01 (5,75 г, 42,9 ммоль), и 4-оксида 4-метилморфолина (7,53 г, 64,3 ммоль) в ацетоне (60 мл) и воде (6 мл) добавляли тетраоксид осмия, 4 мас.% в воде (0,681 мл, 0,11 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 21,5 ч. Реакционную смесь пропускали через картридж Varian Chem-Elut и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии (120 г SiO₂, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением рацемического син-диола (1S,2S)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-1,2-диола и (1R,2R)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-1,2-диола (5,85 г, 34,8 ммоль, выход 81%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (s, 2H), 4,67 (шир.s, 1H), 4,33 (шир.s, 1H), 4,09-4,25 (m, 1H), 2,86 (d, J=7,2 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,6 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 169,2 (M+H).

Хиральные условия.

Навеску AD-mix-бета получали из: (26 мг, 0,07 ммоль) K₂OsO₂(OH)₄; (16,4 г, 49,9 ммоль) K₃Fe(CN)₆; (6,89 г, 49,9 ммоль) K₂CO₃; (125 мг, 0,16 ммоль) (DHQD)₂PHAL. В 50 мл круглодонную колбу добавляли t-BuOH (5 мл), воду (5,00 мл) и 1,4 г AD-mix-бета (получена выше) и метансульфонамид (95 мг, 1,00 ммоль). Смесь перемешивали при КТ, пока она не становилась прозрачной, и затем охлаждали до 0°C. Добавляли (Е)-5-метил-2-(проп-1-ен-1-ил)пиримидин (промежуточное соединение 14.01 168 мг, 1 ммоль) в t-BuOH (1 мл) и перемешивали суспензию при 0°C в течение 2 ч. Анализ ЖХМС (1,5 ч) указывал на ~10% конверсию. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до КТ за счет плавления ледяной бани и перемешивали еще 22 ч. Анализ ЖХМС указывал на ~90% конверсию. Реакцию гасили насыщенным водным сульфитом натрия (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали 2н. NaOH (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Водный слой экстрагировали ДХМ (2×50 мл), EtOAc (2×50 мл) и 10% iPrOH в CHCl₃ (2×50 мл). Концентрировали объединенные органические слои и очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 5-100% 3:1 EtOAc:EtOH/гептан) с получением (1R,2R)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-1,2-диола (пример 14.02, 88,6 мг, 0,527 ммоль, выход 52,7%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества.

Хиральный анализ.

В хиральном анализе СФХ с применением AS-H (100×2,1 мм, 3 мкм), 10% органического модификатора (iPrOH с 20 mM аммиака), 90% диоксида углерода. F=1,0 мл/мин, температура колонки = КТ, BRP=105 бар (10,5 МПа), был показан э.и. в %, составляющий 94,8%.



14.02

14.03

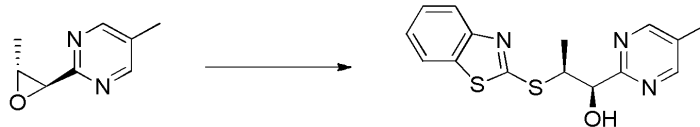
5-Метил-2-((2R,3R)-3-метилоксиран-2-ил)пиримидин, пример 14.03.

В раствор син-диола (1R,2R)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-1,2-диола 14.02 (1,46 г, 8,68 ммоль) в ДХМ (25 мл) (охлажденный до КТ на водяной бане) добавляли 1,1,1-триметоксиэтан (2,50 мл, 2,29 ммоль). Затем 2 порциями добавляли хлортриметилсилан (2,50 мл, 19,7 ммоль) с интервалом 5 мин. Взаимодействие происходило с небольшим выделением теплоты после первого добавления TMSCl (23-28°C). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 23 ч. Анализ ЖХМС указывал на неполную конверсию. Таким образом, добавляли еще 1,25 экв. 1,1,1-триметоксиэтана (1,25 мл, 9,95 ммоль) и хлортриметилсилана (1,25 мл, 9,85 ммоль) и дополнительно перемешивали реакционную смесь в течение 24 ч. ЖХМС: ((M+H)⁺=229). Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли карбонат калия (1,50 г, 10,85 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 4 ч. Анализ ЖХМС (4 ч) указывал на полную конверсию в продукт, соответствующий целевому эпоксиду, ЖХМС: ((M+H)⁺=151). Фильтровали реакционную смесь,

осадок на фильтре промывали ДХМ (5 мл) и концентрировали объединенные фильтраты в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% смесями EtOAc/гексаны, с получением 5-метил-2-((2R,3R)-3-метилоксиран-2-ил)пиримидина 14.03 (1,00 г, 6,6 ммоль, 77%) в виде прозрачного светло-желтого маслянистого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (s, 2H), 3,81 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 3,32-3,53 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,50 (d, $J=5,1$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 151,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



14.03

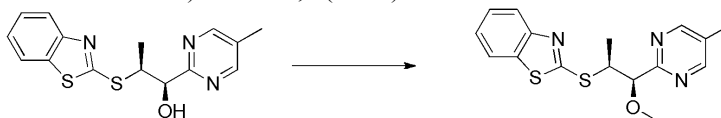
14.04

(1R,2S)-2-(Бензо[d]тиазол-2-илтио)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-1-ол, пример 14.04.

В раствор 5-метил-2-((2R,3R)-3-метилоксиран-2-ил)пиримидина 14.03 (250 мг, 1,33 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли бензо[d]тиазол-2-тиол (245 мг, 1,465 ммоль), затем трис-(((трифторметил)сульфонил)-окси)иттербий (83 мг, 0,133 ммоль). Суспензию грели в нагревательном блоке при 35°C в течение 17 ч, была подтверждена 100% конверсия в целевой продукт. Реакционную смесь охлаждали до КТ, помещали в небольшой слой оксида кремния и очищали путем флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , 5-100% 3:1 EtOAc:EtOH/гептан) с получением (1R,2S)-2-(бензо[d]тиазол-2-илтио)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-1-ола 14.04 (428 мг, 1,35 ммоль, выход 100%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (s, 2H), 7,88 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,71-7,81 (m, 1H), 7,42 (td, $J=7,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,70 (qd, $J=7,1$, 3,1 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,33 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 318,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

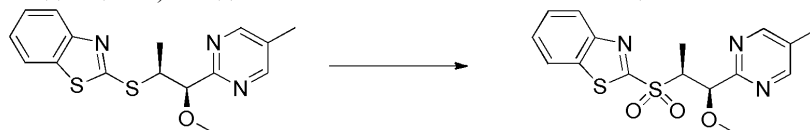


14.04

14.05

2-(((1R,2S)-1-Метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)тио)бензо[d]тиазол, пример 14.05.

В 50 мл колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, помещали (1R,2S)-2-(бензо[d]тиазол-2-илтио)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-1-ол 14.04 (350 мг, 1,103 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (1,1 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1 М раствор в ТГФ, 1,32 мкл, 1,32 ммоль) (общее время добавления: 2 мин, смесь превращалась в желтый раствор). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем по каплям добавляли метил-трифторметансульфонат (374 мкл, 3,31 ммоль) (образовывался более светлый желтый раствор). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Анализ ЖХМС указывал на полную конверсию в продукт. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) при -78°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (3×75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученное таким образом вещество очищали путем хроматографии на колонке Biotage с 50 г ультра-мелкого силикагеля, элюируя с градиентом 0-25% смесями EtOAc в гексанах, с получением 2-(((1R,2S))-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)тио)бензо[d]тиазола 14.05 (0,32 г, 75% за два цикла) в виде светло-желтого маслянистого вещества.



14.05

14.06

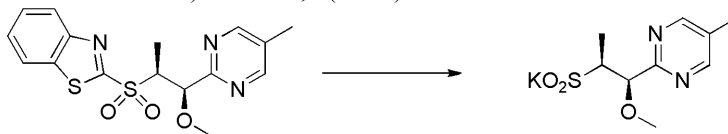
2-(((1R,2S)-1-Метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)бензо[d]тиазол, пример 14.06.

Раствор 2-(((1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)тио)бензо[d]тиазола 14.05 (313 мг, 0,94 ммоль) в ДХМ (2,8 мл) при 0°C обрабатывали 3-хлорпероксибензойной кислотой, 77% макс. (476 мг, 2,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего удаляли ледяную баню. Смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали еще 40 ч. Реакцию гасили насыщенным водным бисульфитом натрия (6 мл), насыщенным водным бикарбонатом натрия (5 мл) и затем перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc

(2×20 мл) и объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили (MgSO_4) и фильтровали. Полоска-индикатор на основе йода/крахмала указывала на отсутствие пероксида. Концентрировали фильтраты с получением прозрачного бесцветного маслянистого вещества (360 мг). Очистка остатка путем флэш-хроматографии (40 г SiO_2 , 0-100% 3:1 $\text{EtOAc}:\text{EtOH}$ /гептан) приводила к получению 2-(((1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)бензо[d]тиазола 14.06 (285 мг, 0,78 ммоль, выход 83%, чистота 77%) в виде белой пены.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (s, 2H), 8,18-8,28 (m, 1H) 7,97-8,05 (m, 1H), 7,54-7,67 (m, 2H), 5,25-5,34 (m, 1H), 4,23 (qd, $J=7,2, 3,1$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 364,0 ($\text{M}+\text{H}$).

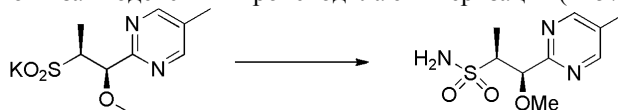


14.06

14.07

(1R,2S)-1-Метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфинат калия, пример 14.07.

В раствор 2-(((1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)бензо[d]тиазола 14.06 (268 мг, 0,74 ммоль) в MeOH (1843 мкл) добавляли карбонат калия (204 мг, 1,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 17 ч. Анализ ЖХМС указывал на образование целевого продукта в виде сульфоновой кислоты 14.07. ЖХМС $((\text{M}+\text{H})^+=231,1)$. Концентрировали реакцию смесь в вакууме (желтое твердое вещество) и использовали непосредственно на следующей стадии. Примечание: При указанном взаимодействии происходила эпимеризация (~15%).



14.07

14.0

(1R,2S)-1-Метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 14.0.

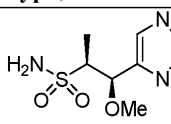
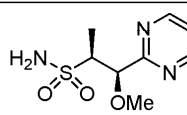
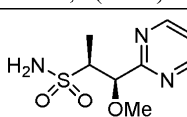
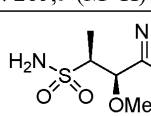
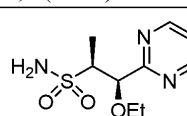
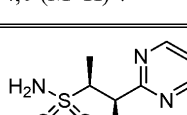
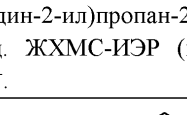
В суспензию (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфината калия (пример 14.07, 198 мг, 0,74 ммоль) в воде (3,7 мл) добавляли ацетат калия (72,4 мг, 0,74 ммоль), затем гидроксиламино-О-сульфокислоту, 97% (167 мг, 1,476 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4,5 ч. Анализ ЖХМС указывал на образование целевого продукта и включал небольшой пик, соответствующий стереоизомеру. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×) и объединяли органические слои, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток помещали в колонку с силикагелем и элюировали 0-30% смесями (3:1 $\text{EtOAc}:\text{EtOH}$)/ДХМ с получением (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида 14.0 (114 мг, 0,465 ммоль, выход 63,0%) в виде белого твердого вещества (содержал ~15% другого диастереомера).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,63 (s, 2H), 5,10 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,78 (шир.s, 2H), 3,74 (qd, $J=7,1, 3,3$ Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,33 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

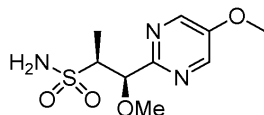
МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 246,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединения, приведенные в табл. 7, синтезировали согласно способу, описанному в примере 14.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 7

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
14.1	2-бром-5-метилпиразин (NOWA pharmaceuticals)	 (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 246,2 (M+H)⁺.
14.2	2-хлор-5-фторпириимидин (Oakwood)	 (1R,2S)-1-(5-фторпириимидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 250,1 (M+H)⁺.
14.3	2,5-дихлорпириимидин (Oakwood)	 (1R,2S)-1-(5-хлорпириимидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 265,9 (M+H)⁺.
14.4	2-хлорпириимидин (acros organics)	 (1R,2S)-1-метокси-1-(пириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 232,0 (M+H)⁺.
14.5	2-хлор-5-фторпириимидин (Oakwood) EtOTf применяли вместо MeOTf в способе согласно примеру 14.05	 (1R,2S)-1-этоксид-1-(5-фторпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 264,0 (M+H)⁺.
14.6	2-хлор-5-фторпириимидин (Oakwood) TBSOTf применяли вместо MeOTf в способе согласно примеру 14.05	 (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 350,1 (M+H)⁺.
14.7	2,5-дихлорпириимидин (Oakwood), EtOTf применяли вместо MeOTf в способе согласно примеру 14.05	 (1R,2S)-1-(5-хлорпириимидин-2-ил)-1-этоксидпропан-2-сульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 279,9.

Пример 14.8. Получение (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



14.8

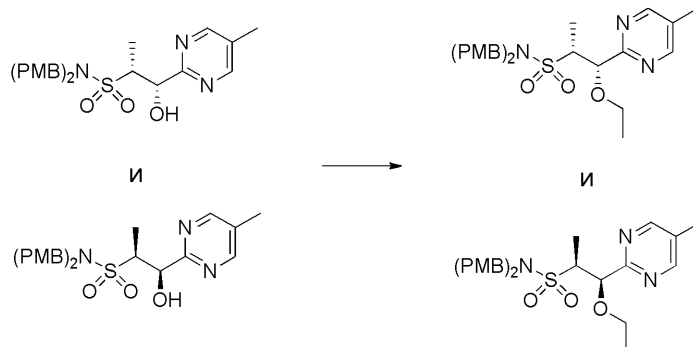
(1R,2S)-1-Метокси-1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 14.8.

Указанное соединение получали в качестве побочного продукта синтеза (1R,2S)-1-метокси-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 14.2) на стадии 14.07 и выделяли на конечной стадии синтеза согласно примеру 14.2 с получением титульного соединения 14.8 (240 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,46 (s, 2H), 5,11 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,77 (шир.s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,35 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 284,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Пример 15.0. Получение (1R,2S)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



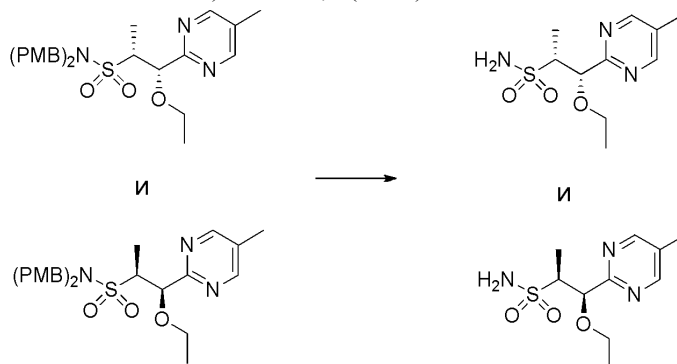
11.0

15.01

(1R,2S)-1-Этокси-N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-этокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 15.01.

В выдерживаемый при -78°C раствор 11.0 (1,62 г, 3,4 ммоль) в ТГФ (70 мл) медленно при помощи шприца добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1 М раствор в ТГФ, 10,6 мл, 10,6 ммоль). Через 1,25 ч медленно при помощи шприца добавляли этил-трифторметансульфонат (1,4 мл, 10,6 ммоль). Полученный оранжевый раствор перемешивали при -78°C в течение 45 мин и затем гасили реакцию смесью 2:1 насыщенного водного хлорида аммония и воды (75 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (4 $\times$). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 10-65% EtOAc в гексанах в течение 40 мин) с получением 15.01 (1,02 г, выход 60%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 500,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



15.01

15.0

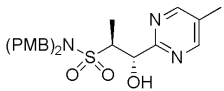
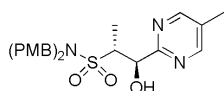
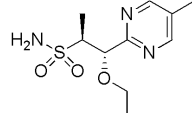
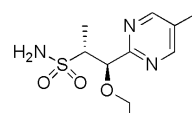
(1R,2S)-1-Этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 15.0.

Соединение согласно примеру 15.01 (1,02 г, 2,0 ммоль) растворяли в ТФУ (14 мл). Затем при помощи шприца добавляли анизол (466 мкл, 4,3 ммоль). Полученный оранжевый раствор перемешивали при КТ в течение 16,5 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: градиент от чистого ДХМ до 4,5% MeOH в ДХМ в течение 45 мин) с получением титульного соединения 15.0 (495 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

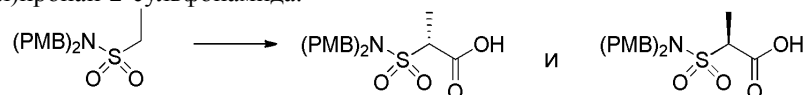
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 260,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединения, приведенные в табл. 8, синтезировали согласно способу, описанному в примере 15.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 8

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
15.1	 и  Вещество получали аналогично способу, описанному в примере	 и  (1R,2R)-1-этокси-1-(5-
	11.0 , с использованием цис-олефина	метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 260,0 (M+H) ⁺ .

Пример 16.0. Получение (R)-1-оксо-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-сульфонамида и (S)-1-оксо-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-сульфонамида.



16.01

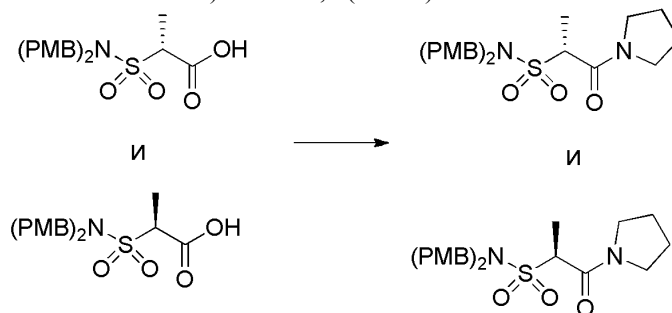
(R)-2-(N,N-бис-(4-Метоксибензил)сульфамоил)пропановая кислота и (S)-2-(N,N-бис-(4-метоксибензил)сульфамоил)пропановая кислота, пример 16.01.

В высушенную в печи 2-горлую круглодонную колбу добавляли N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамид (978 мг, 2,80 ммоль, пример 12.0) и 2-метилтетрагидрофуран (12 мл). Раствор охлаждали на бане сухой лед/ацетон до -78°C и обрабатывали раствором бутиллития (1,9 мл, 3,04 ммоль, 1,6М в гексанах) с такой скоростью, которая позволяла поддерживать температуру ниже -60°C. После перемешивания в течение 10 мин нагревали реакционную смесь до -20°C и перемешивали в течение

1 мин и затем охлаждали до -75°C и обрабатывали этилхлорформиатом (0,37 мл, 3,87 ммоль). Через 30 мин гасили реакцию насыщенным NH₄Cl. Реакционную смесь разбавляли водой. Затем экстрагировали водный слой EtOAc (2×15 мл). Концентрировали объединенные слои в EtOAc в вакууме и помещали в смесь ТГФ (10 мл):MeOH (3 мл) и обрабатывали гидроксидом лития (8 мл, 8,00 ммоль, 1 М водный раствор). Затем перемешивали раствор при КТ. Через 3 дня разбавляли реакционную смесь водой и промывали EtOAc (2×20 мл). Водный раствор подкисляли 1н. водной HCl и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением титльного соединения (0,64 г, выход 58%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,18 (d, J=8,6 Гц, 4H), 6,82-6,89 (m, 4H), 4,25-4,41 (m, 4H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,77-3,84 (m, 6H), 1,61 (d, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 416,1 (M+Na)⁺.



16.01

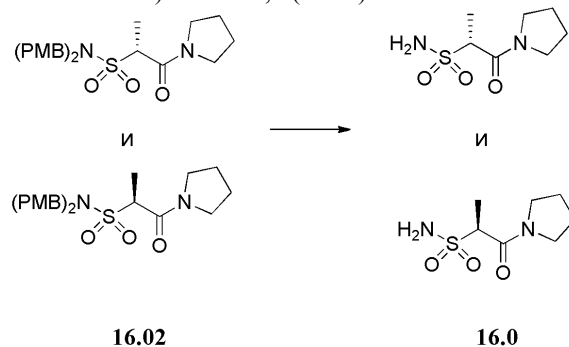
(R)-N,N-бис-(4-Метоксибензил)-1-оксо-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-сульфонамид и (S)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-оксо-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 16.02.

В раствор (R)-2-(N,N-бис-(4-метоксибензил)сульфамоил)пропановой кислоты и (S)-2-(N,N-бис-(4-

16.02

метоксибензил)сульфамоил)пропановой кислоты (396 мг, 1,01 ммоль) и ДМФ (3 мл) добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (1,5 мл, 2,52 ммоль, 50 мас.% в EtOAc), затем пирролидин (95 мкл, 1,135 ммоль, Alfa Aesar). После перемешивания при КТ в течение 16 ч выливали реакционную смесь в воду (50 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Затем промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (462 мг, выход 103%) в виде золотого маслянистого вещества. Вещество использовали далее без какой-либо дополнительной очистки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 447,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



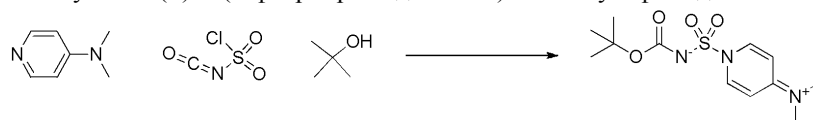
(R)-1-Оксо-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-сульфонамид и (S)-1-оксо-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 16.0.

В раствор (R)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-оксо-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-сульфонамида и (S)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-оксо-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-сульфонамида (449 мг, 1,005 ммоль) и анизол (0,5 мл, 4,55 ммоль) по каплям добавляли ТФУ (5 мл). После перемешивания в течение выходных концентрировали реакционную смесь в вакууме и наносили в небольшой слой силикагеля и очищали на колонке с силикагелем GraceResolv (12 г), элюируя 0-100% смесями EtOAc:EtOH (3:1) в гептане, с получением титульного соединения (200 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,86 (s, 2H), 4,21 (q, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,59-3,70 (m, 1H), 3,53 (dt, $J=10,2, 6,6$ Гц, 1H), 3,28-3,36 (m, 2H), 1,73-1,91 (m, 4H), 1,40 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 207,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 17.0. Получение (S)-2-(5-фторпиримидин-2-ил)этан-1-сульфамида.

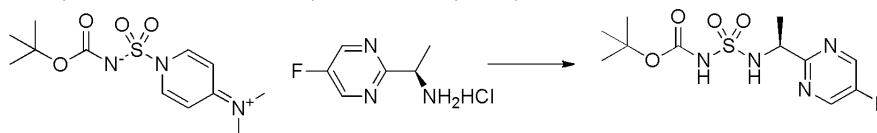


17.01

(трет-Бutoксикарбонил)((4-(диметилиминий)пиримидин-1(4H)-ил)сульфонил)амид, пример 17.01.

В ледяной раствор трет-бутанола (3,3 мл, 34,5 ммоль) в ДХМ (80 мл) медленно при помощи шприца добавляли хлорсульфонилоизоцианат (3,0 мл, 34,5 ммоль, Sigma-Aldrich). Через 10 мин добавляли 4-(диметиламино)пиримидин (8,42 г, 68,9 ммоль). Полученную густую белую суспензию нагревали до КТ и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали водой (3×). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 17.01 (6,61 г, выход 64%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 302,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



17.01

17.02

(S)-трет-Бутил-N-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил)сульфамоилкарбамат, пример 17.02.

В суспензию 17.01 (1,60 г, 5,3 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли гидрохлорид (S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этиламина (943 мг, 5,3 ммоль, J&W PharmLab) и сразу затем ТЭА (775 мкл, 5,6 ммоль) при помощи шприца. Полученную белую суспензию перемешивали при КТ в течение 17 ч, после чего концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 10-100% EtOAc в гексанах в течение 40 мин) с получением титульного соединения 17.02 (1,56 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

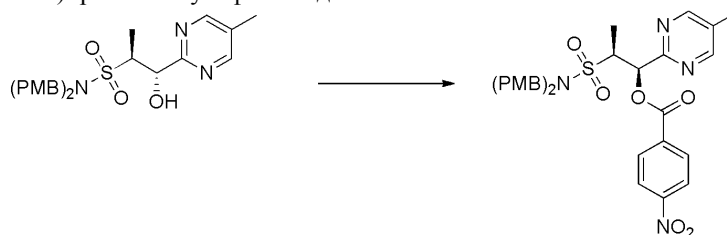
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 343,0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

**17.02****17.0**

(S)-2-(5-Фторпиримидин-2-ил)этан-1-сульфамид, пример 17.0. В ледяной раствор 17.02 (1,56 г, 4,9 ммоль) в ДХМ (14 мл) добавляли ТФУ (6,5 мл, 88 ммоль) при помощи шприца. Удаляли ледяную баню и перемешивали полученный бесцветный раствор при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и затем гасили реакцию путем медленного добавления насыщенного водного бикарбоната натрия (140 мл) в течение 10 мин. Полученную смесь частично концентрировали для удаления некоторого объема воды и затем экстрагировали ДХМ (×6). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 17.0 (967 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 221,0 (M+H)⁺.

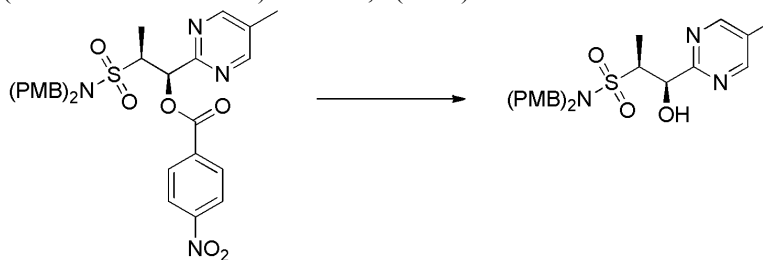
Пример 18.0. Получение (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

**18.01**

(1R,2S)-2-(N,N-бис-(4-Метоксибензил)сульфамоил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропил-4-нитробензоат, пример 18.01.

В перемешиваемый раствор (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (22,7 г, 48,1 ммоль) в толуоле (241 мл) добавляли 4-нитробензойную кислоту (12,07 г, 72,2 ммоль), трифенилфосфин (18,94 г, 72,2 ммоль), затем по каплям добавляли (Е)-диизопропил-дiazен-1,2-дикарбоксилат (14,22 мл, 72,2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, анализ ЖХМС показывал целевой продукт. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали на силикагеле, элюируя 0-50% смесями EtOAc/гексаны, с получением целевого соединения (1R,2S)-2-(N,N-бис-(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропил-4-нитробензоата (29,9 г, 48,1 ммоль, выход 100%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 621,3 (M+H)⁺.

**18.01****18.02**

(1R,2S)-2-(N,N-бис-(4-Метоксибензил)сульфамоил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропил-4-нитробензоат, пример 18.02. В перемешиваемый раствор 18.01 (76 г, 122 ммоль) в MeOH (612 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (16,92 г, 122 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до КТ на 1 ч, анализ ЖХМС показывал целевой продукт. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали на силикагеле, элюируя 0-40% смесями EtOAc в гексанах, с получением (1R,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 472,0 (M+H)⁺.



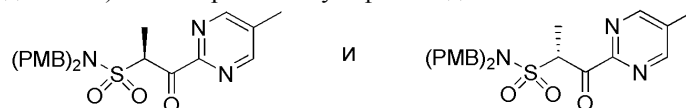
18.02

18.0

(1R,2S)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 18.0. В перемешиваемый раствор (1R,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (18.02, 28 г, 59,4 ммоль) в ДХМ (297 мл, 59,4 ммоль) при 0°C добавляли трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (15,00 мл, 65,3 ммоль), затем ТЭА (9,12 мл, 65,3 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до КТ на 1 ч, анализ ЖХМС показывал целевой продукт. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали на силикагеле, элюируя 0-30% смесями EtOAc в гексане, с получением целевого соединения (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (15 г, 25,6 ммоль, выход 43%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 586,0 (M+H)⁺.

Пример 19.0. Получение (S)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида и (R)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида.



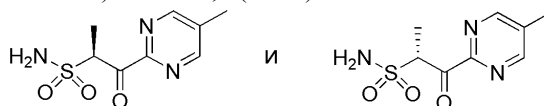
19.1

(S)-N,N-бис-(4-Метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид и (R)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид, пример 19.1.

В раствор 11.0 (5,0 г, 10,6 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (4,95 г, 11,7 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 7 ч. Добавляли воду (20 мл) и ДХМ (40 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ (40 мл), 10% iPrOH в CHCl₃ (4×40 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии (220 г оксида кремния, 10-40% ацетона в гексанах) с получением (S)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида и (R)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида в виде светло-желтой пены 19.1 (4,9 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 8,74 (s, 2H), 7,13-7,19 (m, 4H), 6,74-6,82 (m, 4H), 5,98 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,26-4,36 (m, 4H), 3,74-3,86 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,70 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 470,0 (M+H)⁺.



19.0

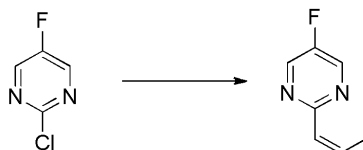
(S)-1-(5-Метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид, пример 19.0.

В раствор (S)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида и (R)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида 19.1 (4,9 г, 10,44 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли анизол (5,3 мл, 48,8 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали, добавляя по каплям ТФУ (30,0 мл) через капельную воронку. После завершения добавления перемешивали полученную смесь в течение 1 ч и затем нагревали до КТ и дополнительно перемешивали в течение 2 дней. После этого концентрировали реакционную смесь. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (330 г оксида кремния, 5-50% ацетона в гексанах) с получением (S)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида и (R)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида в виде белой пены 19.0 (1,9 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 8,80 (s, 2H), 5,97 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,86 (шир.s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,76 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 230,0 (M+H)⁺.

Пример 20.0. Получение (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



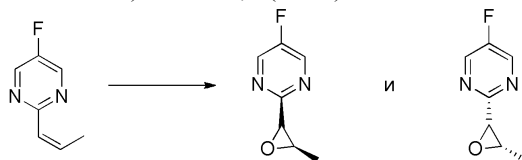
20.01

(Z)-5-Фтор-2-(проп-1-ен-1-ил)пиримидин, пример 20.01.

В дегазированный раствор 2-хлор-5-фторпиримидина (21,2 г, 160 ммоль, Matrix Scientific), цис-1-пропен-1-илбороновой кислоты (16,5 г, 192 ммоль, Sigma-Aldrich) и карбоната натрия (33,9 г, 320 ммоль) в смеси ТГФ (213 мл) и воды (107 мл) добавляли тетракис-(трифенилфосфин)палладий (4,62 г, 4,00 ммоль). Закрывали реакционный сосуд и грели реакционную смесь при 100°C в течение 2,5 дней. После этого отфильтровывали белый осадок и промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат экстрагировали ДХМ (2×). Затем сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом магния и частично концентрировали (следует отметить, что продукт является летучим). Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% ДХМ в гексанах) с получением 20.01 (19,4 г, выход 88%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,58 (s, 2H), 6,51-6,60 (m, 1H), 6,25 (dq, J=11,8, 7,3 Гц, 1H), 2,24 (dd, J=7,2, 1,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 139,4 (M+H)⁺.



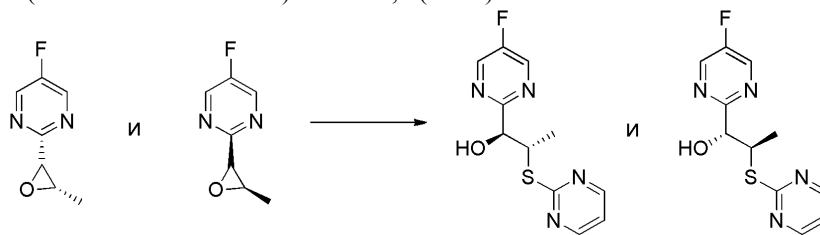
20.01

20.02

(5-Фтор-2-((2S,3R)-3-метилоксиран-2-ил)пиримидин и 5-фтор-2-((2R,3S)-3-метилоксиран-2-ил)пиримидин, пример 20.02.

В ледяной раствор 20.01 (12,65 г, 92 ммоль) в смеси трет-бутанола и воды (1/1, об./об., 183 мл) добавляли N-бромсукцинимид (32,6 г, 183 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ на ночь и затем медленно и осторожно добавляли 10 М раствор NaOH (27,5 мл, 275 ммоль), чтобы внутренняя температура смеси не превышала 32°C. Смесь экстрагировали EtOAc (3×) и сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: градиент от чистых гексанов до чистого ДХМ) с получением титульного соединения 20.02 (10,2 г, выход 72%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 155,2 (M+H)⁺.



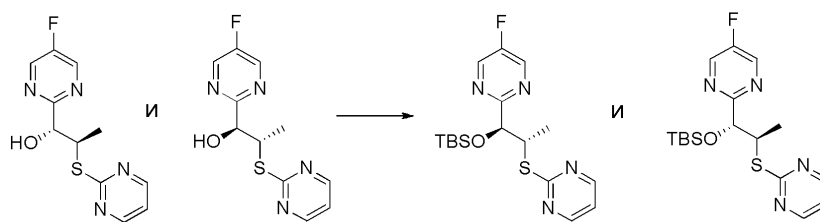
20.02

20.03

(1S,2S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-(пиримидин-2-илтио)пропан-1-ол и (1R,2R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-(пиримидин-2-илтио)пропан-1-ол, пример 20.03.

В раствор 20.02 (2,14 г, 13,9 ммоль) в ДХМ (46 мл) добавляли пиримидин-2-тиол (3,11 г, 27,8 ммоль, Sigma-Aldrich), затем трифторметансульфонат иттербия (III) (431 мг, 0,69 ммоль, Sigma-Aldrich). Полученную желтую суспензию перемешивали в течение ночи и затем добавляли дополнительное количество трифторметансульфоната иттербия(III) (431 мг, 0,69 ммоль). Еще через 3 ч фильтровали реакционную смесь через фильтрующий агент марки Celite® и нейтрализовали фильтрат насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали ДХМ (3×) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 30-60% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения 20.03 (2,53 г, выход 68%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 267,0 (M+H)⁺.



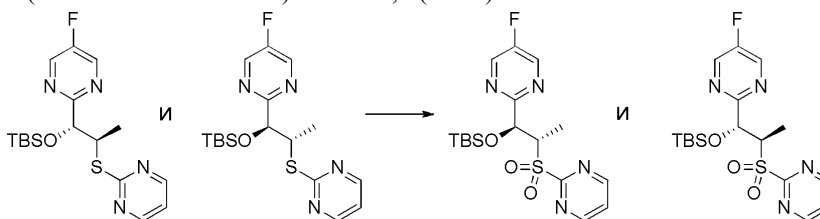
20.03

20.04

2-((1S,2S)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-(пиримидин-2-илтио)пропил)-5-фторпиримидин и 2-((1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(пиримидин-2-илтио)пропил)-5-фторпиримидин, пример 20.04.

В раствор 20.03 (2,44 г, 9,16 ммоль) в ДХМ (92 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилил-трифлат (2,32 мл, 10,08 ммоль, Sigma-Aldrich), затем 2,6-лутидин (1,17 мл, 10,08 ммоль). Через 20 мин концентрировали реакционную смесь. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 10-50% EtOAc в гексанах) с получением 20.04 (3,28 г, выход 94%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 381,0 (M+H)⁺.



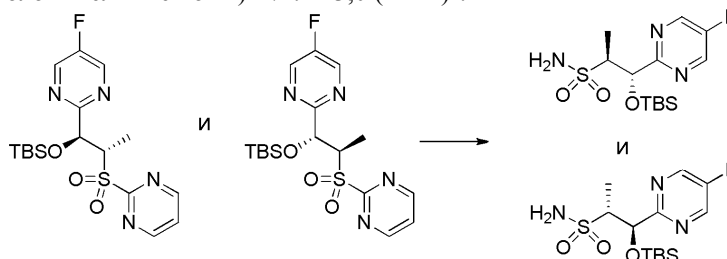
20.04

20.05

2-((1S,2S)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-(пиримидин-2-илсульфонил)пропил)-5-фторпиримидин и 2-((1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(пиримидин-2-илсульфонил)пропил)-5-фторпиримидин, пример 20.05.

В раствор 20.04 (3,27 г, 8,59 ммоль) в ДХМ (43 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту, 77% макс. (3,85 г, 17,2 ммоль). После выдерживания в течение 4 ч при КТ грели реакционную смесь при 40°C в течение еще 2 ч. После этого удаляли нагревающую баню и продолжали перемешивать при КТ в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (элюент: 10 100% EtOAc в гексанах) с получением 20.05 (3,54 г, 100%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 413,0 (M+H)⁺.



20.05

20.0

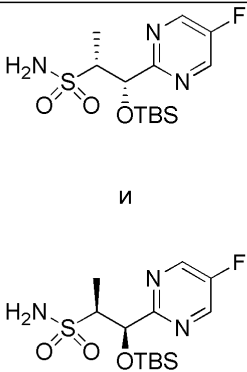
(1S,2S)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 20.0.

В раствор 20.05 (3,40 г, 8,2 ммоль) в MeOH (41 мл) добавляли карбонат калия (1,14 г, 8,2 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи добавляли дополнительное количество карбоната калия (342 мг, 2,8 ммоль). После выдерживания при КТ в течение еще 6 ч концентрировали реакционную смесь в вакууме. Остаток растворяли в воде (80 мл) и затем последовательно добавляли ацетат калия (1,29 г, 13,2 ммоль) и гидроксилламин-О-сульфокислоту (1,21 г, 10,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и затем экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 10-40% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения 20.0 (1,51 г, выход 54%) в виде белого твердого вещества.

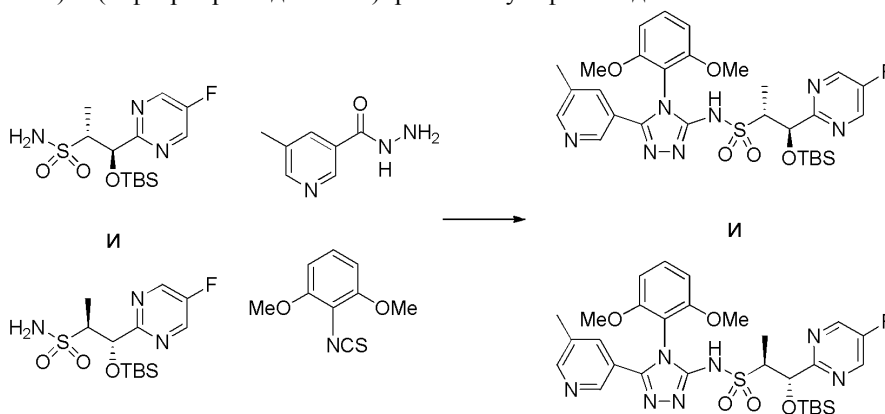
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 350,1 (M+H)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 9, синтезировали согласно способу, описанному в примере 20.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 9

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
20.1	<i>транс</i> -1-пропен-1-илбороновая кислота (Sigma-Aldrich)	 и (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 350,1 (M+H)⁺.

Пример 21.0. Получение (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

**20.0**

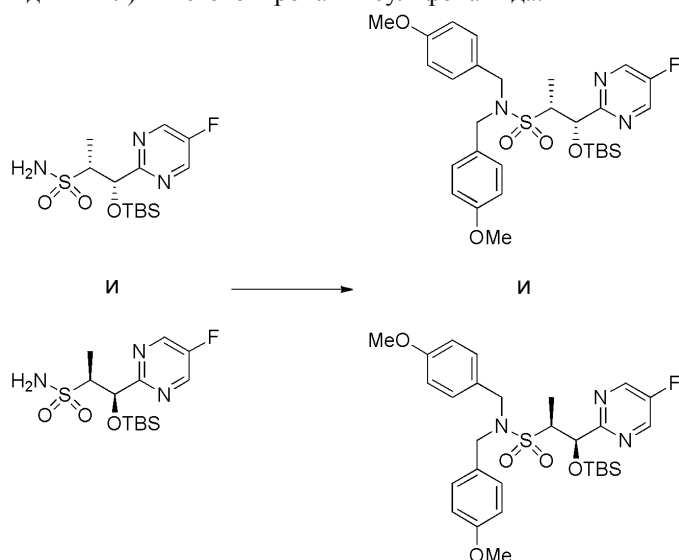
(1R,2R)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 21.0.

Указанные соединения получали согласно способу, описанному в примере А; проводили сочетание соединения согласно примеру 20.0 (700 мг, 2,00 ммоль), 5-метилникотиногидразида (363 мг, 2,40 ммоль) и промежуточного соединения 1.0 (411 мг, 2,10 ммоль) с получением титульного соединения 21.0 (857 мг, выход 65%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 644,2 (M+H)⁺.

21.0

Пример 22.0. Получение (1S,2R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



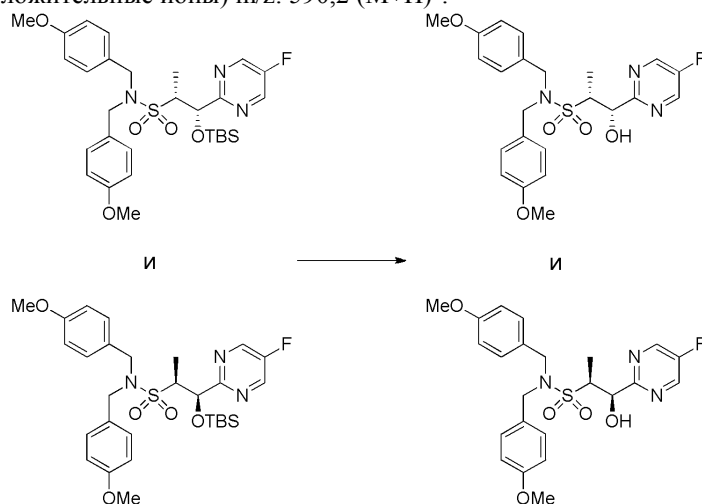
20.1

22.01

(1S,2R)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 22.01.

В раствор 20.1 (5,50 г, 15,7 ммоль) в 2-бутаноне (52,5 мл) добавляли карбонат калия (7,84 г, 47,2 ммоль), 4-метоксибензилхлорид (4,70 мл, 34,6 ммоль) и йодид калия (261 мг, 1,57 ммоль). Полученную смесь грели при 50°C в течение ночи и затем добавляли дополнительные количества карбоната калия (2,61 г, 15,7 ммоль) и 4-метоксибензилхлорида (2,14 мл, 15,7 ммоль). Реакционную смесь грели при 70°C в течение ночи и затем разделяли в воде и EtOAc. Органический слой дополнительно промывали водой (1X), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 10-20% EtOAc в гексанах) с получением 22.01 (5,51 г, выход 59%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 590,2 ($M+H$)⁺.



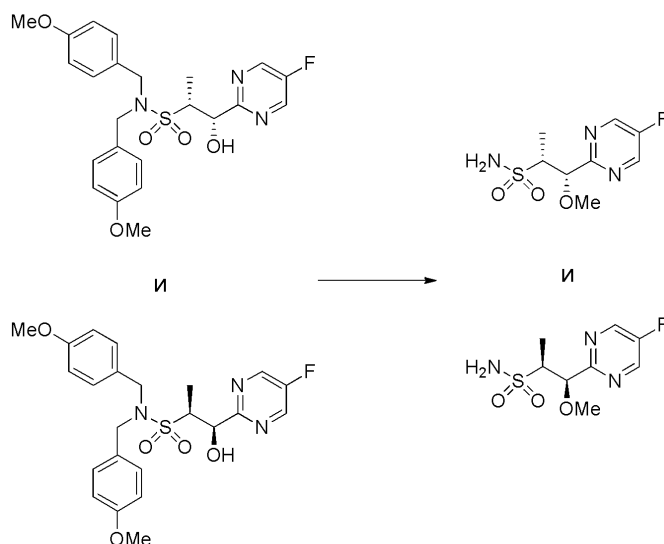
22.01

22.02

(1S,2R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 22.02.

В раствор 22.01 (5,51 г, 9,3 ммоль) в ТГФ (31 мл) добавляли раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1,0 М, 19,6 мл, 19,6 ммоль). Полученный оранжевый раствор перемешивали при КТ в течение 10 мин и затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой (3×). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-10% EtOAc в ДХМ) с получением 22.02 (3,36 г, выход 76%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 498,0 ($M+Na$)⁺.



22.02

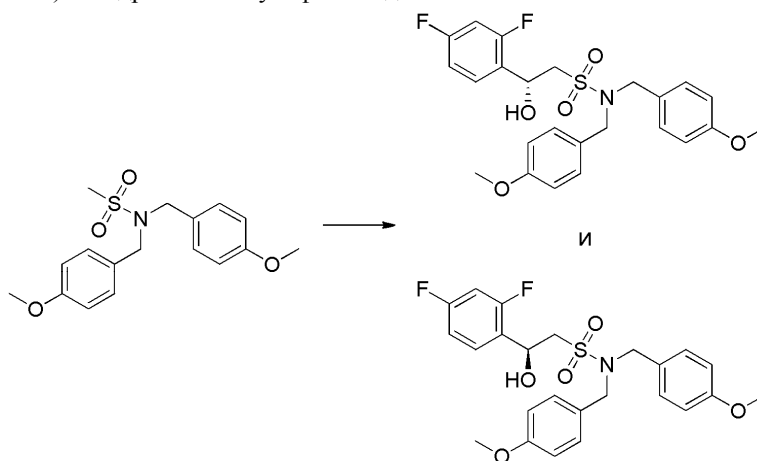
22.0

(1S,2R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 22.0.

В выдерживаемый при -78°C раствор 22.02 (3,20 г, 6,7 ммоль) в ТГФ (67 мл) медленно при помощи шприца добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1,0 М раствор в ТГФ, 16,8 мл, 16,8 ммоль). Полученный коричневый раствор нагревали до -50°C в течение 10 мин и затем повторно охлаждали до -78°C . Медленно при помощи шприца добавляли метил-трифторметансульфонат (2,95 мл, 26,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и затем гасили реакцию насыщенным водным хлоридом аммония. Смесь экстрагировали EtOAc (2 $\times$) и сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и затем последовательно обрабатывали анизолом (2,19 мл, 20,2 ммоль) и ТФУ (500 мкл, 6,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-10% MeOH в ДХМ) с получением неочищенного продукта. Полученный таким образом продукт повторно очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% смеси 3:1 EtOAc/EtOH в ДХМ) с получением 22.0 (867 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 249,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Пример 23.0. Получение (R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (S)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



13.0

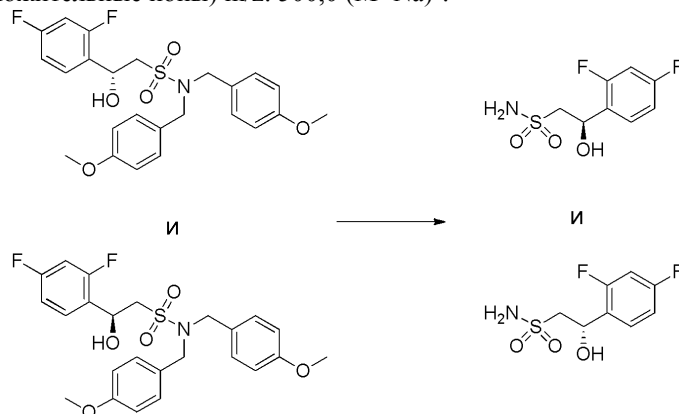
23.01

(R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамид и (S)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамид, пример 23.01.

В выдерживаемый при -78°C раствор 13.0 (2,62 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (15,5 мл) медленно при помощи шприца добавляли раствор n -бутиллития в гексанах (1,6 М, 7,3 мл, 11,7 ммоль). Через 30 мин при помощи канюли добавляли раствор 2,4-дифторбензальдегида (1,67 г, 11,7 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь нагревали до КТ в течение ночи и затем гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 $\times$) и сушили объединенные органические слои над

безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-100% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения 23.01 (2,86 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 500,0 ($M+Na$)⁺.



23.01

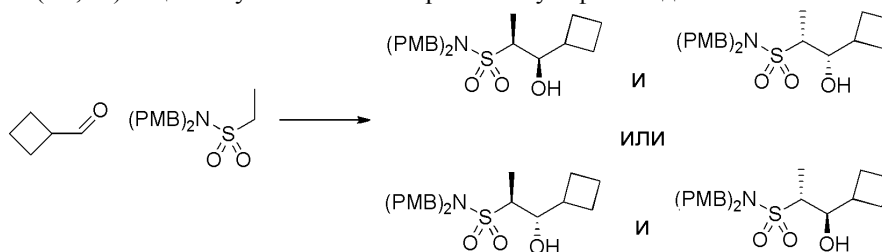
23.0

(R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (S)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 23.0.

Соединение согласно примеру 23.01 (2,65 г, 5,6 ммоль) растворяли в ТФУ (18,5 мл). При помощи шприца добавляли анизол (2,43 мл, 22,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и затем концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-100% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения 23.0 (807 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 260,0 ($M+Na$)⁺.

Пример 24.0. Получение (1R,2S)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



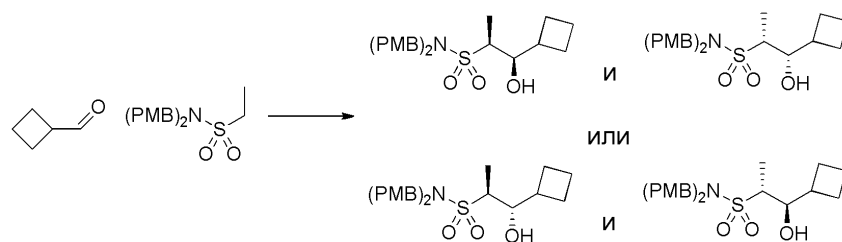
12.0

24.01

(1R,2S)-1-Циклобутил-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-циклобутил-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-циклобутил-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-циклобутил-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 24.01.

Соединение согласно примеру 12.0 (3,01 г, 8,62 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл) в 250 мл круглодонной колбе и охлаждали на бане сухой лед/ацетон. Когда внутренняя температура достигала -75°C, по каплям добавляли nBuLi (Aldrich, 2,5 М в гексанах, 3,79 мл, 9,48 ммоль) в течение 22 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -71°C, с получением оранжевой смеси. Смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли циклобутанкарбальдегид (AstaTech, 0,739 мл, 9,48 ммоль) в течение 10 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Смесь перемешивали, за это время охлаждающая баня нагревалась, и температура медленно повышалась до КТ (в течение ночи). Реакцию гасили 2 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl. Затем разделяли реакционную смесь в полунасыщенном водном хлориде аммония (50 мл) и EtOAc (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл) и насыщенным водным хлоридом натрия (50 мл). Органическую фазу сушили путем пропускания через картридж для экстракции Chem Elute (10 мл 1219-8007), элюируя EtOAc (2×20 мл). Затем концентрировали органический слой и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (с градиентом 0-40% смесями EtOAc в гексанах) с получением элюируемого первым пика (24.01) в виде прозрачного маслянистого вещества (1,31 г, 3,02 ммоль, выход 35%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 456,0 ($M+Na$)⁺.

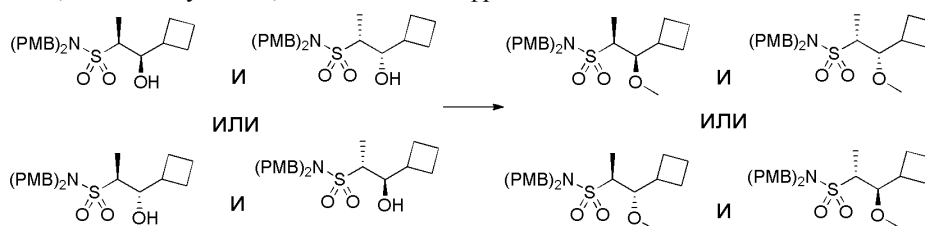
**12.0****24.02**

(1R,2S)-1-Циклобутил-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-циклобутил-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-циклобутил-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-циклобутил-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 24.02.

Дополнительное элюирование приводило к получению элюируемого вторым пика 24.02 в виде прозрачного маслянистого вещества (0,897 г, 2,07 ммоль, выход 24%).

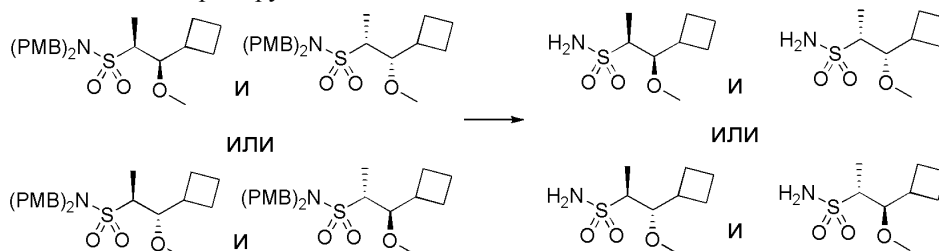
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 456,0 (M+Na)⁺.

Кроме того, также получали 1,01 г смешанной фракции.

**24.01****24.03**

(1R,2S)-1-Циклобутил-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-циклобутил-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-циклобутил-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-циклобутил-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 24.03.

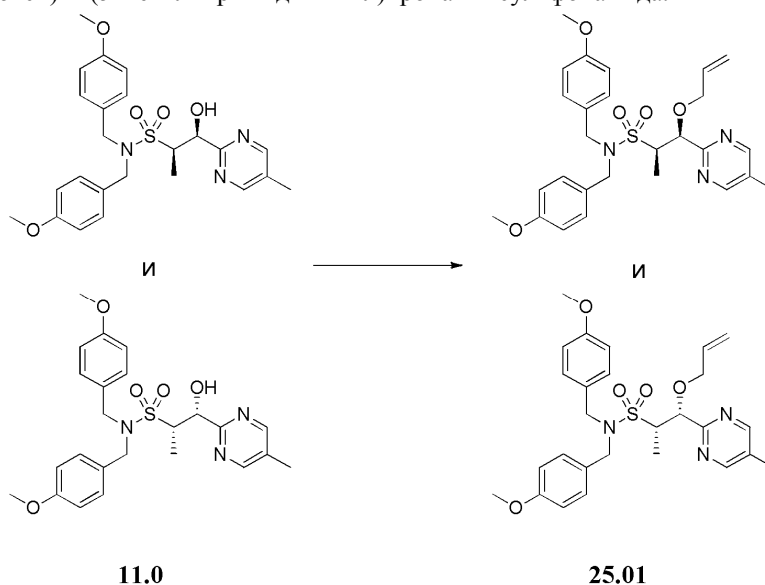
Титульные соединения получали аналогично способу, описанному в примере 14.05, с использованием соединения согласно примеру 24.01.

**24.03****24.0**

(1R,2S)-1-Циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 24.0.

Титульные соединения получали аналогично способу, описанному в примере 15.0, с использованием 24.03.

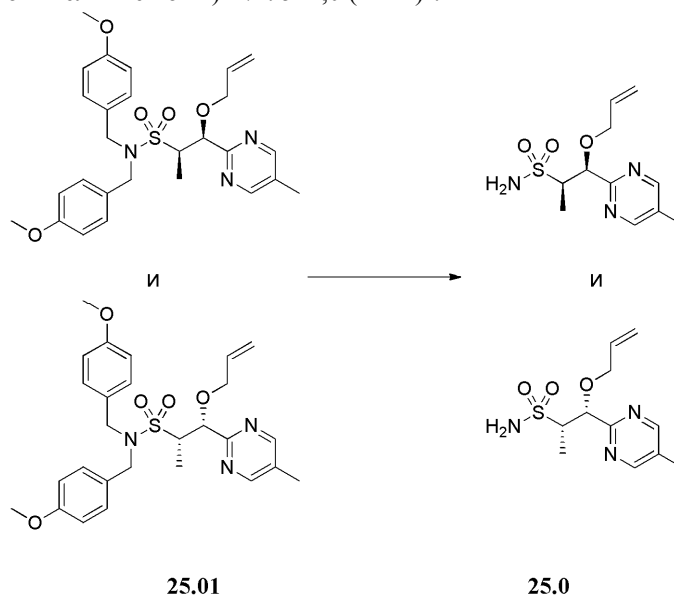
Пример 25.0. Получение (1S,2R)-1-(аллилокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-1-(аллилокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



(1S,2R)-1-(Аллилокси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(аллилокси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 25.01.

В выдерживаемый при -78°C раствор 11.0 (2,01 г, 4,3 ммоль) в ТГФ (45 мл) медленно при помощи шприца добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1 М раствор в ТГФ, 5,8 мл, 5,8 ммоль). Через 5 мин медленно при помощи шприца добавляли аллилбромид (1,5 мл, 17,1 ммоль). Полученный ярко-желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 5 мин и затем нагревали до 0°C и перемешивали еще 60 мин. Реакцию гасили смесью 6:1 насыщенного водного хлорида аммония и воды (70 мл) и затем экстрагировали смесь EtOAc (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 5-75% EtOAc в гексанах в течение 40 мин) с получением 25.01 (1,39 г, выход 64%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 512,0 ($M+H$)⁺.

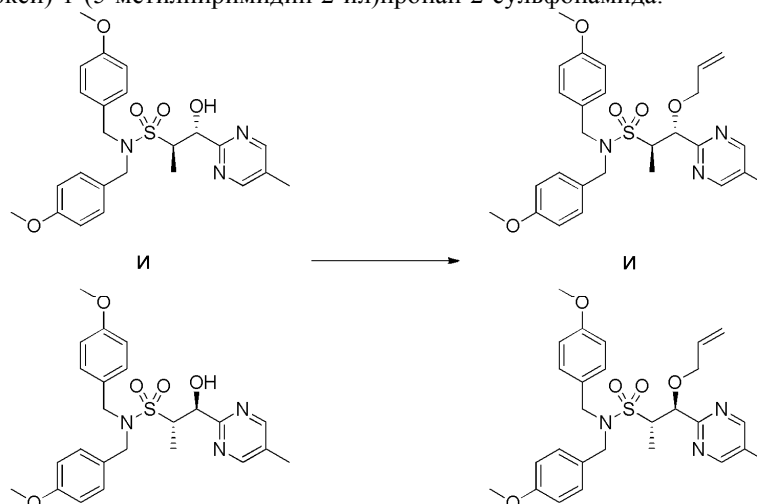


(1S,2R)-1-(Аллилокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(аллилокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 25.0.

Соединение согласно примеру 25.01 (1,39 г, 2,7 ммоль) растворяли в ТФУ (15 мл). Затем при помощи шприца добавляли анизол (620 мкл, 5,7 ммоль). Полученный оранжевый раствор перемешивали при КТ в течение 29 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 4,5-100% MeOH в ДХМ в течение 40 мин) с получением 25.0 (682 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 272,0 ($M+H$)⁺.

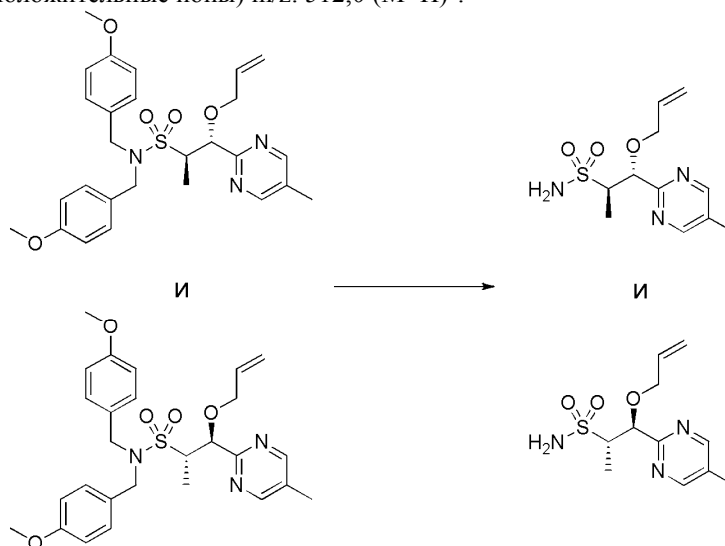
Пример 26.0. Получение (1R,2R)-1-(аллилокси)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-1-(аллилокси)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

**11.05****26.01**

(1R,2R)-1-(Аллилокси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(аллилокси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 26.01.

В выдерживаемый при -78°C раствор соединения согласно примеру 11.05 (3,18 г, 6,7 ммоль) в ТГФ (70 мл) медленно при помощи шприца добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1 М раствор в ТГФ, 9,1 мл, 9,1 ммоль). Через 5 мин медленно при помощи шприца добавляли аллилбромид (2,3 мл, 27,0 ммоль). Полученный ярко-желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 5 мин и затем нагревали до 0°C и перемешивали еще 1,75 ч. Реакцию гасили смесью 11:1 насыщенного водного хлорида аммония и воды (110 мл) и затем экстрагировали смесь EtOAc (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 5-75% EtOAc в гексанах в течение 40 мин) с получением 26.01 (1,62 г, выход 47%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 512,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

**26.01****26.0**

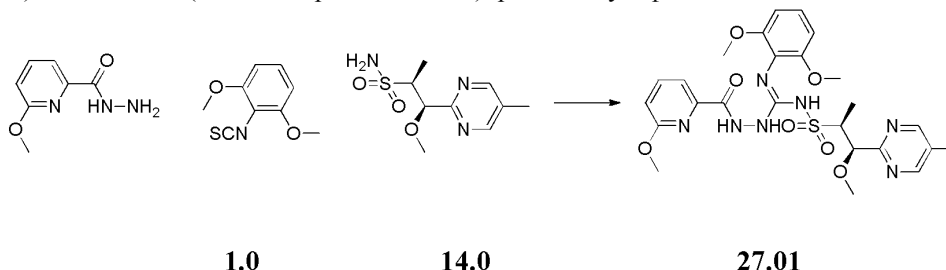
(1R,2R)-1-(Аллилокси)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(аллилокси)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 26.0.

Соединение согласно примеру 26.01 (1,62 г, 3,2 ммоль) растворяли в ТФУ (13 мл). Затем при помощи шприца добавляли анизол (755 мкл, 6,9 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при КТ в течение 21,5 ч и затем концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 4,5-100% MeOH в ДХМ в течение 45 мин) с получением 26.0 (807 мг, выход 94%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 272,0 ($M+H$)⁺.

Пример А.

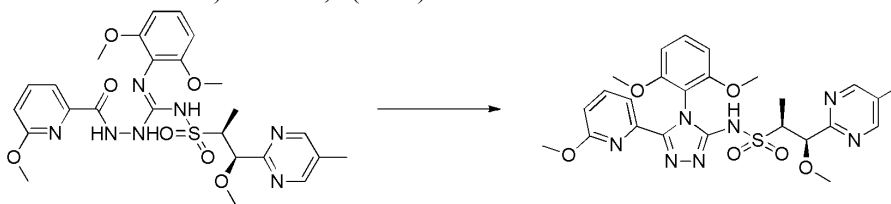
Пример 27.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



(Z)-N'-(2,6-Диметоксифенил)-N-(((1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-метоксипиколиноил)гидразинкарбоксимидаид, пример 27.01.

В колбу, содержащую 14.0 (617 мг, 2,51 ммоль) и 1.0 (522 мг, 2,67 ммоль) в ACN (7,5 мл), добавляли карбонат цезия (1,07 г, 3,27 ммоль) за один раз. Смесь перемешивали при 23°C и отслеживали путем ЖХ-МС. Через 19 ч охлаждали смесь на бане лед-вода. Через 15 мин осторожно по частям добавляли гидразид 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (454 мг, 2,71 ммоль) и затем нитрат серебра (859 мг, 5,06 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до 23°C и отслеживали путем ТСХ и ЖХ-МС. Еще через 5 мин концентрировали смесь при пониженном давлении. Черный остаток разбавляли ДХМ, затем помещали в колонку с силикагелем (0-70% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах). Объединяли фракции, содержащие целевой продукт, затем концентрировали при пониженном давлении с получением светло-оранжевой пленки, которая отверждалась с образованием (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-N-(((1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-метоксипиколиноил)гидразинкарбоксимидаид 27.01 (1,35 г, 2,36 ммоль, выход 94%) в виде белой клейкой пены, который использовали без дополнительной очистки.

МС (положительные ионы) m/e : 574,2 ($M+H$)⁺.



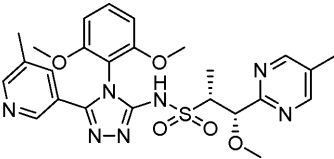
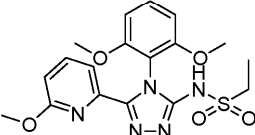
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонаид, пример 27.0.

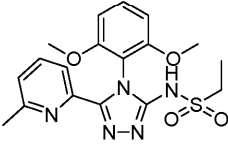
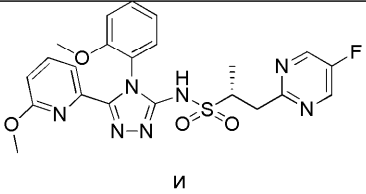
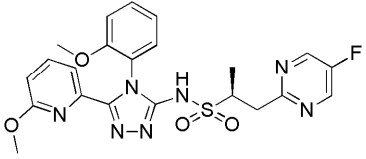
В колбу, содержащую (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-N-(((1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-метоксипиколиноил)-гидразинкарбоксимидаид 27.01 (1,35 г, 2,36 ммоль) в 1,4-диоксане (6,6 мл), осторожно по каплям добавляли метансульфокислоту (0,55 мл, 8,48 ммоль). После завершения добавления метансульфокислоты грели смесь на предварительно нагретой плитке-мешалке при 90°C. Через 5 ч охлаждали реакционную смесь до КТ и затем разбавляли водой. pH осторожно довели до pH~7, добавляя по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Отфильтровывали твердое вещество, промывали один раз водой и затем суспендировали в IPA. Через 5 мин фильтровали суспензию с получением (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонаида 27.0 (800 мг, 1,44 ммоль, выход 61,0%) в виде белого твердого вещества.

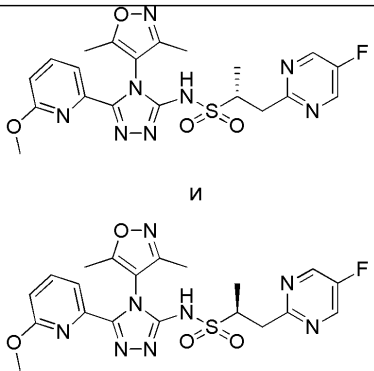
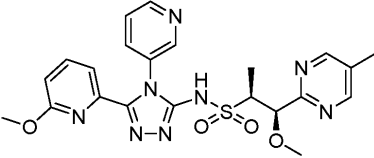
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,80 (dd, J=8,3, 7,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,78 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,82 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,42 (dd, J=7,1, 3,7 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,13 (d, J=7,1 Гц, 3H). МС (положительные ионы) m/z : 556,2 ($M+H$)⁺.

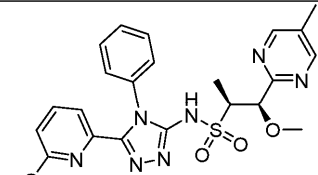
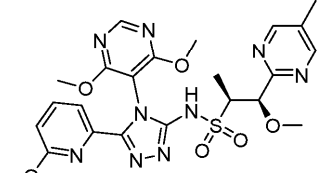
Соединения, приведенные в табл. 10, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, как указано в описании.

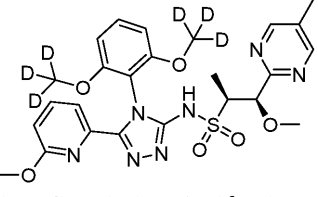
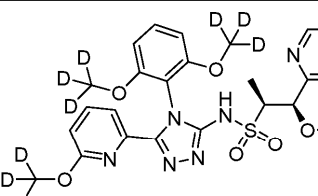
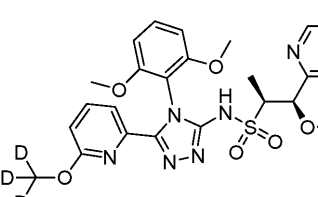
Таблица 10

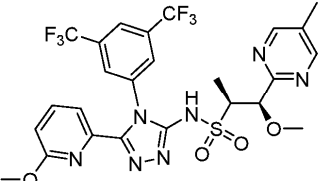
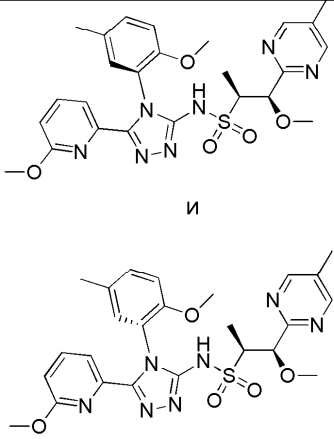
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
28.0	(1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, (получен из неосновного энантиомера соединения согласно примеру 14.0), соединение согласно примеру 1.0, 5-метилникотиногидразид (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co.)	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 8,65 (d, J=0,6 Гц, 2H), 8,47 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,50 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,83 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (qd, J=6,9, 3,6 Гц, 1H), 3,14-3,18 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23-2,26 (m, 3H), 1,14 (d, J=7,0 Гц, 3H). МС (пол.) m/e: 540,2 (M+H)⁺.
29.0	гидразид 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты, соединение согласно примеру 1.0, этансульфонамид	 N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

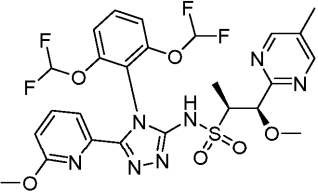
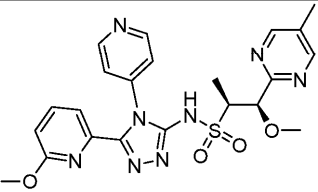
		ил)этансульфонамид. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 7,80 (dd, $J=8,2$, 7,5 Гц, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,40 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,76-6,84 (m, 3H), 3,67 (s, 6H), 3,10 (s, 3H), 2,88 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,13 (t, $J=7,3$ Гц, 3H). МС (пол.) m/e: 420,1 ($M+H$)$^+$.
30.0	6-метилпиколиногидразид (пример 3.10) и соединение согласно примеру 1.0 и этансульфонамид	 N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 7,75 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,89 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,14 (t, $J=7,3$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 404,1 ($M+H$)$^+$.
31.0	Соединение согласно примеру 1.2 и соединение согласно примеру 9.0 и гидразид 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	 и  (2R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (2S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,38 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,76-8,88 (m, 2H), 7,81 (dd, $J=8,3$, 7,6 Гц, 1H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 1H), 7,05 (td, $J=7,7$, 1,2 Гц, 1H), 6,82 (d, $J=8,1$ Гц, 1H),

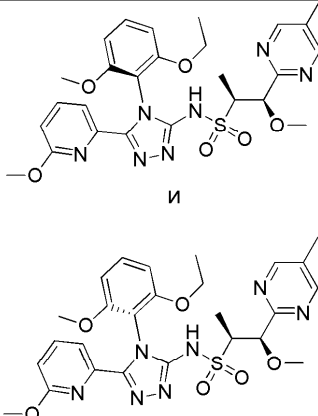
		3,60 (s, 3H), 3,43-3,58 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,80-2,91 (m, 1H), 1,11 (dd, $J=8,7$, 6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 500,1 (M+H) ⁺ .
32.0	3,5-диметил-4-изоксазол-ил-изотиоцианат и соединение согласно примеру 9.0 и гидразид 6-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты	 (2R)-N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(6-метокси-пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (2S)-N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(6-метокси-пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,61 (шир.s, 1H), 8,78-8,87 (m, 2H), 7,88 (dd, $J=8,3$, 7,3 Гц, 1H), 7,67 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,60 (dd, $J=9,7$, 4,5 Гц, 1H), 3,51 (dd, $J=14,5$, 4,0 Гц, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,85-2,96 (m, 1H), 2,23 (d, $J=2,7$ Гц, 3H), 2,04 (d, $J=2,4$ Гц, 3H), 1,17 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 489,1 (M+H)⁺.
33.0	3-пиридил-изотиоцианат и соединение согласно примеру 14.0 и гидразид 6-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты	 (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-пиридин-2-ил)-4-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=13,49 (s, 1H), 8,70-8,59 (m, 4H), 7,89 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,84 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,67-7,63 (m,

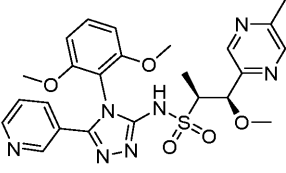
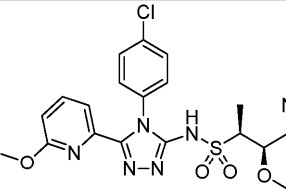
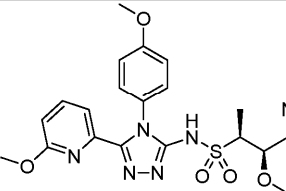
		1H), 7,59 (dd, $J=4,8$, 7,9 Гц, 1H), 6,85 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,88 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,53-3,38 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,13 (d, $J=7,1$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 497,3 (M+H) ⁺ .
34.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метоксипиколоиногидразид (пример 3.18), изотиоцианатобензол (Aldrich)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-1-метокси-N-(5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ=13,34 (шир.s, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,82 (dd, $J=8,3$, 7,5 Гц, 1H), 7,59 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,41-7,54 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 2H), 6,83 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,89 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,15 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 496,1 (M+H)⁺.
35.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метоксипиколоиногидразид (пример 3.18), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ=8,69 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,66-7,84 (m, 2H), 6,83 (dd, $J=8,1$, 0,9 Гц, 1H), 5,02 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,26 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 558,2 (M+H)⁺.

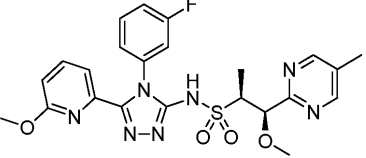
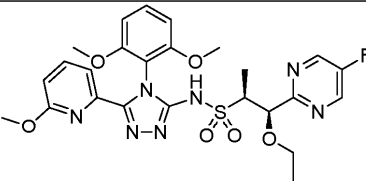
36.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метоксипиколиногидразид (пример 3.18), 2-изотиоцианато-1,3-ди([² H ₃])метоксибензол (пример 1.4)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(2,6-бис([²H₃])метилокси)-фенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,62 (s, 2H), 7,51-7,71 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 1H), 6,70 (dd, <i>J</i>=6,9, 2,2 Гц, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i>=8,4, 1,1 Гц, 2H), 4,98 (d, <i>J</i>=4,7 Гц, 1H), 3,76 (dd, <i>J</i>=6,9, 4,8 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, <i>J</i>=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 562,3 (M+H)⁺.
37.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-([² H ₃])метоксипиколиногидразид (пример 3.40), 2-изотиоцианато-1,3-ди([² H ₃])метоксибензол (пример 1.4)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(2,6-бис([²H₃])метилокси)-фенил)-5-(6-([²H₃])метокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=11,18 (шир.s, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,54-7,69 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 6,68 (d, <i>J</i>=7,4 Гц, 1H), 6,58 (d, <i>J</i>=8,6 Гц, 2H), 4,96 (d, <i>J</i>=4,3 Гц, 1H), 3,64-3,83 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,38 (d, <i>J</i>=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 565,3 (M+H)⁺.
38.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-([² H ₃])метоксипиколиногидразид (пример 3.40), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-([²H₃])метокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид

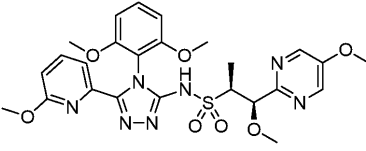
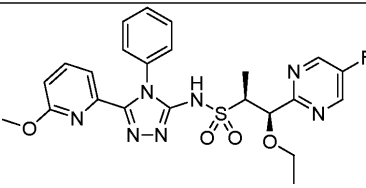
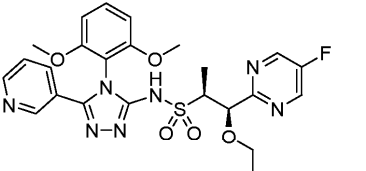
	1.0)	([²H₃]метокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=11,19 (шир. s, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,52-7,67 (m, 2H), 7,30 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,97 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,38 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 559,2 (M+H)⁺.
39.0	(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метоксипиколиногидразид (пример 3.18), 1-изотиоцианато-3,5-бис(трифторметил)бензол (Aldrich)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(3,5-бис(трифторметил)-фенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,73 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,66-7,75 (m, 2H), 6,75-6,83 (m, 1H), 5,04 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,35 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 632,0 (M+H)⁺.
40.0	(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метоксипиколиногидразид (пример 3.18), 2-изотиоцианато-1-метокси-4-метилбензол (Aldrich)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>,<i>P</i>)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-5-метилфенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-

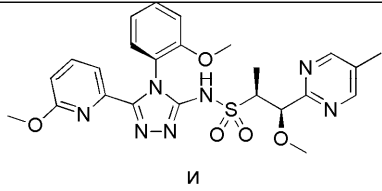
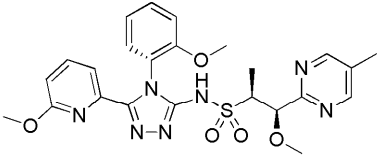
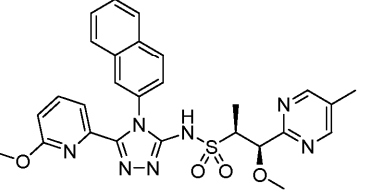
		4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1<i>R</i>,2<i>S</i>,<i>M</i>)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-5-метилфенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) (отношение 3:2 Р- и М-атропизомеров) δ=8,72 (s, 1,2H), 8,70 (s, 0,8H), 7,53-7,67 (m, 2H), 7,31 (d, <i>J</i>=1,9 Гц, 0,6H), 7,12-7,20 (m, 1,3H), 6,81 (d, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H), 5,10 (d, <i>J</i>=3,7 Гц, 0,6H), 5,00 (d, <i>J</i>=4,7 Гц, 0,4H), 3,65-3,81 (m, 1H), 3,59 (s, 1,2H), 3,56 (s, 1,8H), 3,36 (s, 1,2H), 3,25 (s, 1,8H), 3,18 (s, 1,8H), 3,17 (s, 1,2H), 2,39 (s, 1,8H), 2,37 (s, 1,2H), 2,31 (s, 3H), 1,30-1,40 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 540,2 (M+H)⁺.
41.0	(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метоксипиколиногидразид (пример 3.18), 1,3-бис(дифторметокси)-2-изотиоцианатобензол (пример 1.5)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(2,6-бис(дифторметокси)-фенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,69 (s, 2H), 7,62-7,74 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,20 (t, <i>J</i>=8,5 Гц, 2H), 6,31-6,80 (m, 3H), 4,95 (d, <i>J</i>=4,5 Гц, 1H), 3,64-3,78 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,32 (d, <i>J</i>=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 628,1 (M+H)⁺.
42.0	(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метоксипиколиногидразид (пример 3.18), 4-изотиоцианатопиридин (пример 1.6)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-1-метокси-N-(5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4-(пиридин-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-

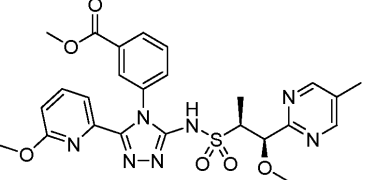
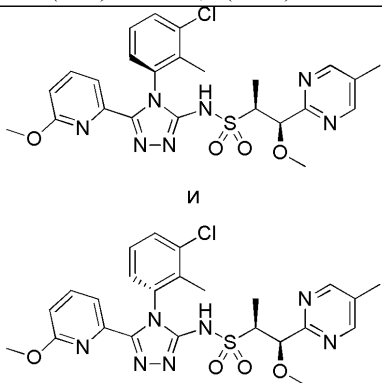
		метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ=8,69 (dd, J=4,9, 1,4 Гц, 1H), 8,60-8,70 (m, 3H), 7,90 (dt, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,64-7,75 (m, 2H), 7,51 (dd, J=8,2, 5,0 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 5,08 (d, J=3,4 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=7,0, 3,5 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (d, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 497,0 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
43.0	(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метоксипиколиногидразид (пример 3.18), 1-этоксид-изотиоцианато-3-метоксибензол (пример 1.7)	 и (1<i>R</i>,2<i>S</i>,<i>P</i>)-<i>N</i>-(4-(2-этоксид-6-метоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксид-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1<i>R</i>,2<i>S</i>,<i>M</i>)-<i>N</i>-(4-(2-этоксид-6-метоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксид-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) (отношение 1:1 Р- и М-атропизомеров) δ=8,76 (s, 2H), 8,75 (s, 2H), 7,54-7,70 (m, 4H), 6,70 (dd, J=7,7, 1,4 Гц, 2H), 6,50-6,65 (m, 4H), 5,03 (dd, J=8,0, 4,7 Гц, 2H), 3,93-4,07 (m, 4H), 3,80-3,91 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (s, 6H), 2,40 (s, 6H), 1,37 (dd, J=6,9, 3,6 Гц, 6H), 1,12 (dt, J=8,5, 7,0 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 570,2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

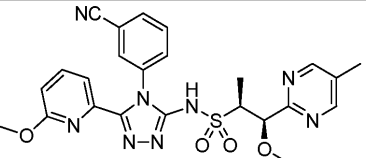
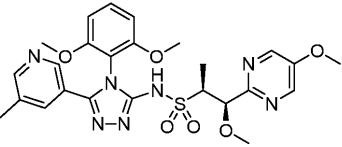
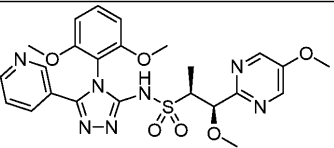
44.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.1), никотиногидразид (Aldrich), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=11,21 (шир.s, 1H), 8,64 (шир.s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,40 (t, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 6,62 (dd, <i>J</i>=8,4, 4,3 Гц, 2H), 5,05 (d, <i>J</i>=2,6 Гц, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,48-3,61 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,27 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 526,12 (M+H)⁺.
45.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0) 4-хлорфенилзотиоцианат (Fluka), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(4-хлорфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,61 (s, 2H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 6,75 (dd, <i>J</i>=8,1, 0,8 Гц, 1H), 5,10 (d, <i>J</i>=3,4 Гц, 1H), 3,68 (dd, <i>J</i>=7,1, 3,3 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,36 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 530,2 (M+H)⁺.
46.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 4-метоксифенил-изотиоцианат (Sigma-Aldrich), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-1-метокси-N-(4-(4-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

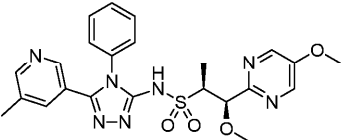
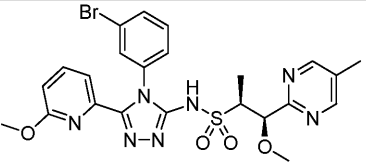
		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,65 (s, 2H), 7,65 (t, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 6,88-6,98 (m, 2H), 6,74 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 5,10 (d, <i>J</i> =3,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (dd, <i>J</i> =7,0, 3,8 Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i> : 526,1 (M+H) ⁺ .
47.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-фтор-3-изотиоцианатобензол (Sigma-Aldrich), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3-фторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,71 (s, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 6,77 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,0 Гц, 1H), 5,10 (d, <i>J</i> =3,7 Гц, 1H), 3,69 (dd, <i>J</i> =7,1, 3,7 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,34 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i> : 514,1 (M+H) ⁺ .
48.0	(1R,2S)-1-этокси-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, (пример 14.5), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 11,03 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,57-7,66 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> =7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i> =8,5, 3,2 Гц, 2H), 5,02 (d, <i>J</i> =6,1 Гц, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,46-3,56 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,46 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i> : 574,2 (M+H) ⁺ .

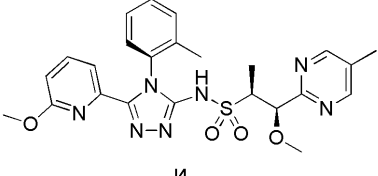
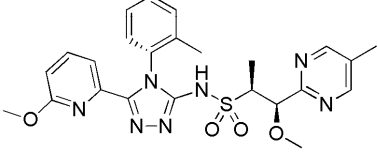
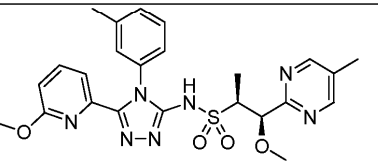
49.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.8), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,13 (шир.s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,57-7,66 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,71 (dd, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,96 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68-3,80 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 572,2 (M+H)⁺.
50.0	(1R,2S)-1-этокси-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.5), фенил-изотиоцианат (Sigma-Aldrich), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-1-этокси-1-(5-фтор-2-пиридинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,68 (s, 2H), 7,66 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 2H), 6,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,14 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=7,0, 4,7 Гц, 1H), 3,39-3,56 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,08 (t, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.
51.0	(1R,2S)-1-этокси-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.5), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), никотиногидразид (Alfa Aesar)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-фтор-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,66-8,72 (m, 2H), 8,63 (s, 2H), 8,01 (dt, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,48-

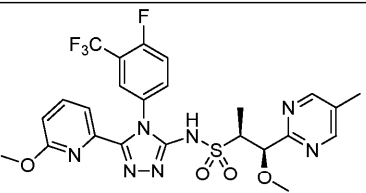
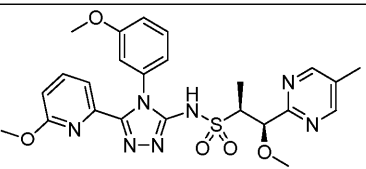
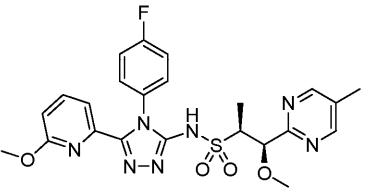
		7,53 (m, 1H), 7,44 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=8,6$, 4,0 Гц, 2H), 5,04 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,73-3,82 (m, 7H), 3,52 (qd, $J=7,0$, 5,4 Гц, 2H), 1,45 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,15 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,1 (M+H) ⁺ .
52.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-изотиоцианато-2-метоксибензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 и  (1R,2S, P)-1-метокси-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1R,2S, M)-1-метокси-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,20 (шир.s, 1H), 8,62 (s, 1,2H), 8,60 (s, 0,8H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1,5H), 7,33-7,44 (m, 1,5H), 7,02-7,09 (m, 1H), 6,91 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,11 (d, $J=3,4$ Гц, 0,6H), 4,99 (d, $J=4,2$ Гц, 0,4H), 3,63-3,78 (m, 1H), 3,60 (s, 1,2H), 3,56 (s, 1,8H), 3,37 (s, 1,2H), 3,29 (s, 1,8H), 3,14 (s, 3H), 2,34 (s, 1,8H), 2,32 (s, 1,2H), 1,38 (dd, $J=7,0$, 1,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 526,1 (M+H)⁺.
53.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 2-изотиоцианатонафталин (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(2-нафталинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-

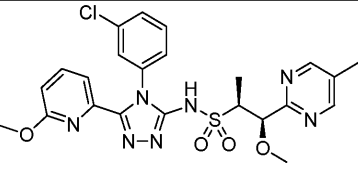
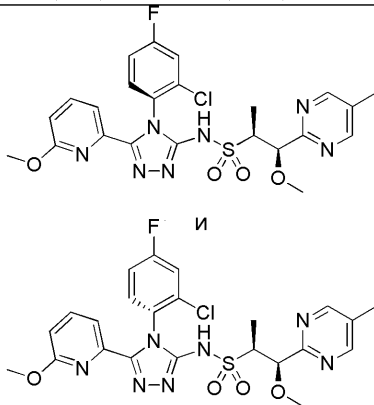
		2-пропансульфонамид ^1H ЯМР (CDCl_3) δ: 8,72 (s, 2H), 7,76-7,99 (m, 4H), 7,48-7,70 (m, 4H), 7,44 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,10 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,67 (dd, $J=6,8$, 3,6 Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,31 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 546,2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
54.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), метил-3-изотиоцианатобензоат (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 метил-3-(3-(((1S,2R)-2-метокси-1-метил-2-(5-метил-2-пиримидинил)этил)-сульфонил)амино)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензоат ^1H ЯМР (CDCl_3) δ: 8,70 (s, 2H), 8,11 (dt, $J=3,7$ Гц, 1H), 8,00 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,54-7,70 (m, 4H), 6,75 (dd, $J=7,9$, 1,2 Гц, 1H), 5,08 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (dd, $J=7,1$, 3,9 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,34 (d, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
55.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-хлор-3-изотиоцианато-2-метилбензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S,P)-N-(4-(3-хлор-2-метилфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1R,2S,M)-N-(4-(3-хлор-2-метилфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

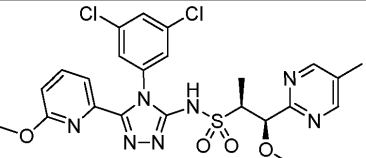
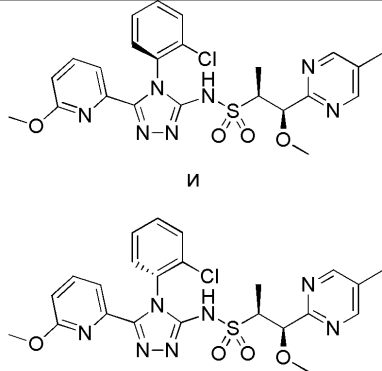
		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 0,5H), 7,28-7,34 (m, 1,5H), 7,14-7,25 (m, 1H), 6,70-6,80 (m, 1H), 5,13 (d, <i>J</i> =3,5 Гц, 0,5H), 5,06 (d, <i>J</i> =4,4 Гц, 0,5H), 3,61-3,78 (m, 1H), 3,35 (s, 1,5H), 3,24 (s, 1,5H), 3,17 (s, 3H), 2,42 (s, 1,5H), 2,41 (s, 1,5H), 2,39 (s, 3H), 1,35 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 1,5H), 1,30 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 1,5H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,1 (M+H) ⁺ .
56.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 3-изотиоцианато-бензонитрил (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3-цианофенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,77 (s, 2H), 7,59-7,79 (m, 6H), 6,79 (dd, <i>J</i> =7,8, 1,2 Гц, 1H), 5,12 (d, <i>J</i> =3,5 Гц, 1H), 3,68 (dd, <i>J</i> =7,1, 3,6 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,31 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 521,2 (M+H) ⁺ .
57.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.8), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), 5-метилникотиногидразид (JPM ² Pharmaceuticals)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,51 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,39 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,84 (s, <i>J</i> =3,0 Гц, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 2H), 4,96 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,3 (M+H) ⁺ .
58.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.8), 2-изотиоцианато-1,3-	

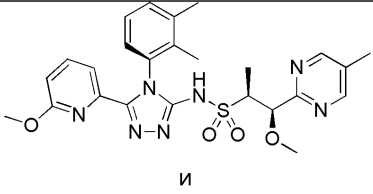
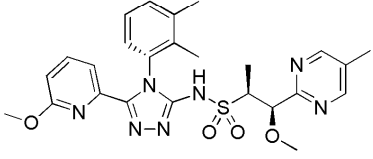
	диметоксибензол (пример 1.0), никотиногидразид (Alfa Aesar)	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,67-8,73 (m, 2H), 8,50 (s, 2H), 8,05 (dt, $J=8,0$, 1,8 Гц, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,44 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,97 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (dd, $J=7,0$, 4,8 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,39 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 542,2 (M+H) $^+$.
59.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.8), фенил-изотиоцианат (Sigma-Aldrich), 5-метилникотиногидразид (JPM ² Pharmaceuticals)	 (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиримидинил)-N-(5-(5-метил-3-пиридинил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,30-7,40 (m, 2H), 5,06 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,69 (dd, $J=6,9$, 3,9 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,37 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 496,1 (M+H) $^+$.
60.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-бром-3-изотиоцианатобензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3-бромфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,67 (s, 2H), 7,55-7,71 (m, 4H), 7,31-7,36 (m, 2H), 6,76 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,08 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 3,70 (dd, $J=7,1$, 3,6 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,36 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 574,1 (M+H) $^+$.

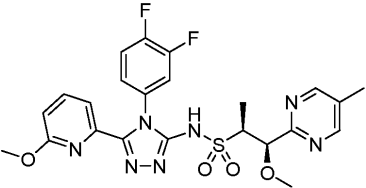
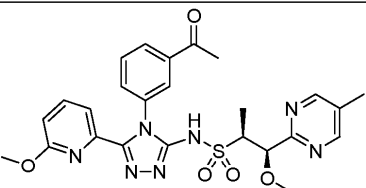
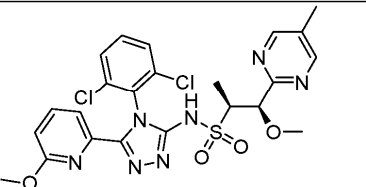
61.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-изотиоцианато-2-метилбензол (FSSI), 6-метоксипиколоиногидразид (Adesis, Inc)	 и  (1R,2S,P)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(2-метилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1R,2S,M)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(2-метилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,72 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,23-7,37 (m, 3,5H), 7,15 (d, J=7,6 Гц, 0,5H), 6,74 (t, J=2,1 Гц, 0,5H), 6,72 (t, J=2,0 Гц, 0,5H), 5,09 (d, J=3,5 Гц, 0,5H), 5,05 (d, J=3,9 Гц, 0,5H), 3,67 (ddd, J=16,2, 7,0, 3,9 Гц, 1H), 3,29 (s, 1,5H), 3,25 (s, 1,5H), 3,12 (s, 3H), 2,39 (s, 1,5H), 2,38 (s, 1,5H), 2,24 (s, 1,5H), 2,15 (s, 1,5H), 1,32 (d, J=7,2 Гц, 1,5H), 1,28 (d, J=7,0 Гц, 1,5H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 510,2 (M+H)⁺.
62.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-изотиоцианато-3-метилбензол (FSSI), 6-метоксипиколоиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(3-метилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,67 (s, 2H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 6,74 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 5,09 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,69 (dd, J=7,1, 3,7 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H),

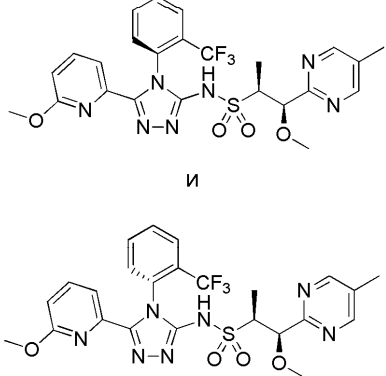
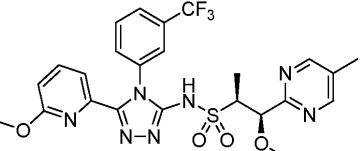
		1,35 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 510,2 (M+H) ⁺ .
63.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-фтор-4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензол (FSSI) 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(4-фтор-3-(трифторметил)-фенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,68 (s, 2H), 7,58-7,74 (m, 4H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,79 (dd, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1H), 5,08 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,34 (d, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 582,2 (M+H)⁺.
64.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-изотиоцианато-3-метоксибензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-1-метокси-N-(4-(3-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,68 (s, 2H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,32 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 6,74 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,09 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, $J=7,0$, 3,8 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,36 (d, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 526,1 (M+H)⁺.
65.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-фтор-4-изотиоцианатобензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(4-фторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-

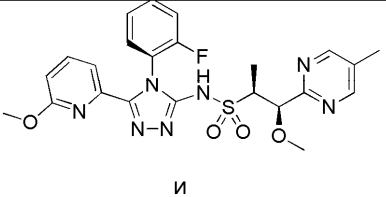
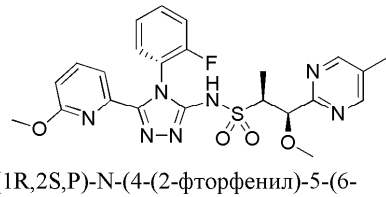
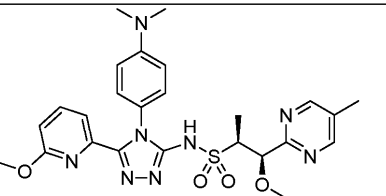
		пропансульфонамид ^1H ЯМР (CDCl_3) δ: 8,67 (s, 2H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,35 (d, $J=4,7$ Гц, 2H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,76 (dd, $J=8,2$, 0,9 Гц, 1H), 5,11 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,63-3,74 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,33 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
66.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-хлор-3-изотиоцианатобензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3-хлорфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ^1H ЯМР (CDCl_3) δ: 8,67 (s, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 1H), 6,77 (dd, $J=8,0$, 0,9 Гц, 1H), 5,08 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 3,70 (dd, $J=6,8$, 3,7 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,36 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 530,2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
67.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 2-хлор-4-фтор-1-изотиоцианатобензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S,P)-N-(4-(2-хлор-4-фторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1R,2S,M)-N-(4-(2-хлор-4-фторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

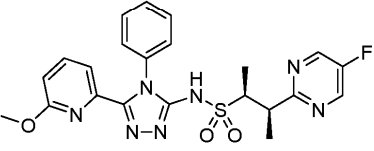
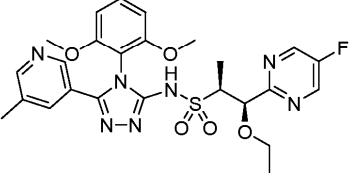
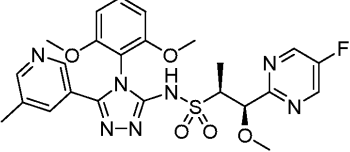
		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,62-7,71 (m, 2,5H), 7,45 (dd, J=8,8, 5,4 Гц, 0,5H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,09-7,20 (m, 1H), 6,74-6,81 (m, 1H), 5,13 (d, J=3,5 Гц, 0,5H), 5,04 (d, J=4,2 Гц, 0,5H), 3,60-3,79 (m, 1H), 3,36 (s, 1,5H), 3,25 (s, 1,5H), 3,23 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,41 (s, 1,5H), 2,39 (s, 1,5H), 1,35 (d, J=6,9 Гц, 1,5H), 1,30 (d, J=7,0 Гц, 1,5H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 548,2 (M+H) ⁺ .
68.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1,3-дихлор-5-изотиоцианатобензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3,5-дихлорфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,70 (s, 2H), 7,62-7,73 (m, 2H), 7,46 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=1,9 Гц, 2H), 6,80 (dd, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 5,07 (d, J=3,9 Гц, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 564,0 (M+H) ⁺ .
69.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-хлор-2-изотиоцианатобензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 и (1R,2S,P)-N-(4-(2-хлорфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1R,2S,M)-N-(4-(2-хлорфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

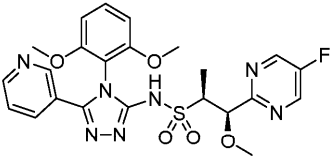
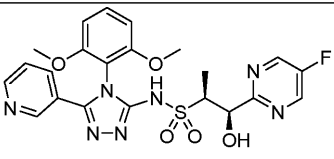
		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 2,5H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 2,5H), 6,71-6,78 (m, 1H), 5,10 (d, <i>J</i> =3,5 Гц, 0,5H), 5,02 (d, <i>J</i> =4,4 Гц, 0,5H), 3,60-3,76 (m, 1H), 3,35 (s, 1,5H), 3,25 (s, 1,5H), 3,11 (s, 3H), 2,39 (s, 1,5H), 2,37 (s, 1,5H), 1,35 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 1,5H), 1,32 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1,5H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i> : 530,2 (M+H) ⁺ .
70.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-изотиоцианато-2,3-диметилбензол (FSSI), 6-метоксипиколоиногидразид (Adesis, Inc)	 и  (1R,2S,P)-N-(4-(2,3-диметилфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1R,2S,M)-N-(4-(2,3-диметилфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,80 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,11-7,25 (m, 2,5H), 6,98 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 0,5H), 6,74 (t, <i>J</i> =2,0 Гц, 0,5H), 6,71 (t, <i>J</i> =2,0 Гц, 0,5H), 5,12 (d, <i>J</i> =3,5 Гц, 0,5H), 5,08 (d, <i>J</i> =4,1 Гц, 0,5H), 3,68 (ddd, <i>J</i> =18,9, 7,0, 3,9 Гц, 1H), 3,29 (s, 1,5H), 3,22 (s, 1,5H), 3,13 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 1,31 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 1,5H), 1,26 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 1,5H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i> : 524,2 (M+H) ⁺ .

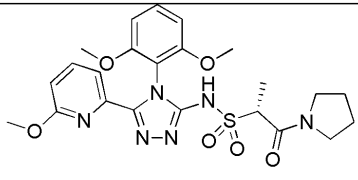
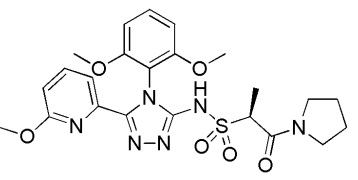
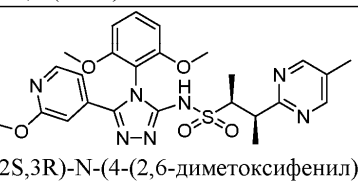
71.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1,2-дифтор-4-изотиоцианатобензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3,4-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,70 (s, 2H), 7,59-7,73 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 6,79 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 5,11 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,68 (dq, J=7,1, 3,4 Гц, 1H), 3,29 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,33 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 532,1 (M+H)⁺.
72.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-(3-изотиоцианатофенил)-этанон (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3-ацетилфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,73 (s, 2H), 8,02 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,91 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,57-7,71 (m, 4H), 6,75 (dd, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 5,09 (d, J=3,8 Гц, 1H), 3,69 (dd, J=7,0, 3,8 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 538,1 (M+H)⁺.
73.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1,3-дихлор-2-изотиоцианатобензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

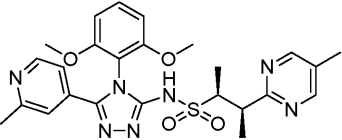
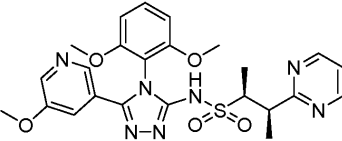
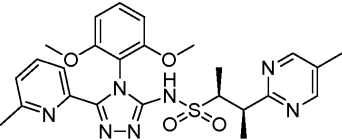
		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,69 (s, 2H), 7,64-7,74 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 1H), 6,77 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,01 (d, <i>J</i> =4,5 Гц, 1H), 3,75 (dd, <i>J</i> =7,0, 4,5 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 564,0 (M+H) ⁺ .
74.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 и (1R,2S,P)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридилил)-4-(2-(трифторметил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1R,2S,M)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридилил)-4-(2-(трифторметил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,52-7,80 (m, 6H), 6,69-6,74 (m, 1H), 5,09 (d, <i>J</i>=3,5 Гц, 0,5H), 4,94 (d, <i>J</i>=4,7 Гц, 0,5H), 3,56-3,79 (m, 1H), 3,35 (s, 1,5H), 3,27 (s, 1,5H), 3,03 (s, 1,5H), 3,01 (s, 1,5H), 2,39 (s, 1,5H), 2,37 (s, 1,5H), 1,25-1,38 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 564,2 (M+H)⁺.
75.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-изотиоцианато-3-(трифторметил)бензол (FSSI) 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридилил)-4-(3-(трифторметил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,68 (s, 2H), 7,56-7,76

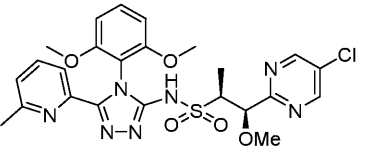
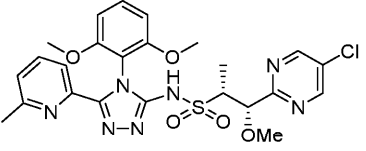
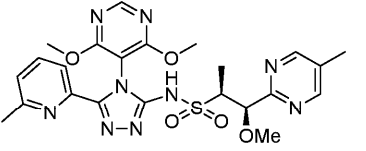
		(m, 6H), 6,76 (dd, $J=7,7$, 1,3 Гц, 1H), 5,07 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,37 (s, 4H), 1,35 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 564,2 (M+H) ⁺ .
76.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-фтор-2-изотиоцианатобензол (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 и  (1R,2S,P)-N-(4-(2-фторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1R,2S,M)-N-(4-(2-фторфенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,59-7,71 (m, 2,5H), 7,38-7,50 (m, 1,5H), 7,31 (m, 0,5H), 7,13-7,27 (m, 1,5H), 6,72-6,79 (m, 1H), 5,11 (d, $J=3,4$ Гц, 0,5H), 5,02 (d, $J=3,9$ Гц, 0,5H), 3,70 (td, $J=7,1$, 3,7 Гц, 1H), 3,34 (s, 1,5H), 3,27 (s, 1,5H), 3,13 (s, 3H), 2,37 (s, 1,5H), 2,35 (s, 1,5H), 1,35 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.
77.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 4-изотиоцианато-N,N-диметиланилин (FSSI), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(4-(диметиламино)фенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,72 (s, 2H), 7,66 (dd,

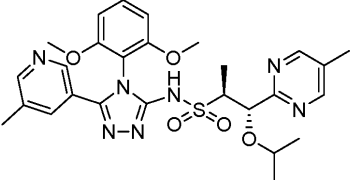
		$J=7,9$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,06 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,76 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,13 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 3,62-3,73 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,06 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,34 (d, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 539,2 (M+H) ⁺ .
78.0	(2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.1), фенил-изотиоцианат, (Sigma-Aldrich), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 (2S,3R)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,53 (s, 2H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,73 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,81 (dt, $J=16,3, 6,2$ Гц, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,37 (dd, $J=6,8, 1,4$ Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 484,1 (M+H) ⁺ .
79.0	(1R,2S)-1-этокси-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, (пример 14.5), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), 5-метилникотиногидразид (JPM ² Pharmaceuticals)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,62 (s, 2H), 8,45 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,40 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,61 (dd, $J=8,6, 4,2$ Гц, 2H), 5,03 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,71-3,83 (m, 7H), 3,52 (td, $J=7,0, 2,3$ Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,46 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,16 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 558,2 (M+H) ⁺ .
80.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.2), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-фтор-2-пиримидинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид

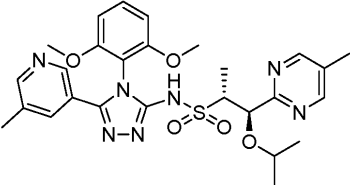
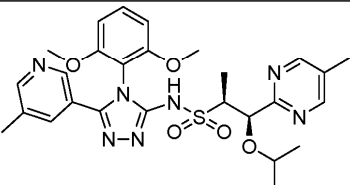
	1.0 , метилникотиногидразид (JPM ² Pharmaceuticals)	5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид ¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ: 11,10 (шир. s, 1Н), 8,63 (s, 2Н), 8,46 (d, J=1,5 Гц, 1Н), 8,35 (d, J=1,9 Гц, 1Н), 7,70 (s, 1Н), 7,41 (t, J=8,5 Гц, 1Н), 6,62 (d, J=8,5 Гц, 2Н), 5,00 (d, J=5,0 Гц, 1Н), 3,71-3,80 (m, 7Н), 3,35 (s, 3Н), 2,33 (s, 3Н), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,1 (M+H) ⁺ .
81.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.2), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), никотиногидразид (Alfa Aesar)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид ¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ: 11,11 (шир. s, 1Н), 8,61-8,66 (m, 4Н), 7,80 (dt, J=5,2 Гц, 1Н), 7,37-7,45 (m, 1Н), 7,31 (dd, J=7,7, 5,3 Гц, 1Н), 6,63 (d, J=8,6 Гц, 2Н), 5,00 (d, J=4,8 Гц, 1Н), 3,71-3,79 (m, 7Н), 3,35 (s, 3Н), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 530,2 (M+H) ⁺ .
82.0	(1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.6), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), никотиногидразид (Alfa Aesar)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид 3149269. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ: 11,11 (шир. s, 1Н), 8,57-8,70 (m, 4Н), 7,76 (dt, J=7,9, 2,0 Гц, 1Н), 7,42 (t, J=8,6 Гц, 1Н), 7,25-7,31 (m, 4Н), 6,66 (d, J=8,7 Гц, 1Н), 6,62 (d, J=6,9 Гц, 1Н), 5,63 (s, 1Н), 3,97 (d, J=3,1 Гц, 1Н), 3,84 (dd, J=7,0, 1,6 Гц, 1Н), 3,74 (s, 3Н), 1,25 (d, J=7,0 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 516,2 (M+H) ⁺ .

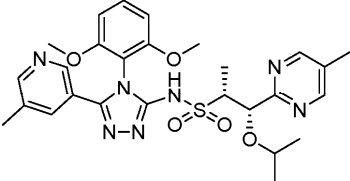
83.0	(R)-1-оксо-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-сульфонамид и (S)-1-оксо-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 15.0), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc)	 и  (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-оксо-1-(1-пирролидинил)-2-пропансульфонамид и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-оксо-1-(1-пирролидинил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 7,58-7,60 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,33 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=6,7, 2,3 Гц, 1H), 6,58-6,65 (m, 2H), 4,24 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,90 (dt, J=10,2, 6,4 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,41-3,57 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,83-2,01 (m, 4H), 1,59 (d, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 517,2 (M+H)⁺.
84.0	(2R,3S)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 2-метил-изоникотиногидразид (Combi-Blocks Inc.), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метоксипиридин-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 11,35 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,09 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,90 (dd, J=5,4, 1,3 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,61 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,83-3,95 (m, 4H), 3,66-3,80 (m, 7H), 2,29 (s, 3H), 1,36 (dd, J=11,1, 7,1 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 540,0 (M+H)⁺.

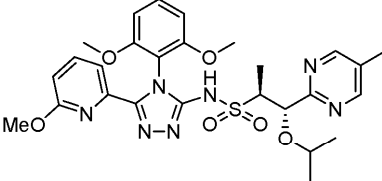
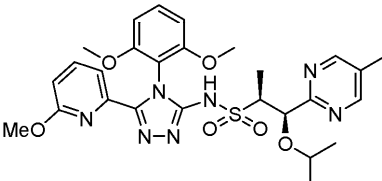
85.0	(2R,3S)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 2-метил-изоникотиногидразид (пример 3.2), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,41 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,42 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,98 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,62 (t, J=7,9 Гц, 2H), 3,84-3,95 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (dd, J=10,1, 7,1 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 524,2 (M+H)⁺.
86.0	(2R,3S)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 5-метоксиникотиногидразид (пример 3.43), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,35 (шир.s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,32 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,29 (шир.s, 1H), 6,62 (dd, J=8,5, 4,5 Гц, 2H), 3,83-3,98 (m, 1H), 3,67-3,83 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,2 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 540,0 (M+H)⁺.
87.0	(2R,3S)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 6-метилпиколиногидразид (пример 3.10), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,28 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,51-7,62 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=6,7, 2,0 Гц, 1H), 6,51-6,65 (m, 2H), 3,86-3,99 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 6H), 2,27 (d, J=14,8 Гц,

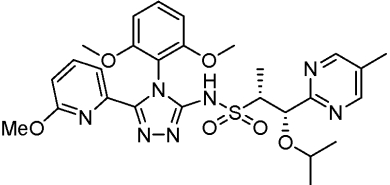
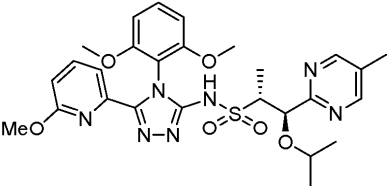
		6H), 1,38 (t, $J=7,4$ Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 524,0 (M+H) ⁺ .
88.0	(1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, (пример 14.3), (6-метилпиколоиногидразид (пример 3.4), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,06 (шир.s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,37 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J=6,3$, 2,5 Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,99 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 6H), 3,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,41 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 560,0 (M+H)⁺.
89.0	(1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид (пример 14.3), 6-метилпиколоиногидразид (пример 3.4), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,06 (шир.s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,37 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J=6,3$, 2,5 Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,99 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 6H), 3,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,41 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 560,0 (M+H)⁺.
90.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метилпиколоиногидразид (пример 3.10), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1)	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,23 (шир.s, 1H), 8,61

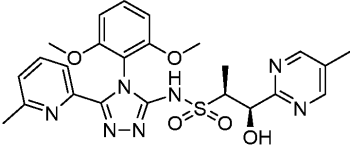
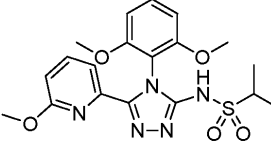
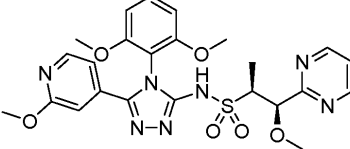
		(s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,58-7,71 (m, 1H), 7,13 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,97 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,86-3,97 (m, 6H), 3,72-3,84 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,42 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 542,1 (M+H) ⁺ .
91.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.0). Рацемическую смесь очищали при помощи способа препаративной СФХ №1 (способ очистки №1): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 80:20 (А:В) А: жидкий CO ₂ , В: EtOH (20 mM NH ₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40С, 220 нм, давление на входе 179-186 бар (17,9-18,6 МПа), затем при помощи способа препаративной СФХ №2 (способ очистки №2): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 82:18 (А:В), А: жидкий CO ₂ , В: EtOH (20 mM NH ₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40С, 220 нм, давление на входе 179 бар (17,9 МПа), получали пик 1.	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 12,86 (шир.s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,44 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,61 (dd, $J=18,8, 8,6$ Гц, 2H), 4,92 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dd, $J=7,2, 4,2$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (квинт., $J=6,0$ Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,15 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,03 (d, $J=6,1$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 568,1 (M+H)⁺.

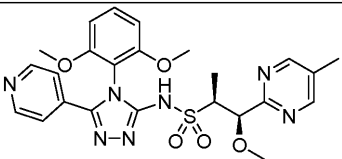
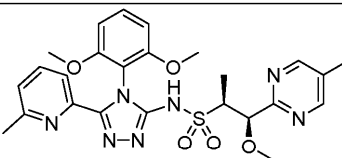
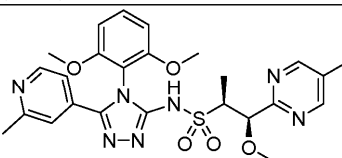
92.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2). Рацемическую смесь очищали при помощи способа препаративной СФХ №1 (способ очистки №1): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 80:20 (А:В) А: жидкий CO₂, В: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40С, 220 нм, давление на входе 179-186 бар (17,9-18,6 МПа), затем при помощи способа препаративной СФХ №2 (способ очистки №2): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 82:18 (А:В), А: жидкий CO₂, В: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40С, 220 нм, давление на входе 179 бар (17,9 МПа), получали пик 2.	 (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 12,86 (шир. s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,44 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=18,8, 8,6 Гц, 2H), 4,92 (d, J=4,1 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dd, J=7,2, 4,2 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (квинт., J=6,0 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,03 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 568,1 (M+H)⁺.
93.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2). Рацемическую смесь	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-

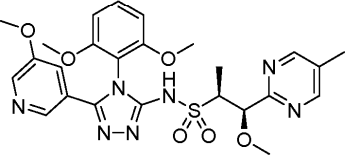
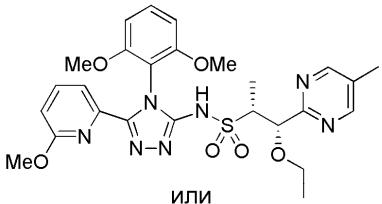
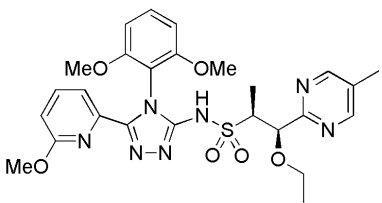
	очищали при помощи способа препаративной СФХ №1 (способ очистки №1): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 80:20 (А:В) А: жидкий CO ₂ , В: EtOH (20 mM NH ₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40С, 220 нм, давление на входе 179-186 бар (17,9-18,6 МПа), затем при помощи способа препаративной СФХ №2 (способ очистки №2): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 82:18 (А:В), А: жидкий CO ₂ , В: EtOH (20 mM NH ₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40С, 220 нм, давление на входе 179 бар (17,9 МПа), получали пик 4.	2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,60 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,63 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,39 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,56-6,66 (m, 2H), 5,02 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,66-3,84 (m, 8H), 2,32 (d, J=5,1 Гц, 6H), 1,48 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,01 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 568,1 (M+H) ⁺ .
94.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2). Рацемическую смесь очищали при помощи способа препаративной СФХ №1 (способ очистки №1): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 80:20 (А:В) А: жидкий CO ₂ , В: EtOH (20 mM NH ₃),	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,60 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,63 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,39 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,56-6,66 (m, 2H), 5,02 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,66-3,84 (m, 8H), 2,32 (d, J=5,1 Гц, 6H), 1,48 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,01 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 568,1 (M+H)⁺.

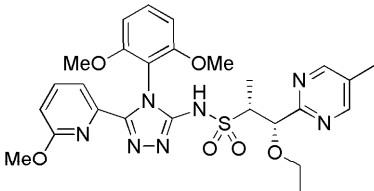
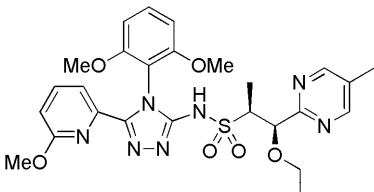
	расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40С, 220 нм, давление на входе 179-186 бар (17,9-18,6 МПа), затем при помощи способа препаративной СФХ №2 (способ очистки №2): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 82:18 (А:В), А: жидкий CO ₂ , В: EtOH (20 mM NH ₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40С, 220 нм, давление на входе 179 бар (17,9 МПа), получали пик 3.	
95.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.2). Рацемическую смесь очищали путем препаративной СФХ, Chiralpak AD-H (250×20), 15% EtOH, 70 мл/мин, 296 нм, 156 бар (15,6 МПа). 100 мг растворяли в 4 мл MeOH/2 мл ДХМ, получали пик 1.	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,63 (s, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,65-6,71 (m, 1H), 6,58 (dd, J=15,8, 8,4 Гц, 2H), 4,91 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (dd, J=7,0, 4,7 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (dt, J=12,2, 6,1 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,12 (d, J=5,9 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 584,2 (M+H)⁺.
96.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

	2.2). Рацемическую смесь очищали путем препаративной СФХ, Chiralpak AD-H (250×20), 15% EtOH, 70 мл/мин, 296- нм, 156 бар (15,6 МПа). 100 мг растворяли в 4 мл MeOH/2 мл ДХМ, получали пик 4.	ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 2H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,63-6,74 (m, 1H), 6,58 (t, J=8,3 Гц, 2H), 5,00 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,60-3,82 (m, 8H), 3,16 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,18 (m, 3H), 0,98 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 584,2 (M+H)⁺.
97.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.2). Рацемическую смесь очищали путем препаративной СФХ, Chiralpak AD-H (250×20), 15% EtOH, 70 мл/мин, 296 нм, 156 бар (15,6 МПа). 100 мг растворяли в 4 мл MeOH/2 мл ДХМ, получали пик 2.	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 2H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,63-6,74 (m, 1H), 6,58 (t, J=8,3 Гц, 2H), 5,00 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,60-3,82 (m, 8H), 3,16 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,18 (m, 3H), 0,98 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 584,2 (M+H)⁺.
98.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.2). Рацемическую смесь очищали путем препаративной СФХ, Chiralpak AD-H (250×20), 15% EtOH, 70 мл/мин, 296 нм, 156 бар (15,6 МПа). 100 мг растворяли в 4 мл MeOH/2 мл ДХМ, получали пик 3.	 (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,63 (s, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,65-6,71 (m, 1H), 6,58 (dd, J=15,8, 8,4 Гц, 2H), 4,91 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (dd, J=7,0, 4,7 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (dt, J=12,2, 6,1 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,12 (d, J=5,9 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 584,2 (M+H)⁺.

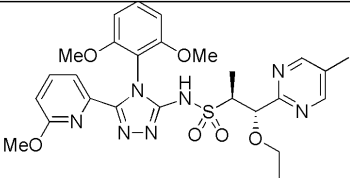
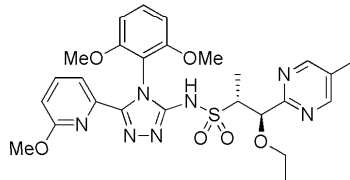
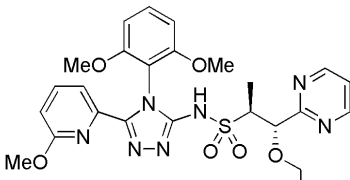
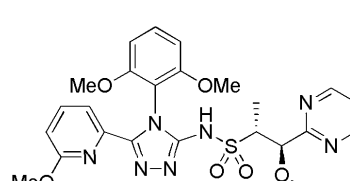
99.0	(1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 18.0), 6-метилпиколиногидразид (пример 3.4), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,09 (шир.s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,58 (d, J=4,5 Гц, 2H), 7,36 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (t, J=4,4 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=10,6, 8,6 Гц, 2H), 5,61 (шир.s, 1H), 4,07 (d, J=3,2 Гц, 1H), 3,81-3,95 (m, 1H), 3,71 (d, J=10,2 Гц, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,22 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 526,0 (M+H)⁺.
100.0	пропан-2-сульфонамид (Ark Pharm), 6-метоксипиколиногидразид (Adesis, Inc.), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 10,99 (шир.s, 1H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,31 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,09-3,21 (m, 4H), 1,33 (d, J=6,9 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 433,9 (M+H)⁺.
101.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 2-метокси-изоникотиногидразид, (Combi-Blocks, Inc.), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метоксипиримидин-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,26 (шир.s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,11 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,96 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (d, J=7,7 Гц, 7H),

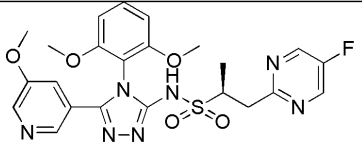
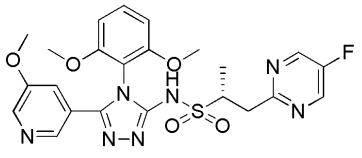
		3,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,38 (d, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 555,9 (M+H) ⁺ .
102.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), изоникотиногидразид (Frotier Scientific), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 13,49 (шир.s, 1H), 8,59-8,69 (m, 4H), 7,52 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,82 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,70 (d, $J=9,5$ Гц, 6H), 3,43 (dd, $J=7,0$, 3,6 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,14 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 526,1 (M+H)⁺.
103.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метилпиколиногидразид (промежуточное соединение 3.10), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,20 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,34 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=6,4$, 2,2 Гц, 1H), 6,58 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,98 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 3,70 (d, $J=7,3$ Гц, 6H), 3,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,40 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 540,1 (M+H)⁺.
104.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 2-метил-изоникотиногидразид (промежуточное соединение 3.2), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид

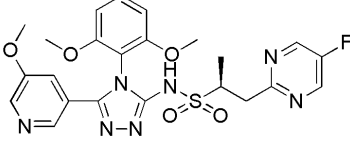
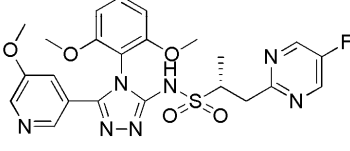
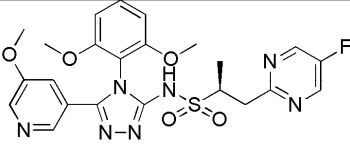
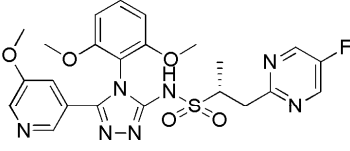
		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,60-8,67 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,29 (шир.s, 1H), 6,68 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,96 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,77 (d, J=7,5 Гц, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 3H). NH не наблюдали. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 539,9.
105.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 5-метокси-никотиногидразид (промежуточное соединение 3.43), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метилпиримидин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 11,26 (шир.s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,32 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,21 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,31-7,45 (m, 2H), 6,63 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,97 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,70-3,83 (m, 10H), 3,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 555,9 (M+H) ⁺ .
106.0	(1S,2R)-1-этоксид-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-этоксид-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 15.0), 6-метокси-пиколиногидразид, 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0). Рацемическую смесь очищали путем препаративной СФХ на колонке Chiralpak AS-H (250×21 мм, 5 мкм), 20% MeOH, 70 мл/мин, 220 нм, давление на входе 186 бар (18,6 МПа).	<i>Элюируемый первым пик:</i>  или  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридин-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксид-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридин-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксид-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид
107.0		

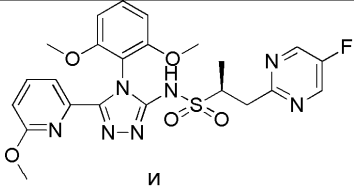
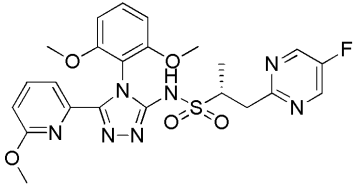
		ил)пропан-2-сульфонамид ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ: 8,64 (s, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,70 (dd, $J=7,4$, 1,6 Гц, 1H), 6,59 (dd, $J=8,4$, 2,0 Гц, 2H), 5,01 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (dd, $J=12,1$, 6,8 Гц, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,45 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,15 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 569,9 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$. Элюируемый вторым пик:  или  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксн-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксн-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ: 8,62 (s, 2H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,68 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,58 (dd, $J=8,4$, 2,5 Гц, 2H), 5,00 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,51 (dd, $J=12,7$, 6,8 Гц, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,44 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,14 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 570,0 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
108.0	(1S,2R)-1-этоксн-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-этоксн-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид	Элюируемый первым пик:

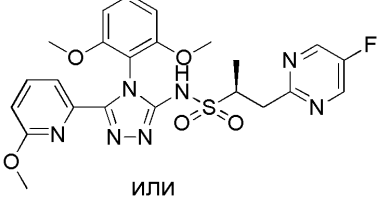
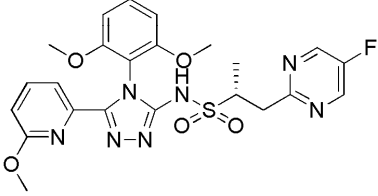
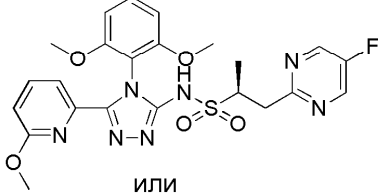
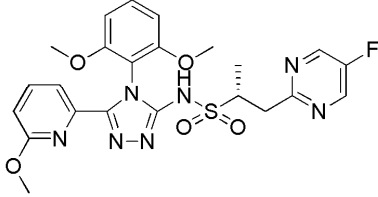
109.0	(пример 15.0), гидразид никотиновой кислоты (Sigma-Aldrich), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0). Рацемическую смесь очищали путем препаративной СФХ на колонке Chiralpak AS-H (250×21 мм, 5 мкм), 15% MeOH, 60 мл/мин, 220 нм, давление на входе 206-213 бар (20,6-21,3 МПа).	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,57-8,67 (m, 4H), 7,83 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=7,9, 5,0 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=7,7, 6,4 Гц, 2H), 5,00 (d, J=5,7 Гц, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,45-3,59 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,15 (t, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 540,0 (M+H)⁺. Элюируемый вторым пик: (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,58-8,68 (m, 4H), 7,88 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 6,62 (dd, J=8,4, 6,1 Гц, 2H), 5,00 (d, J=5,7 Гц, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,45-3,59 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,45 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (t, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 540,0 (M+H)⁺.
110.0	(1S,2S)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 15.1), 6-метокси-пиколиногидразид, 2-	Элюируемый первым пик:

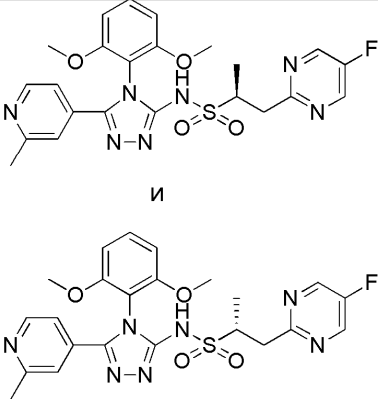
111.0	изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0). Рацемическую смесь очищали путем препаративной СФХ на колонке Chiralpak OZ-H (250×21 мм, 5 мкм), 40% MeOH, 70 мл/мин, 220 нм, давление на входе 220-227 бар (22,0-22,7 МПа).	 или  (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,69 (s, 2H), 7,61 (d, <i>J</i>=4,3 Гц, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 6,65-6,72 (m, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i>=14,2, 8,5 Гц, 2H), 4,83 (d, <i>J</i>=5,1 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,39 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 3H), 1,11 (t, <i>J</i>=7,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 570,0 (M+H)⁺. Элюируемый вторым пик:  или  (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-
-------	--	--

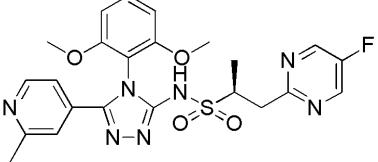
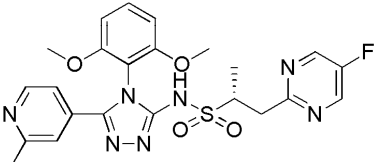
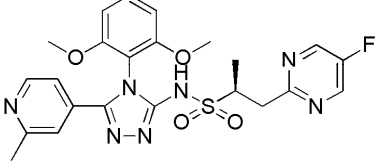
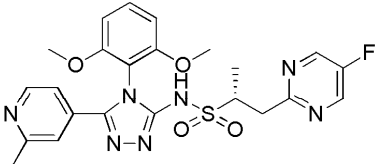
		метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,66 (s, 2H), 7,61 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 6,66-6,71 (m, 1H), 6,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,58 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,83 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,73-3,83 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,10 (t, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 570,0 (M+H)⁺.
112.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0) и 5-метоксиникотиногидразид (пример 3.3), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0) и ацетат ртути (II) (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA), который использовали вместо нитрата серебра, ТФУ использовали вместо метансульфокислоты	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 11,19 (шир.s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,34 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,36-7,46 (m, 2H), 6,64 (dd, J=8,5, 1,1 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,09 (dd, J=14,8, 9,9 Гц, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.

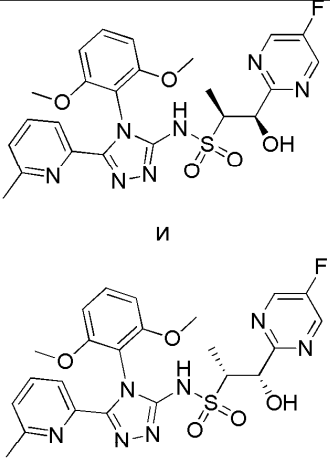
113.0	Рацемат соединения 112.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка AD-H, 60 мл/мин 20% MeOH (0,1% NH₄OH)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,5-1 мл, 7 мл/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,48 (шир.s, 1H), 8,85 (d, J=0,8 Гц, 2H), 8,37 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,13 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,53 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=2,7, 1,8 Гц, 1H), 6,79-6,95 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,44-3,57 (m, 2H), 2,76-2,97 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
114.0	Рацемат соединения 112.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка AD-H, 60 мл/мин 20% MeOH (0,1% NH₄OH)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,5-1 мл, 7 мл/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-

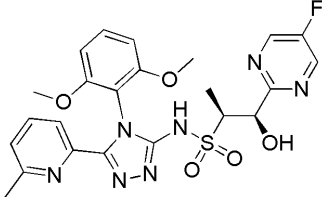
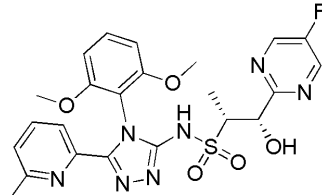
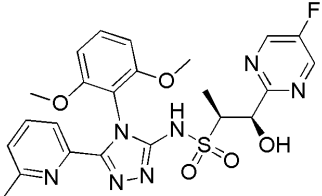
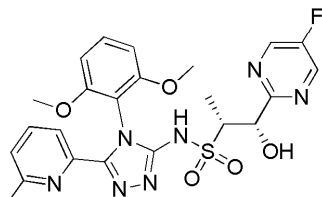
		фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,49 (шир.s, 1H), 8,72-8,92 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,52 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,44-3,62 (m, 2H), 2,86 (dd, J=14,2, 10,7 Гц, 1H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
115.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0) и 6-метоксипиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ применяли вместо метансульфонокислоты.	 и  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,11 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,53-7,66 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,70 (dd, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 2H), 3,92-4,11 (m, 1H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,80 (ddd, J=9,9, 6,7, 4,3 Гц, 1H), 3,64-3,75 (m, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,10 (dd, J=14,8, 9,9 Гц, 1H), 1,31 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.

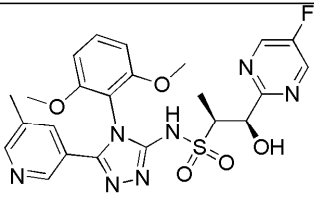
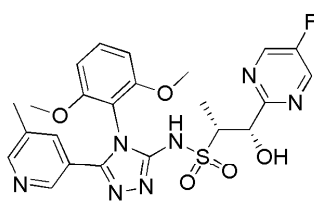
116.0	Рацемат соединения 115.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 20% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 8 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,36 (шир.s, 1H), 8,85 (d, J=0,8 Гц, 2H), 7,81 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,72-6,90 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,85 (dd, J=14,4, 10,7 Гц, 1H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
117.0	Рацемат соединения 115.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 20% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 8 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-

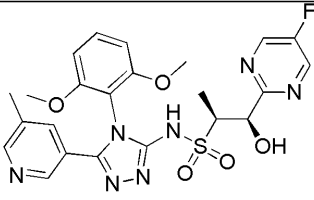
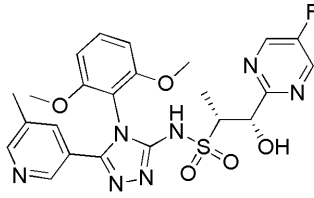
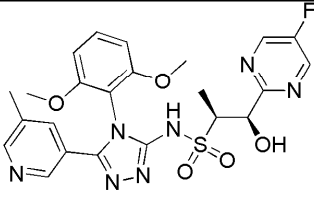
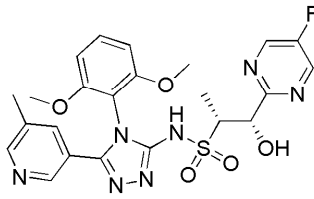
		диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,36 (шир. s, 1H), 8,77-8,93 (m, 2H), 7,81 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,70-6,90 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,43-3,62 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,85 (dd, J=14,3, 10,8 Гц, 1H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
118.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0) и 2-метил-изоникотиногидразид (пример 3.44), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ применяли вместо метансульфокислоты.	 и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,56 (s, 2H), 8,46 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,02 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=8,5, 1,1 Гц, 2H), 3,79-3,93 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,11 (dd, J=14,8, 9,9 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 513,8 (M+H)⁺.

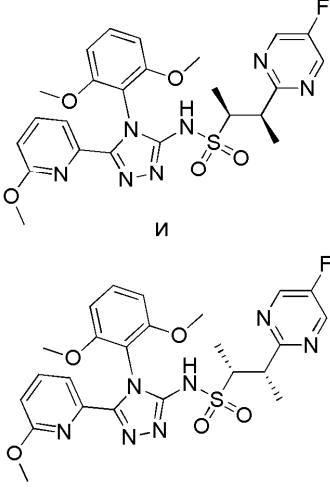
119.0	Рацемат соединения 118.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка AD-H, 60 мл/мин 15% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,5-1 мл, 6 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,54 (шир. s, 1H), 8,85 (d, J=0,8 Гц, 2H), 8,44 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,54 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,98 (dd, J=5,2, 1,1 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=8,6, 1,2 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,42-3,62 (m, 2H), 2,85 (dd, J=14,4, 10,5 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 513,8 (M+H)⁺.
120.0	Рацемат соединения 118.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка AD-H, 60 мл/мин 15% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,5-1 мл, 6 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-

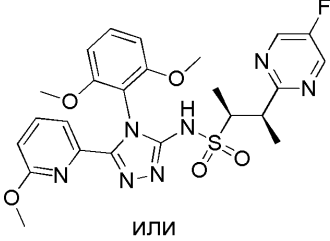
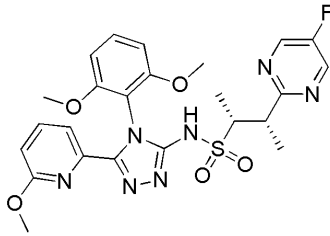
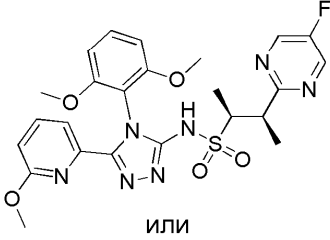
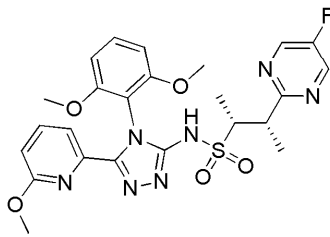
		пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,54 (шир. s, 1H), 8,85 (d, J=0,8 Гц, 2H), 8,45 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,54 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,98 (dd, J=5,2, 1,1 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=8,6, 1,4 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,41-3,61 (m, 2H), 2,85 (dd, J=14,2, 10,5 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,12 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 513,8 (M+H)⁺.
121.0	(1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 11.0), 6-метил-пиколиногидразид (пример 3.4), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ применяли вместо метансульфонокислоты.	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,64 (s, 2H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,06-7,17 (m, 1H), 6,65 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.

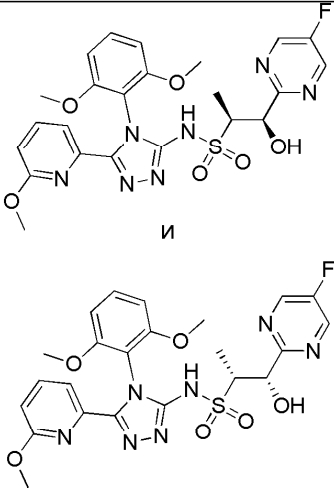
122.0	Рацемат соединения 121.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IC, 60 мл/мин 40% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 6 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,00 (шир.s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,58 (d, J=4,7 Гц, 2H), 7,36 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (t, J=4,3 Гц, 1H), 6,58 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,24 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
123.0	Рацемат соединения 121.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IC, 60 мл/мин 40% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 6 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

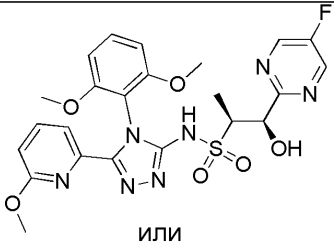
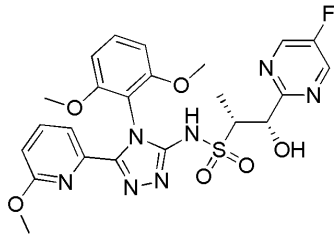
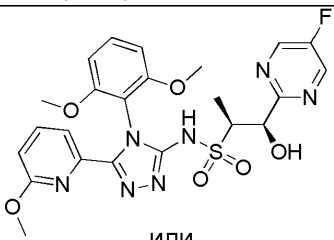
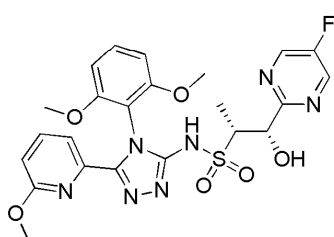
		ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,52 (s, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,28 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J=6,5 Гц, 1H), 6,54 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,74 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
124.0	(1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 11.0), 5-метил-никотиногидразид (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co. ShunYi District, Beijing, China), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфонокислоты.	 и  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,64 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,67 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,87 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,07-1,27 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.

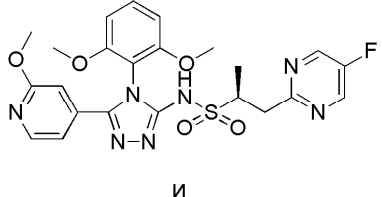
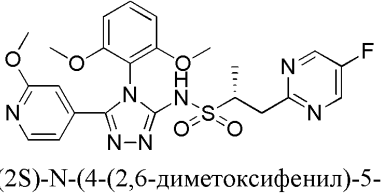
125.0	Рацемат соединения 124.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка AD-H, 50 мл/мин 50% IPA (0,1% N-пропиламин)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,7 мл, 5 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,62 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,81-3,84 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
126.0	Рацемат соединения 124.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка AD-H, 50 мл/мин 50% IPA (0,1% N-пропиламин)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,7 мл, 5 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-

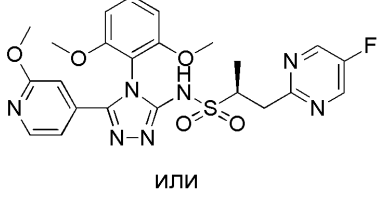
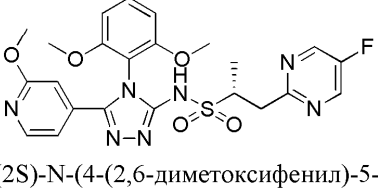
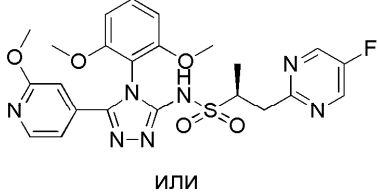
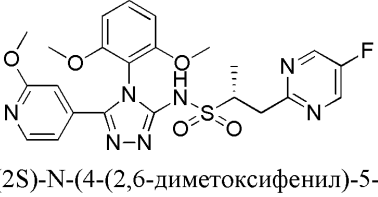
		(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,62 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,21-1,25 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
127.0	(2R,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфонокислоты.	 (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,54 (s, 2H), 7,53-7,74 (m, 2H), 7,31 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,53-6,63 (m, 2H), 3,77-3,93 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 543,8 (M+H)⁺.

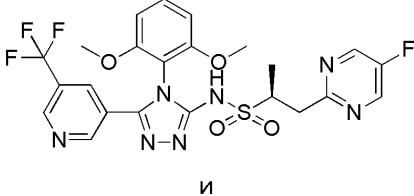
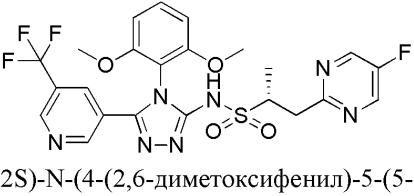
128.0	Рацемат соединения 127.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×25 см колонка AS-H, 60 мл/мин 15% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,8 мл, 6 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,54 (s, 2H), 7,54-7,67 (m, 2H), 7,31 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,52-6,65 (m, 2H), 3,76-3,91 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,31-1,43 (m, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 543,8 (M+H)⁺.
129.0	Рацемат соединения 127.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×25 см колонка AS-H, 60 мл/мин 15% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,8 мл, 6 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

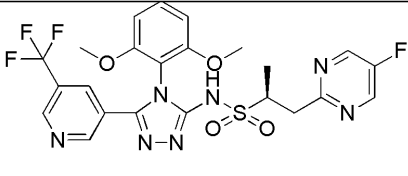
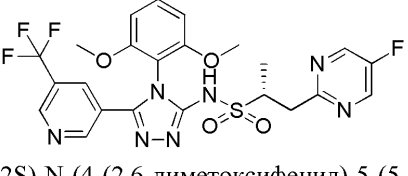
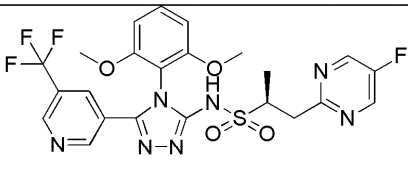
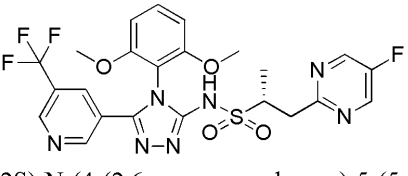
		ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,54 (s, 2H), 7,52-7,72 (m, 2H), 7,31 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,70 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,59 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,36 (t, J=6,4 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 543,8 (M+H)⁺.
130.0	(1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 11.0), 6-метоксипиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфокислоты.	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,12 (шир.s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,58-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,56-6,81 (m, 3H), 5,64 (s, 1H), 3,84-3,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,25 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 545,8 (M+H)⁺.

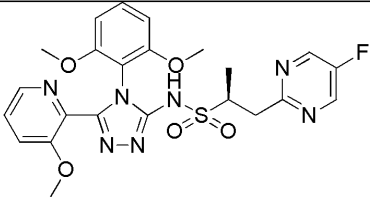
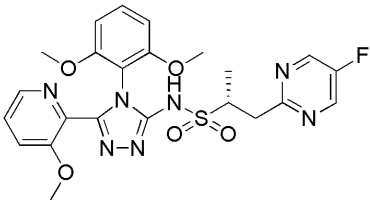
131.0	Рацемат соединения 130.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка AD-H Thar 80, 25 г/мин EtOH (чистый)+30 г/мин CO₂, 45% сорастворителя, 55 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=297 нм; объем пробы=0,8 мл, 130 мг образца растворяли в 19 мл смеси (1:1) MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,01 (шир.s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,57-7,70 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,71 (dd, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 6,55-6,69 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 3,82 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 545,8 (M+H)⁺.
132.0	Рацемат соединения 130.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка AD-H Thar 80, 25 г/мин EtOH (чистый)+30 г/мин CO₂, 45% сорастворителя, 55 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=297 нм; объем пробы=0,8 мл, 130 мг образца растворяли в 19 мл смеси (1:1) MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер,	 или  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-

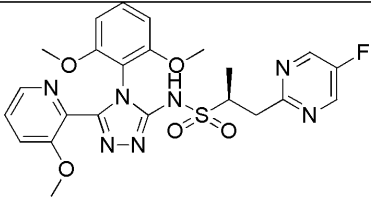
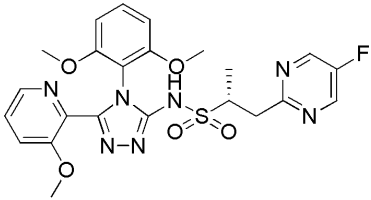
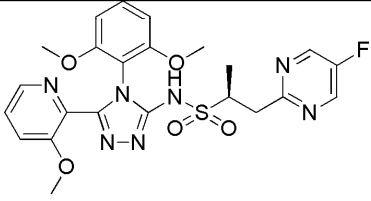
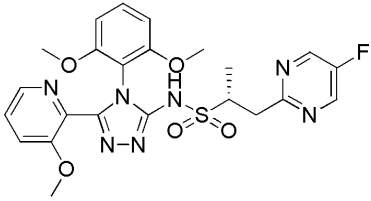
	элюируемый вторым в указанных условиях.	метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,62 (s, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,55-6,69 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 3,79-3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 545,8 (M+H)⁺.
133.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 2-метоксиизоникотиногидразид (коммерчески доступен в Combi-Blocks Inc, San Diego, CA, USA), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфонокислоты.	 и  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,56 (s, 2H), 8,14 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=5,5, 1,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J=0,6 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=8,6, 1,4 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (dd, J=14,7, 4,3 Гц, 1H), 3,11 (dd, J=14,7, 9,8 Гц, 1H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.

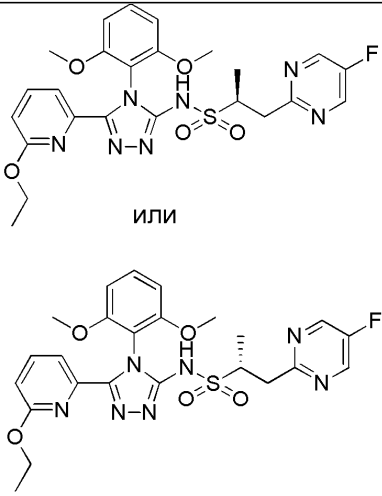
134.0	Рацемат соединения 133.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 70 мл/мин 18% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1,5 мл, 5 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,53 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,42 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,90 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (dd, J=8,5, 1,3 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=14,7, 10,0 Гц, 1H), 1,31 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
135.0	Рацемат соединения 133.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 70 мл/мин 18% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1,5 мл, 5 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-

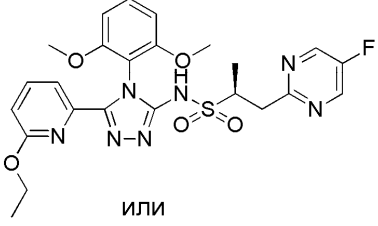
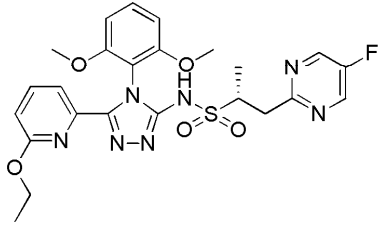
		пропансульфонамид ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ: 8,53 (s, 2H), 8,11 (d, $J=5,28$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=4,30$ Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,56-6,66 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (d, $J=3,52$ Гц, 1H), 3,08 (dd, $J=14,67$, 9,78 Гц, 1H), 1,31 (d, $J=6,85$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)$^+$.
136.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 5-(трифторметил)-никотиногидразид (пример 3.45), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфонокислоты.	 и  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-(трифторметил)-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-(трифторметил)-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ: 8,89 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,81 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,96-8,08 (m, 1H), 7,43 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (dd, $J=14,8$, 4,4 Гц, 1H), 3,10 (dd, $J=14,7$, 9,8 Гц, 1H), 1,32 (d, $J=6,7$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 567,8 (M+H)$^+$.

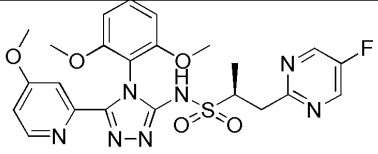
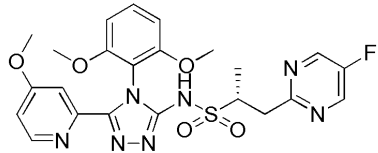
137.0	Рацемат соединения 136.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 15% MeOH (0,1% NH₄OH/CO₂). Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 7 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-(трифторметил)-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-(трифторметил)-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,27 (шир.s, 1H), 8,75-8,93 (m, 2H), 8,50-8,59 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,43 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,60-6,66 (m, 2H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (dd, J=14,97, 3,62 Гц, 1H), 3,02-3,18 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,85 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 567,8 (M+H)⁺.
138.0	Рацемат соединения 136.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 15% MeOH (0,1% NH₄OH/CO₂). Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 7 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-(трифторметил)-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-(трифторметил)-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

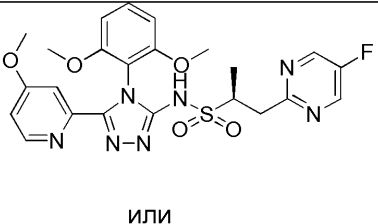
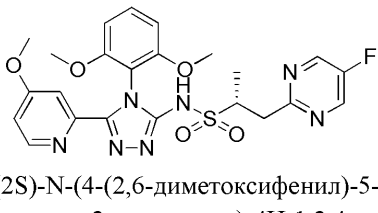
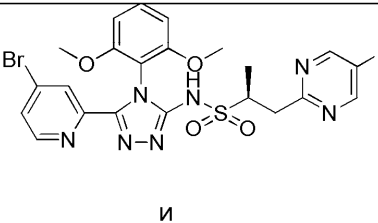
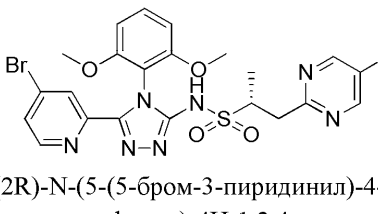
		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 11,35 (шир.s, 1H), 8,75-8,94 (m, 2H), 8,49-8,61 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,43 (t, J=8,61 Гц, 1H), 6,57-6,72 (m, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (dd, J=15,06, 4,30 Гц, 1H), 3,00-3,20 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 567,7 (M+H) ⁺ .
139.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 3-метоксипиколиногидразид (пример 3.5), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфонокислоты.	 и  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,54 (s, 2H), 8,13 (d, J=3,52 Гц, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 6,50 (dd, J=8,51, 2,84 Гц, 2H), 3,79-3,91 (m, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,66-3,68 (m, 1H), 3,05-3,22 (m, 1H), 1,36 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H) ⁺ .

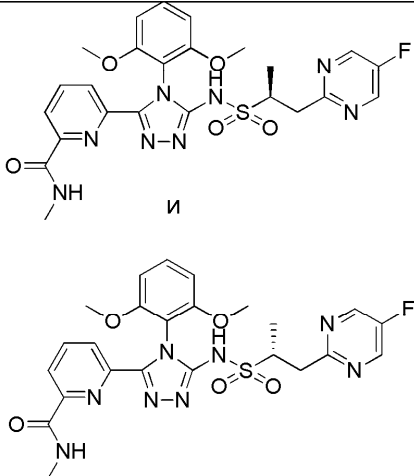
140.0	Рацемат соединения 139.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×25 см колонка OD-H, 50 мл/мин 35% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 4 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,19 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,10 (dd, <i>J</i>=4,50, 1,37 Гц, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,49 (dd, <i>J</i>=8,51, 2,64 Гц, 2H), 3,80-3,87 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,14 (dd, <i>J</i>=14,67, 9,78 Гц, 1H), 1,35 (d, <i>J</i>=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 529,7 (M+H)⁺.
141.0	Рацемат соединения 139.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×25 см колонка OD-H, 50 мл/мин 35% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 4 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

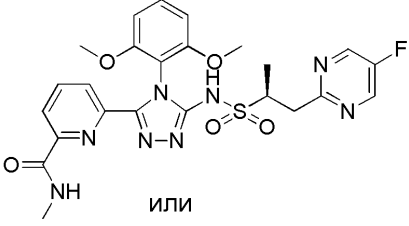
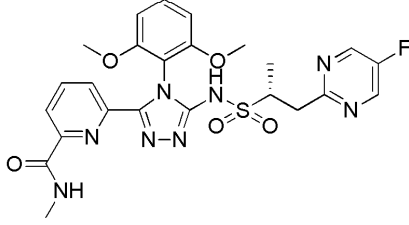
		ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,55 (s, 2H), 8,12 (dd, J=4,50, 1,17 Гц, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 6,51 (dd, J=8,61, 2,74 Гц, 2H), 3,85 (ddd, J=9,83, 6,80, 4,50 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=14,97, 3,81 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,16 (dd, J=14,67, 9,78 Гц, 1H), 1,37 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
142.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 6-этоксипиколиногидразид (пример 3.46), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфокислоты. Рацемат соединения разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15×3 мл колонка IA Thar 80, 36,0 г/мин MeOH (20 mM NH₃)+44 г/мин CO₂, 45% соразтворителя, 80 г/мин. Температура=24°C; давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=215 нм; объем пробы=0,35 мл, 115 мг образца растворяли в 13	 (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этоксипиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этоксипиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,53 (s, 2H), 7,55-7,66 (m, 2H), 7,32 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=7,82, 1,37 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,61, 1,96 Гц, 2H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (m, J=0,39 Гц, 1H), 3,44 (d, J=7,04 Гц, 2H), 3,09 (dd, J=14,87, 9,98 Гц, 1H), 1,31 (d, J=6,65 Гц, 3H), 1,08 (t, J=7,04 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР

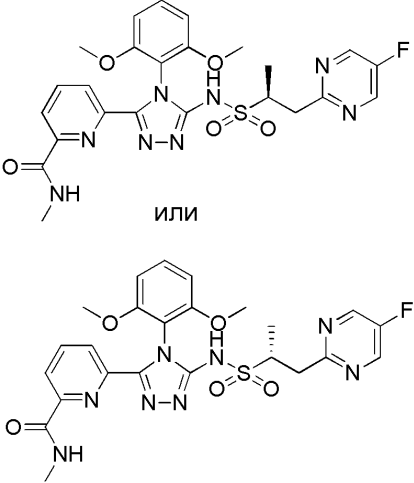
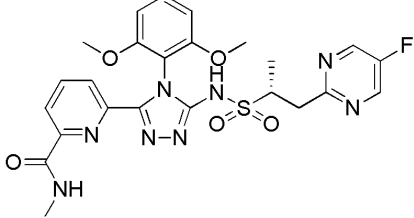
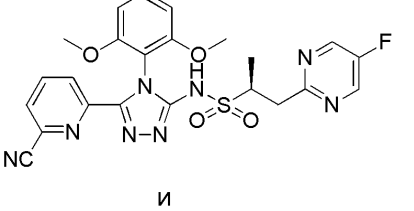
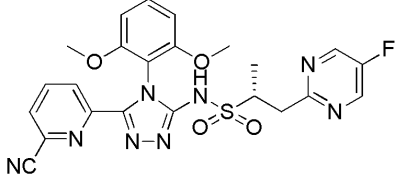
	мл МеОН (25% ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	(пол.) m/z: 543,8 (M+H) ⁺ .
143.0	Рацемат соединения разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15×3 мл колонка IA Thar 80, 36,0 г/мин МеОН (20 mM NH₃)+44 г/мин CO₂, 45% соразтворителя, 80 г/мин. Температура=24°C; давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=215 нм; объем пробы=0,35 мл, 115 мг образца растворяли в 13 мл МеОН (25% ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,53 (s, 2H), 7,53-7,65 (m, 2H), 7,32 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=7,73, 1,08 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,51, 1,86 Гц, 2H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,72-3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,44 (q, J=7,17 Гц, 2H), 3,09 (dd, J=14,77, 9,88 Гц, 1H), 1,31 (d, J=6,65 Гц, 3H), 1,08 (t, J=7,04 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 543,7 (M+H)⁺.

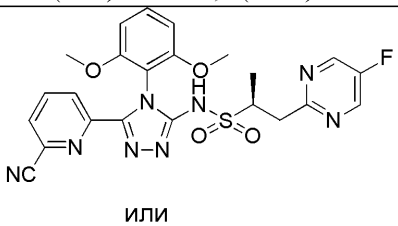
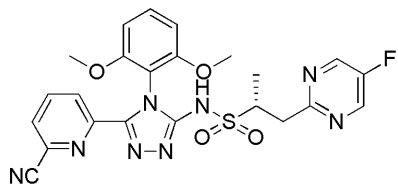
144.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 4-метоксипиколиногидразид (коммерчески доступен в Matrix Scientific, Columbia, SC, USA), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфонокислоты. Рацемат соединения разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка IA Thar 200, 20 г/мин MeOH (чистый)+60 г/мин CO₂, 25% сорастворителя, 80 г/мин. Температура=22°C; длина волны=220 нм; объем пробы=0,5 мл, 30 мг образца растворяли в 11 мл MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,14 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,19 (d, J=5,67 Гц, 1H), 7,36 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,54 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=5,67, 2,54 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,51, 2,05 Гц, 2H), 3,86 (d, J=2,15 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (d, J=4,70 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=14,57, 9,88 Гц, 1H), 1,32 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
-------	---	--

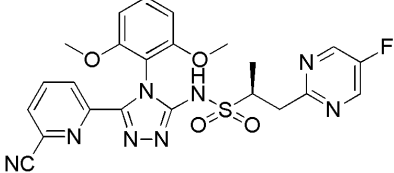
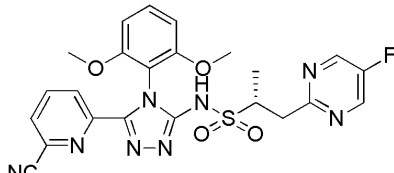
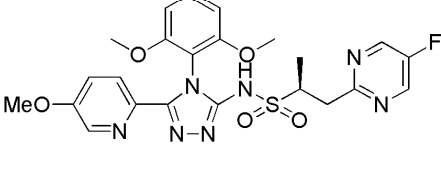
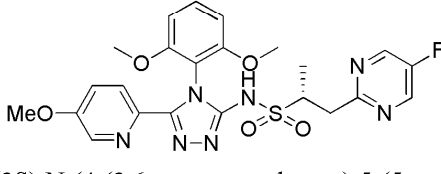
145.0	Рацимат соединения разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка IA Thar 200, 20 г/мин MeOH (чистый)+60 г/мин CO₂, 25% сорастворителя, 80 г/мин. Температура=22°C; длина волны=220 нм; объем пробы=0,5 мл, 30 мг образца растворяли в 11 мл MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,53 (s, 2H), 8,19 (d, J=5,67 Гц, 1H), 7,36 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,35 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=5,67, 2,54 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,41, 2,15 Гц, 2H), 3,83 (m, J=2,35 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (s, 1H), 3,10 (dd, J=14,77, 9,88 Гц, 1H), 1,32 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
146.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 5-бром-никотиногидразид (пример 3.6), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфокислоты.	 и  (2R)-N-(5-(5-бром-3-пиридирил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2S)-N-(5-(5-бром-3-

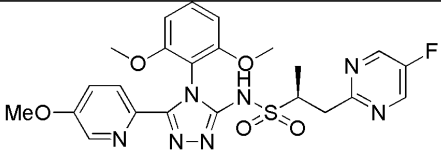
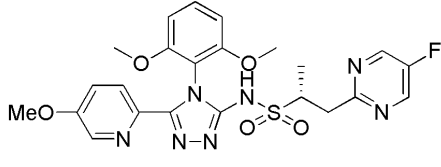
		пиридирил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,68 (d, <i>J</i>=2,15 Гц, 1Н), 8,54 (s, 2Н), 8,47 (d, <i>J</i>=1,76 Гц, 1Н), 7,99 (t, <i>J</i>=2,05 Гц, 1Н), 7,37-7,49 (m, 1Н), 6,64 (dd, <i>J</i>=8,61, 0,98 Гц, 2Н), 3,78-3,87 (m, 1Н), 3,77 (s, 3Н), 3,75 (s, 3Н), 3,69 (dd, <i>J</i>=15,06, 4,50 Гц, 1Н), 3,09 (dd, <i>J</i>=14,77, 9,88 Гц, 1Н), 1,32 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 577,5, 579,5 (M+H)⁺.
147.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 6-(гидразинкарбонил)-N-метилпиколинамид (пример 3.7), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфонокислоты.	 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид и 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,51-8,61 (m, 2Н), 8,23 (dd, <i>J</i>=7,8, 1,0 Гц, 1Н), 8,15 (dd, <i>J</i>=7,8, 1,0 Гц, 1Н), 7,94 (t, <i>J</i>=7,8 Гц, 1Н), 7,49 (t, <i>J</i>=8,5 Гц, 1Н), 6,71 (dd, <i>J</i>=8,5, 1,3 Гц, 2Н), 3,81-3,90 (m, 1Н), 3,74 (s, 3Н), 3,71 (s, 3Н), 3,05-3,19 (m, 2Н), 2,74 (d, <i>J</i>=5,1 Гц, 3Н), 1,33 (d, <i>J</i>=6,8 Гц, 3Н). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 556,7 (M+H)⁺.

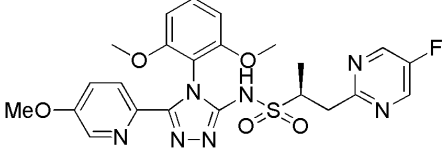
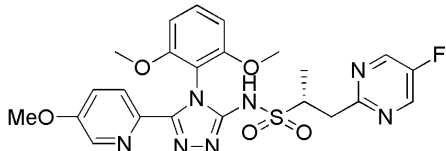
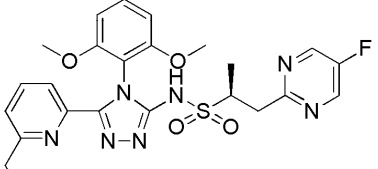
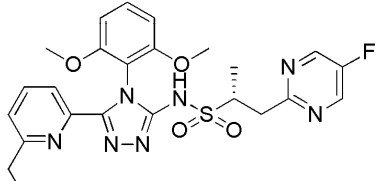
148.0	Рацемат соединения 147.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 25% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 2 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)сульфонил)-амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,24 (шир.s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,23 (dd, J=7,92, 1,08 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=7,73, 1,08 Гц, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 7,48 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,51, 1,27 Гц, 2H), 6,29 (d, J=4,89 Гц, 1H), 3,82 (ddd, J=9,88, 6,75, 4,50 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (t, J=3,91 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=14,87, 9,98 Гц, 1H), 2,73 (d, J=5,09 Гц, 3H), 1,32 (d, J=6,85 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,7 (M+H)⁺.
-------	---	---

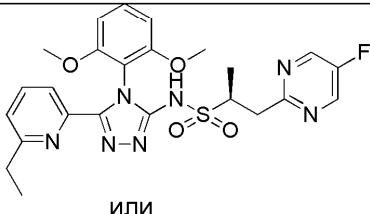
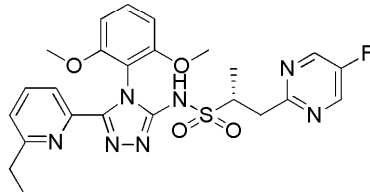
149.0	Рацемат соединения 147.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 25% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 2 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)сульфонил)-амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,25 (шир.s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,23 (dd, J=7,92, 1,08 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=7,82, 0,98 Гц, 1H), 7,94 (t, J=7,70 Гц, 1H), 7,48 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=8,51, 1,47 Гц, 2H), 6,29 (d, J=4,70 Гц, 1H), 3,82 (ddd, J=9,88, 6,75, 4,50 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (d, J=3,52 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=14,67, 9,78 Гц, 1H), 2,73 (d, J=5,09 Гц, 3H), 1,32 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,7 (M+H)⁺.
150.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 6-цианопиколиногидразид (пример 3.8), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	 и 

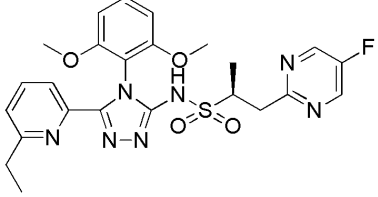
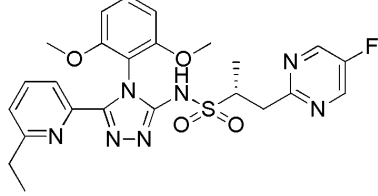
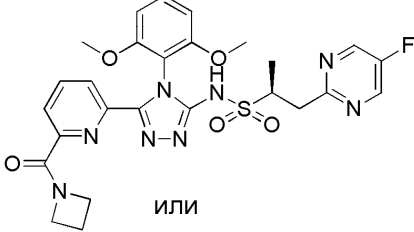
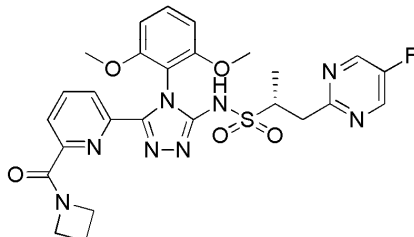
	применяли вместо метансульфонокислоты.	(2S)-N-(5-(6-циано-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(5-(6-циано-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,54 (s, 2H), 8,18 (dd, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,58-6,67 (m, 2H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,11 (dd, J=14,8, 9,9 Гц, 1H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 525,2 (M+H) ⁺ .
151.0	Рацемат соединения 150.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×30 мм колонка AD Thar 80, 28 г/мин MeOH (+ 20 mM NH₃)+52 г/мин CO₂, 35% соразтворителя, 80 г/мин. Температура=23°C; давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=218 нм; объем пробы=0,5 мл, 40 мг образца растворяли в 10 мл MeOH:ДХМ (7:3). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(5-(6-циано-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(5-(6-циано-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,53 (s, 2H), 8,18 (dd, J=8,22, 0,98 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (dd, J=7,73, 0,88 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,41 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=8,51, 1,08 Гц, 2H), 3,83 (ddd, J=9,73, 6,99, 4,40 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (d, J=5,28 Гц, 1H), 3,11 (dd, J=14,97, 9,88 Гц, 1H), 1,33 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 525,2 (M+H)⁺.

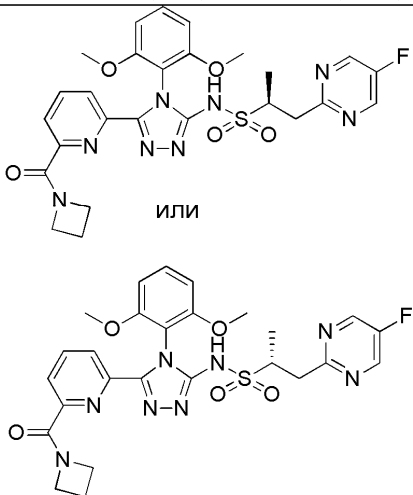
152.0	Рацемат соединения 150.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×30 мм колонка AD Thar 80, 28 г/мин MeOH (+ 20 mM NH₃)+52 г/мин CO₂, 35% сорастворителя, 80 г/мин. Температура=23°C; давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=218 нм; объем пробы=0,5 мл, 40 мг образца растворяли в 10 мл MeOH:ДХМ (7:3). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(5-(6-циано-2-пиридирил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(5-(6-циано-2-пиридирил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,56 (s, 2H), 8,21 (dd, J=8,22, 0,98 Гц, 1H), 7,93 (t, J=7,92 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=7,63, 0,98 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=8,51, 1,08 Гц, 2H), 3,85 (ddd, J=9,73, 6,90, 4,50 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (d, J=4,50 Гц, 1H), 3,13 (dd, J=14,67, 9,78 Гц, 1H), 1,35 (d, J=6,85 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 525,2 (M+H)⁺.
153.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 5-метоксипиколиногидразид (пример 3.49), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфонокислоты.	 и  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-

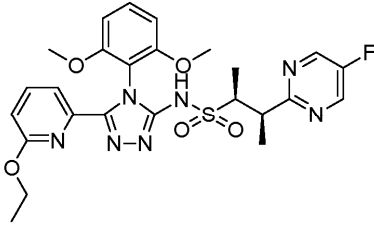
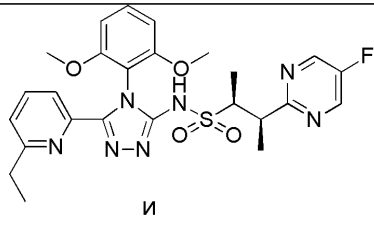
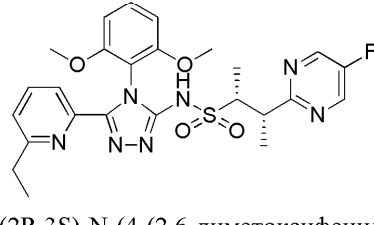
		пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,54 (s, 3H), 7,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,91-3,96 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80-3,82 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,04-3,21 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
154.0	Рацемат соединения 153.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 70 мл/мин 25% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 3 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,53 (s, 2H), 8,06 (d, J=2,74 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,80 Гц, 1H), 7,36 (t, J=8,41 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,71, 2,84 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=8,51, 2,05 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 1H), 3,72-3,75 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,10 (dd, J=14,77, 9,88 Гц, 1H), 1,32 (d, J=6,85 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.

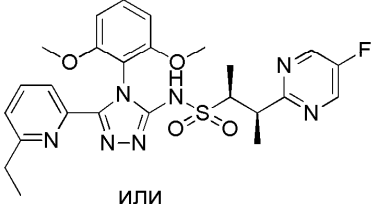
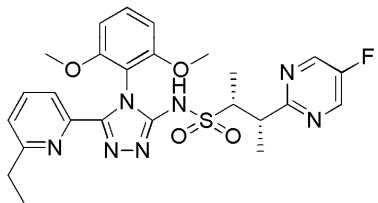
155.0	Рацемат соединения 153.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 70 мл/мин 25% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 3 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,53 (s, 2H), 8,06 (d, J=2,74 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,80 Гц, 1H), 7,36 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,71, 2,84 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=8,61, 2,15 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (t, J=6,16 Гц, 1H), 3,73-3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,10 (dd, J=14,67, 9,98 Гц, 1H), 1,32 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H)⁺.
156.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 6-этилпиколиногидразид (пример 3.50), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфокислоты.	 и  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-

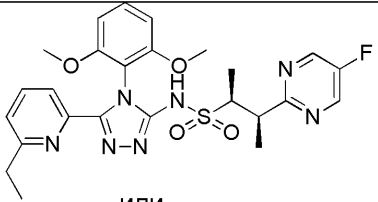
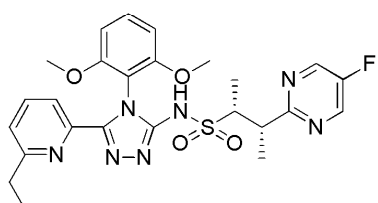
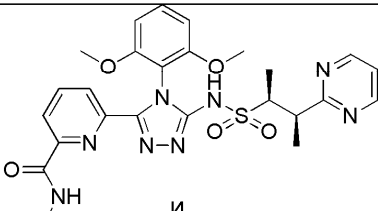
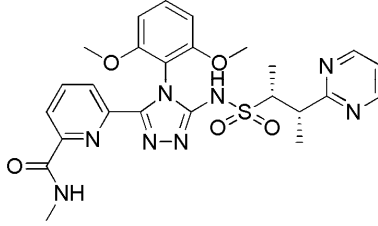
		фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,54 (s, 2H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,34 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=6,85, 1,76 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,51, 1,66 Гц, 2H), 3,78-3,86 (m, 2H), 3,73 (m, J=5,28 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,12 (dd, J=14,87, 9,78 Гц, 1H), 2,53 (q, J=7,63 Гц, 2H), 1,33 (d, J=6,65 Гц, 3H), 0,87-0,94 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 527,8 (M+H)⁺.
157.0	Рацемат соединения 156.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 65 мл/мин 20% MeOH (0,1% NH₄OH)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 6 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидин)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидин)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,53 (s, 2H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,33 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,63 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,51, 1,47 Гц, 2H), 3,81 (ddd, J=9,88, 6,75, 4,50 Гц, 1H), 3,74 (d, J=4,69 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,11 (dd, J=14,77, 9,88 Гц, 1H), 2,47 (q, J=7,56 Гц, 2H), 1,32 (d, J=6,65 Гц, 3H), 0,87 (t, J=7,53 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 527,8 (M+H)⁺.

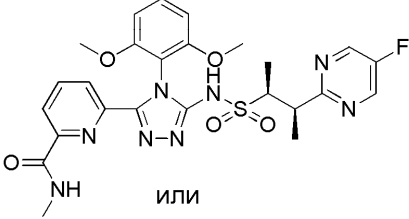
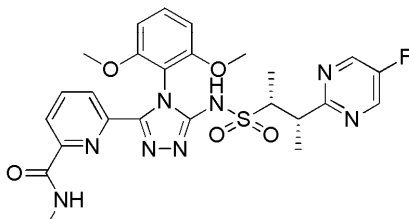
158.0	Рацемат соединения 156.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 65 мл/мин 20% MeOH (0,1% NH₄OH)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 6 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,55 (s, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,35 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,63 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,61, 1,57 Гц, 2H), 3,79-3,87 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,13 (dd, J=14,77, 9,88 Гц, 1H), 2,49 (q, J=7,50 Гц, 2H), 1,34 (d, J=6,85 Гц, 3H), 0,89 (t, J=7,63 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 527,8 (M+H)⁺.
159.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 6-(азетидин-1-карбонил)пиколиногидразид (пример 3.9), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ применяли вместо метансульфокислоты. Рацемат соединения разделяли путем сверхкритической	 или  (2S)-N-(5-(6-(1-азетидинилкарбонил)-2-

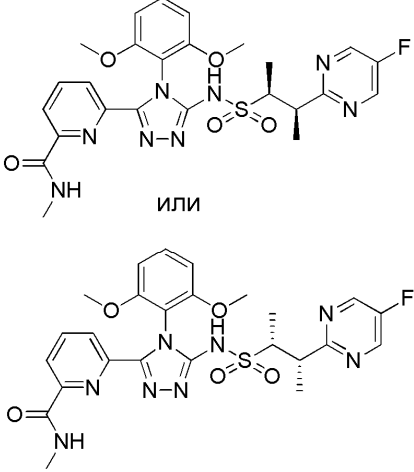
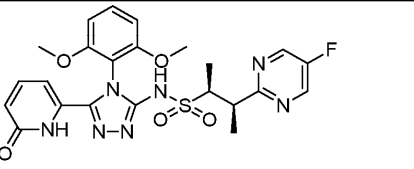
	флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 65 мл/мин 25% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,5 мл, 4 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(5-(6-(1-азетидинилкарбонил)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,21 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,10 (dd, J=7,04, 1,76 Гц, 1H), 7,83-7,90 (m, 2H), 7,37 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,51, 1,27 Гц, 2H), 4,11 (t, J=7,73 Гц, 2H), 3,97 (t, J=7,63 Гц, 2H), 3,82 (ddd, J=9,93, 6,70, 4,50 Гц, 1H), 3,72 (dd, J=14,38, 4,79 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,14 (d, J=9,78 Гц, 1H), 2,17 (квинт., J=7,73 Гц, 2H), 1,34 (d, J=6,85 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 582,8 (M+H)⁺.
160.0	Рацемат соединения разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 65 мл/мин 25% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,5 мл, 4 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или (2S)-N-(5-(6-(1-азетидинилкарбонил)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(5-(6-(1-азетидинилкарбонил)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,20 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,10 (dd, J=7,14, 1,66 Гц, 1H), 7,83-7,90 (m, 2H), 7,37 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,51, 1,27 Гц, 2H), 4,11 (t, J=7,82 Гц, 2H), 3,97 (t, J=7,92 Гц, 2H), 3,82 (ddd, J=9,83, 6,80, 4,50 Гц, 1H), 3,72 (dd,

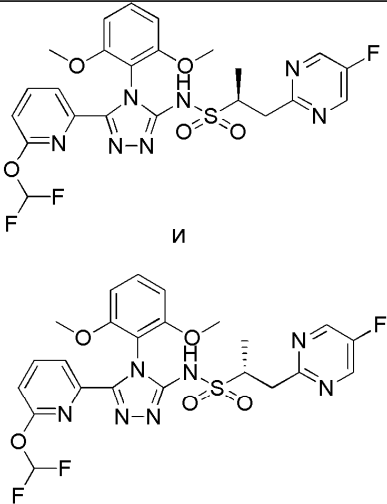
		$J=14,48, 4,70$ Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,12 (dd, $J=14,67, 9,78$ Гц, 1H), 2,17 (квint., $J=7,73$ Гц, 2H), 1,34 (d, $J=6,65$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 582,7 (M+H) ⁺ .
161.0	(2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.1), 6-этоксипиколиногидразид (пример 3.46), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ применяли вместо метансульфокислоты.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этоксипиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 11,00 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,54-7,64 (m, 2H), 7,32 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,68 (dd, $J=7,82, 1,37$ Гц, 1H), 6,53-6,62 (m, 2H), 3,79-3,89 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,44 (qd, $J=7,08, 1,08$ Гц, 2H), 1,36 (dd, $J=8,61, 6,85$ Гц, 6H), 1,08 (t, $J=7,14$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 557,8 (M+H) ⁺ .
162.0	(2R,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 6-этилпиколиногидразид (пример 3.50), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ применяли вместо метансульфокислоты.	 и  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,55 (s, 2H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,33 (t, $J=8,41$ Гц, 1H),

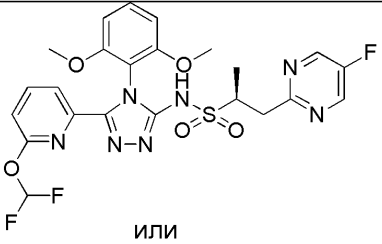
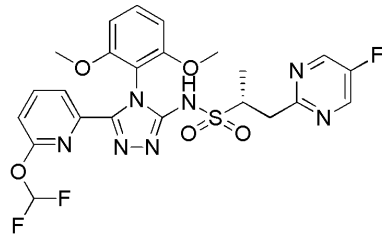
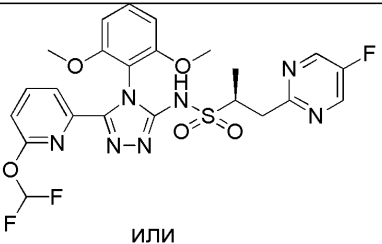
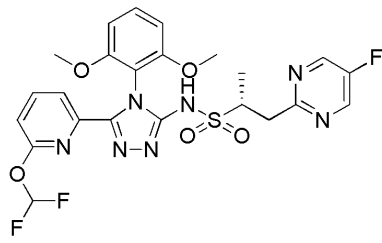
		7,11 (dd, $J=7,14$, 1,66 Гц, 1H), 6,54-6,61 (m, 2H), 3,83-3,90 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,52 (q, $J=7,56$ Гц, 2H), 1,38 (t, $J=7,14$ Гц, 6H), 0,90 (t, $J=7,53$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 541,7 (M+H) ⁺ .
163.0	Рацемат соединения 162.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка AS-H, 65 мл/мин 25% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,75 мл, 5 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,02 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 1H), 7,33 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=7,63$ Гц, 1H), 6,57 (td, $J=8,31$, 0,98 Гц, 2H), 3,79-3,93 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,47 (q, $J=7,63$ Гц, 2H), 1,37 (t, $J=6,94$ Гц, 6H), 0,87 (t, $J=7,53$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 541,7 (M+H)⁺.

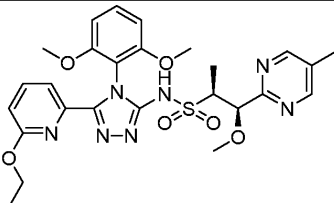
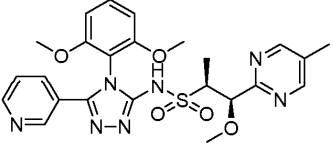
164.0	Рацемат соединения 162.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка AS-H, 65 мл/мин 25% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа), длина волны=220 нм; объем пробы=0,75 мл, 5 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,02 (шир. s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 1H), 7,33 (t, J=8,41 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=7,53, 1,08 Гц, 1H), 6,57 (td, J=8,31, 0,78 Гц, 2H), 3,80-3,93 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,47 (q, J=7,63 Гц, 2H), 1,37 (t, J=6,94 Гц, 6H), 0,87 (t, J=7,53 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 541,7 (M+H)⁺.
165.0	(2R,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 6-(гидразинкарбонил)-N-метилпиколинамид (пример 3.7), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ применяли вместо метансульфокислоты.	 и  6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1R,2S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилпропил)-сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилпиколинамид

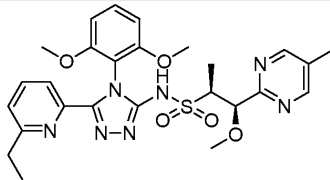
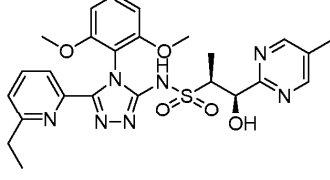
		N-метил-2-пиридинкарбоксамид и 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S,2R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилпропил)-сульфонил)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ: 8,54 (s, 2H), 8,23 (dd, $J=8,02$, 0,98 Гц, 1H), 8,15 (dd, $J=7,83$, 0,98 Гц, 1H), 7,94 (t, $J=7,92$ Гц, 1H), 7,47 (t, $J=8,26$ Гц, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 6,30 (d, $J=4,70$ Гц, 1H), 3,78-3,90 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,73 (d, $J=5,09$ Гц, 3H), 1,37 (t, $J=6,55$ Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 570,8 (M+H)$^+$.
166.0	Рацемат соединения 165.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 см колонка AS-H, 15 г/мин MeOH+45 г/мин CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,5 мл, 21 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1R,2S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилпропил)-сульфонил)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S,2R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилпропил)-сульфонил)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ: 8,54 (s, 2H), 8,22 (d, $J=6,46$ Гц, 1H), 8,08-8,18 (m, 1H), 7,84-7,99 (m, 1H), 7,41-7,51 (m, 1H), 6,69 (t, $J=7,73$ Гц, 2H), 6,23-6,36 (m, 1H), 3,78-3,91 (m, 2H), 3,70 (d, $J=11,54$ Гц, 6H), 2,73 (3d, $J=4,89$ Гц, 3H), 1,36 (dd, $J=1,00$ Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 570,8 (M+H)$^+$.

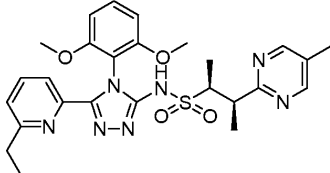
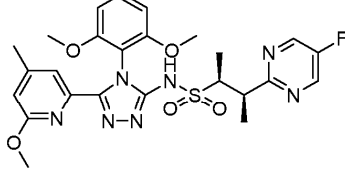
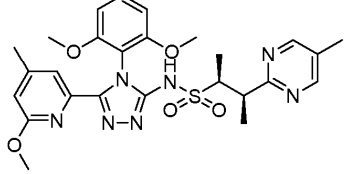
167.0	Рацемат соединения 165.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 см колонка AS-H, 15 г/мин MeOH+45 г/мин CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,5 мл, 21 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1R,2S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилпропил)-сульфонил)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S,2R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилпропил)-сульфонил)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,53 (s, 2H), 8,08-8,26 (m, 2H), 7,87-7,97 (m, 1H), 7,46 (t, J=9,10 Гц, 1H), 6,69 (t, J=7,63 Гц, 2H), 6,24-6,34 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,71 (шир.s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,73 (d, J=4,89 Гц, 3H), 1,36 (m, J=6,65 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 570,8 (M+H)⁺.
168.0	(2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.1), 6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбогидразид (пример 3.10), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ применяли вместо метансульфокислоты.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-оксо-1,6-дигидро-2-пиридин)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 12,27 (шир.s, 1H), 9,94 (шир.s, 1H), 8,57 (s, 2H), 7,51 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=9,29, 6,94 Гц, 1H), 6,68-6,75 (m, 2H), 6,66 (dd, J=9,29, 0,88 Гц, 1H), 5,87 (dd, J=6,94, 0,88 Гц, 1H), 3,86-3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,38 (d, J=3,13 Гц, 3H), 1,37 (d, J=3,13 Гц,

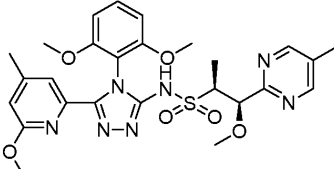
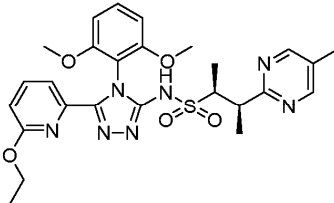
		3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,7 (M+H) ⁺ .
169.0	S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0), 6-(дифторметокси)-пиколиногидразид (пример 3.0), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ТФУ применяли вместо метансульфокислоты.	 (2S)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,56 (s, 2H), 7,88-7,93 (m, 1H), 7,80-7,87 (m, 1H), 7,44 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=8,02, 0,78 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=8,51, 1,27 Гц, 2H), 5,79-6,18 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (d, J=5,48 Гц, 1H), 3,12 (dd, J=14,87, 9,78 Гц, 1H), 1,34 (d, J=6,85 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 565,7 (M+H)⁺.

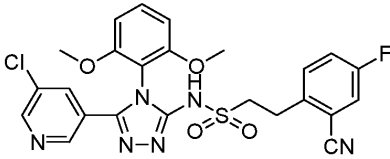
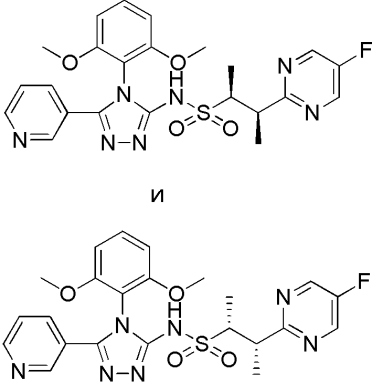
170.0	Рацемат соединения 169.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка AS-H Thar 80, 9 г/мин MeOH+41 г/мин CO₂, 18% соразвителя, 50 г/мин. Температура=22°C; давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=295 нм; объем пробы=0,22 мл, 35 мг образца растворяли в 4 мл MeOH:ДХМ 1:1). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,55 (s, 2H), 7,87-7,97 (m, 1H), 7,77-7,87 (m, 1H), 7,44 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,02 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,41 Гц, 2H), 5,74-6,20 (m, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (d, J=3,91 Гц, 1H), 2,97-3,18 (m, 1H), 1,33 (d, J=6,46 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 565,7 (M+H)⁺.
171.0	Рацемат соединения 169.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка AS-H Thar 80, 9 г/мин MeOH+41 г/мин CO₂, 18% соразвителя, 50 г/мин. Температура=22°C; давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=295 нм; объем пробы=0,22 мл, 35 мг образца растворяли в 4 мл	 или 

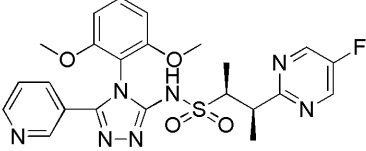
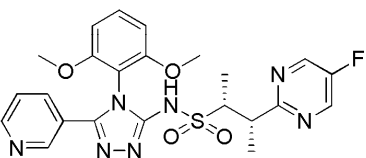
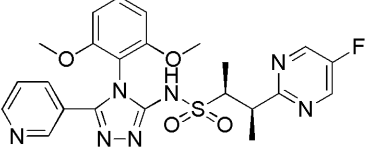
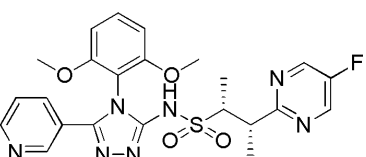
	MeOH:ДХМ 1:1). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	(2S)-N-(5-(6-(диформетокси)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(5-(6-(диформетокси)-2-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,53 (s, 2H), 7,85-7,92 (m, 1H), 7,80 (t, J=7,63 Гц, 1H) 7,41 (t, J=8,22 Гц, 1H), 6,86 (d, J=7,04 Гц, 1H), 6,67 (d, J=8,22 Гц, 2H), 5,75-6,17 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,64-3,69 (m, 1H), 3,09 (dd, J=14,57, 9,88 Гц, 1H), 1,31 (d, J=6,46 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 565,7 (M+H) ⁺ .
172.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-этоксипиколиногидразид (пример 3.46), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹ Н ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ: 8,63 (s, 2H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,32 (t, J=8,56 Гц, 1H) 6,67 (dd, J=7,82, 1,22 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=8,56, 3,91 Гц, 2H), 4,98 (d, J=4,89 Гц, 1H), 3,75 (qd, J=6,97, 4,77 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (q, J=7,09 Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (d, J=7,09 Гц, 3H), 1,08 (t, J=7,09 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 570,2 (M+H) ⁺ .
173.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), гидразид никотиновой кислоты (коммерчески доступен в Acros Organics, NJ, USA), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹ Н ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ: 11,30 (шир.s,

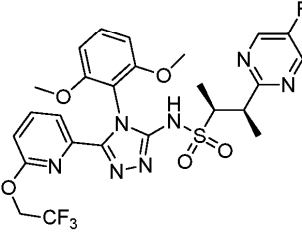
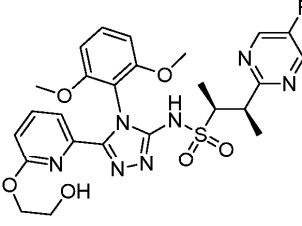
		1H), 8,62 (td, $J=2,45$, 1,47 Гц, 2H), 8,61 (d, $J=0,73$ Гц, 2H), 7,78 (dt, $J=8,07$, 1,96 Гц, 1H), 7,39 (t, $J=8,56$ Гц, 1H) 7,29 (ddd, $J=7,95$, 4,89, 0,86 Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,07$ Гц, 2H), 4,97 (d, $J=4,65$ Гц, 1H), 3,75-3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, $J=7,09$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 526,3 (M+H) ⁺ .
174.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-этилпиколиногидразид (пример 3.50), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этилпиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,22 (шир.s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H) 7,33 (t, $J=8,56$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=7,58$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=8,56$ Гц, 2H), 4,97 (d, $J=4,89$ Гц, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,47 (q, $J=7,58$ Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,40 (d, $J=7,09$ Гц, 3H), 0,85-0,89 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,0 (M+H)⁺.
175.0	(1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 11.0), 6-этилпиколиногидразид (пример 3.50), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этилпиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 10,97 (шир.s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H) 7,25 (t, $J=8,56$ Гц, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,55 (d, $J=8,56$ Гц, 1H), 6,48 (dd, $J=8,56$, 0,98 Гц, 1H), 5,53 (d, $J=0,98$ Гц, 1H), 3,72-3,80 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,38 (q, $J=7,58$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,13 (d, $J=6,85$ Гц, 3H), 0,73-0,84 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 540,0 (M+H)⁺.

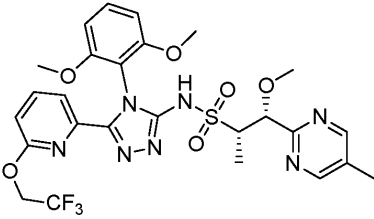
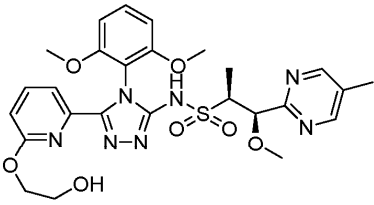
176.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 6-этилпиколиногидразид (пример 3.50), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этилпиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,27 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H) 7,32 (t, J=8,56 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,58 Гц, 1H), 6,56 (td, J=9,23, 0,86 Гц, 2H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,79 (квинт., J=6,85 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,47 (q, J=7,58 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (d, J=7,09 Гц, 3H), 1,36 (d, J=7,09 Гц, 3H), 0,87 (t, J=7,58 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 538,0 (M+H)⁺.
177.0	(2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.1), 6-метокси-4-метилпиколиногидразид (пример 3.51), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-4-метилпиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,03 (шир.s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (t, J=8,44 Гц, 1H), 6,58 (t, J=7,95 Гц, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,80-3,88 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,85 Гц, 3H), 1,35 (d, J=6,60 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 557,9 (M+H)⁺.
178.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 6-метокси-4-метилпиколиногидразид (пример 3.51), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-4-метилпиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид

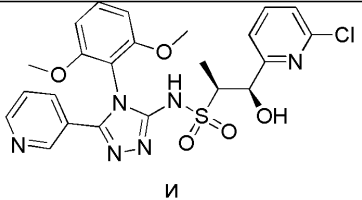
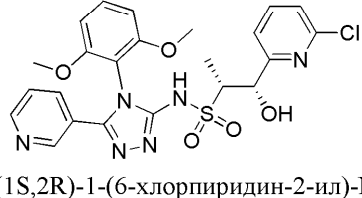
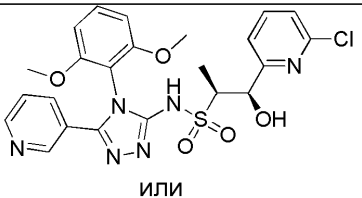
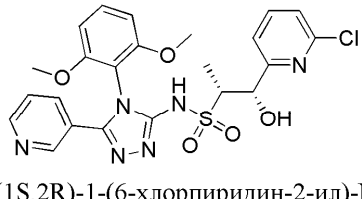
		¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ: 11,25 (шир.s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> =0,73 Гц, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> =8,56 Гц, 1H), 6,58 (ddd, <i>J</i> =8,38, 7,27, 0,73 Гц, 2H), 6,47-6,52 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =7,09 Гц, 3H), 1,36 (d, <i>J</i> =7,09 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i> : 554,3 (M+H) ⁺ .
179.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метокси-4-метилпиколиногидразид (пример 3.51), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-4-метилпиримидин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ: 11,19 (шир.s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> =0,73 Гц, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> =1,22 Гц, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> =8,56 Гц, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> =8,56 Гц, 2H), 6,47-6,53 (m, 1H), 4,97 (d, <i>J</i> =4,65 Гц, 1H), 3,72-3,76 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 1,38 (d, <i>J</i> =7,09 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i> : 570,0 (M+H) ⁺ .
180.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 6-этоксипиколиногидразид (пример 3.46), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ: 8,67 (s, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,33 (t, <i>J</i> =8,44 Гц, 1H), 6,68 (dd, <i>J</i> =7,95, 1,10 Гц, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i> =8,56, 2,69 Гц, 2H), 3,83-3,93 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (q, <i>J</i> =6,77 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =7,09 Гц, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> =7,09 Гц, 3H), 1,08 (t, <i>J</i> =7,09 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i> :

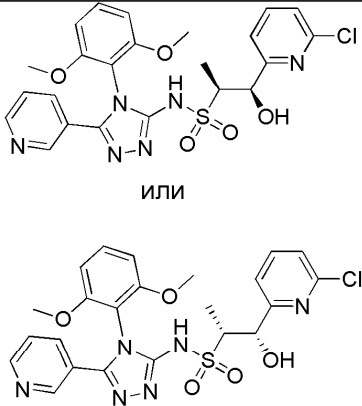
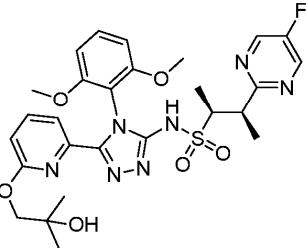
		554,9 (M+H) ⁺ .
181.0	2-(2-циано-4-фторфенил)-этансульфонамид (пример 8.0), 5-хлор-никотиногидразид (пример 3.15) 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ацетат ртути (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) применяли вместо нитрата серебра, ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфонокислоты.	 N-(5-(5-хлор-3-пиридилил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(2-циано-4-фторфенил)этансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 2,2, 2,2, 1H), 7,20-7,45 (m, 3H), 6,64 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,19-3,46 (m, 4H). ЖХМС-ИЭР (пол.): m/z: 543,0 (M+H)⁺.
182.0	(2R,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), гидразид никотиновой кислоты (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ацетат ртути (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) применяли вместо нитрата серебра, ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфонокислоты.	 и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.

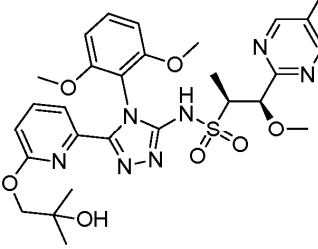
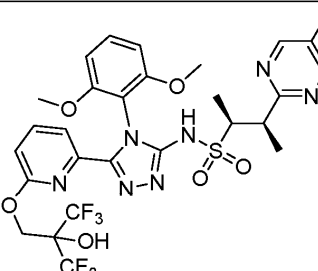
183.0	Рацемат соединения 182.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×30 мм колонка AS-H Thar 80, 16 мл/мин 20 mM NH₃ в EtOH+64 г/мин CO₂, 20% сорастворителя, 80 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=21°C; длина волны=265 нм; объем пробы=0,5 мл, 11,4 мг/мл 2:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (шир.s, 2H), 8,53 (s, 2H), 7,74 (dt, J=8,02, 1,96 Гц, 1H), 7,39 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 6,55-6,64 (m, 2H), 3,79-3,89 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,36 (dd, J=7,00 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,2 (M+H)⁺.
184.0	Рацемат соединения 182.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×30 мм колонка AS-H Thar 80, 16 мл/мин 20 mM NH₃ в EtOH+64 г/мин CO₂, 20% сорастворителя, 80 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=21°C; длина волны=265 нм; объем пробы=0,5 мл, 11,4 мг/мл 2:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (шир.s,

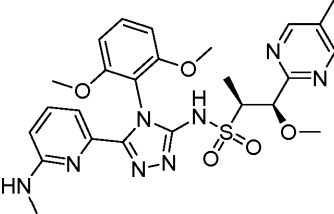
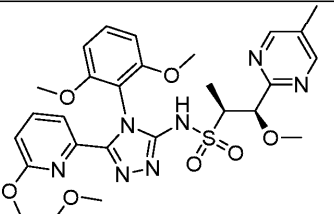
		2H), 8,53 (s, 2H), 7,73 (dt, $J=8,12$, 1,81 Гц, 1H), 7,38 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 6,59 (ddd, $J=8,46$, 7,38, 0,78 Гц, 2H), 3,79-3,89 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 1,37 (d, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,35 (d, $J=6,85$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 514,2 (M+H) ⁺ .
185.0	(2R,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.1), 6-(2,2,2-трифторэтокси)пиколиногидразид (пример 3.21) 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ацетат ртути (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) применяли вместо нитрата серебра, ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфокислоты.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (s, 2H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,36 (dd, $J=8,5$, 8,5 Гц, 1H), 6,83 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,63 (dd, $J=7,5$, 7,5 Гц, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,33-1,37 (m, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 612,0 (M+H)⁺.
186.0	(2R,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.1), 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-этокси)пиколиногидразид (пример 3.22), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ацетат ртути (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) применяли вместо нитрата серебра, ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) применяли вместо метансульфокислоты.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (s, 2H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,33 (dd, $J=8,5$, 8,5 Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 6,60 (dd, $J=7,8$, 6,7 Гц, 2H), 3,81-3,86 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,63-3,65 (m, 2H), 3,54-3,56 (m, 2H), 1,32-1,36 (m, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 574,1 (M+H)⁺.

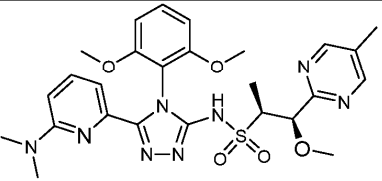
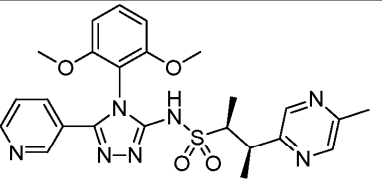
187.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), (2,2,2-трифторэтокси)пиколиногидразид (пример 3.21), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), нитрат серебра (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,98 (s, 2H), 7,69-7,78 (m, 2H), 7,36 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,82 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,99 (d, J=5,9 Гц, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,68-3,74 (скрытый m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 624,2 (M+H)⁺.
188.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-этокси)пиколиногидразид (пример 3.22), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), нитрат серебра (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,25 (шир.s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,32 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,96 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,69-3,77 (скрытый m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,66 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 586,1 (M+H)⁺.

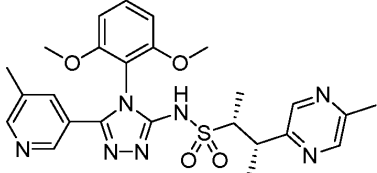
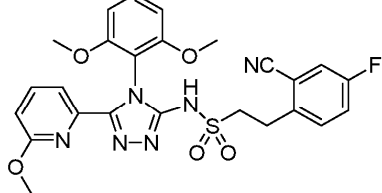
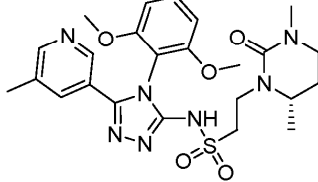
189.0	(1R,2S)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид (пример 262.0), гидразид никотиновой кислоты (ALFA AESAR), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), нитрат серебра (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 и  (1S,2R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 531,0 (M+H)⁺.
190.0	Рацемат 189.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка IC Thar 80, 20,4 г/мин MeOH+20 mM NH₃+40 г/мин CO₂, 34% соразтворителя, 60 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=24°C; длина волны=282 нм; объем пробы=0,4 мл, 7,8 мг/мл 4:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (1S,2R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,15 (шир.s, 1H), 8,63 (шир.s, 1H), 7,77 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=7,3, 7,3 Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 1H), 7,26 -7,29 (скрытый m, 1H), 7,19 (d, J=7,8

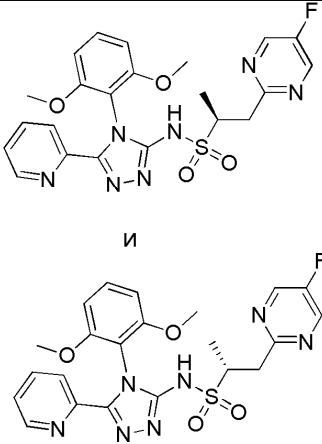
		Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,43 (s, 3H), 4,02 (шир.s, 1H), 3,77-3,83 (скрытый m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,13 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 531,0 (M+H) ⁺ .
191.0	Рацемат 189.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка IC Thar 80, 20,4 г/мин MeOH+20 mM NH₃+40 г/мин CO₂, 34% соразвителя, 60 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=24°C; длина волны=282 нм; объем пробы=0,4 мл, 7,8 мг/мл 4:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или (1S,2R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,15 (шир.s, 1H), 8,63 (шир.s, 1H), 7,77 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J=7,8$, 7,8 Гц, 1H), 7,49 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=8,3$, 8,3 Гц, 1H), 7,26-7,29 (скрытый m, 1H), 7,19 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,02 (шир.s, 1H), 3,77-3,83 (скрытый m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,13 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 531,0 (M+H)⁺.
192.0	(2R,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.1), 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиколиногидразид (пример 3.23), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), нитрат серебра (I)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-

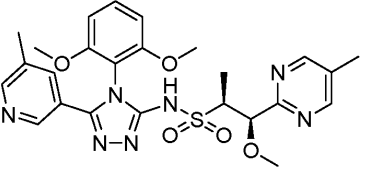
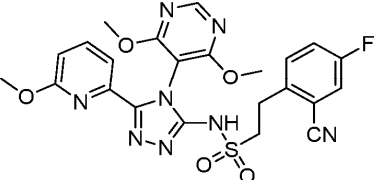
	(Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 11,28 (шир.s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,70 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=9,5, 2,6 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 2H), 6,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,88-3,97 (m, 2H), 3,76-3,85 (скрытый m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,21 (шир.s, 1H), 1,34 (dd, J=6,7, 6,7 Гц, 6H), 1,73 (d, J=2,5 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 602,2 (M+H) ⁺ .
193.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0) 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиколиногидразид (пример 3.23), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), нитрат серебра (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиримидин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (s, 2H), 7,85 (шир.s, 1H), 7,42 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,64 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,95 (d, J=4,1 Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,93-3,97 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (шир.s, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 614,2 (M+H)⁺.
194.0	(2R,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.1), 6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)-пиколиногидразид (пример 3.24), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), нитрат серебра (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)пиримидин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид

	(Sigma Aldrich).	фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 7,71 (dd, <i>J</i>=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,43 (d, <i>J</i>=7,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i>=8,3, 8,3 Гц, 1H), 6,88 (d, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i>=7,6, 7,6 Гц, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,37 (dd, <i>J</i>=6,7, 6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 710,2 (M+H)⁺.
195.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0) 6-(метиламино)пиколино-гидразид (пример 3.25), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), нитрат серебра (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(метиламино)пиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,13 (d, <i>J</i>=7,4 Гц, 1H), 6,57 (d, <i>J</i>=8,6 Гц, 2H), 6,32 (d, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 4,96 (d, <i>J</i>=4,7 Гц, 1H), 4,69 (d, <i>J</i>=4,7 Гц, 1H), 4,21 (d, <i>J</i>=4,7 Гц, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,39 (d, <i>J</i>=5,1 Гц, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,38 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 555,2 (M+H)⁺.
196.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0) 6-(2-метоксизтокси)пиколино-гидразид (пример 3.26), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0) нитрат серебра (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-метоксизтокси)пиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,17 (d, <i>J</i>=9,17 Гц, s, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,36 (dd, <i>J</i>=8,4, 8,4 Гц, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,68 (d, <i>J</i>=8,6 Гц, 1H), 6,62 (d, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 5,09 (d,

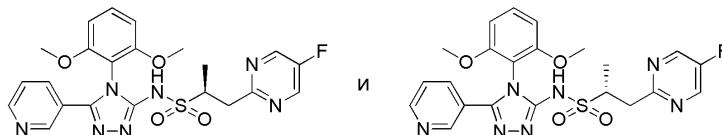
		$J=5,7$ Гц, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,54 (, 2H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 600,2 (M+H) ⁺ .
197.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0) 6-(диметиламино)пиколиногидразид (пример 3.27), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), нитрат серебра (I) (Sigma Aldrich), метансульфонокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(диметиламино)пиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,58 (s, 2H), 7,46 (dd, $J=8,5, 7,5$ Гц, 2H), 7,27 (dd, $J=8,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,43 (d, $J=8,14$ Гц, 1H), 4,96 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67(s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,6 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 569,2 (M+H) ⁺ .
198.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (48 мг, 0,21 ммоль) (пример 10.2), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (45 мг, 0,23 ммоль) (пример 1.0), нитрат серебра (I) (Sigma Aldrich), метансульфонокислота (Sigma Aldrich).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ 8,69 (d, $J=1,47$ Гц, 1H) 8,66 (dd, $J=5,07, 1,53$ Гц, 1H) 8,43 (s, 1H) 8,30 (d, $J=1,22$ Гц, 1H) 7,93 (dt, $J=8,13, 1,86$ Гц, 1H) 7,44-7,51 (m, 2H) 6,67-6,71 (m, 2H) 3,75 (d, $J=1,10$ Гц, 6H) 3,64 (qd, $J=7,00, 4,16$ Гц, 1H) 3,52 (qd, $J=6,97, 5,01$ Гц, 1H) 2,54 (s, 3H) 1,34 (d, $J=7,09$ Гц, 3H) 1,30 (d, $J=6,97$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 510,1 (M+H) ⁺ .

199.0	(2R,3S)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (48 мг, 0,21 ммоль) (пример 10.3), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (45 мг, 0,23 ммоль) (пример 1.0), нитрат серебра (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 11,13 (шир.s, 1H) 8,42 (d, J=1,47 Гц, 1H) 8,34 (d, J=0,73 Гц, 1H) 8,31 (d, J=1,83 Гц, 1H) 8,29 (d, J=1,35 Гц, 1H) 7,60 (td, J=2,11, 0,79 Гц, 1H) 7,46 (t, J=8,56 Гц, 1H) 6,67 (ddd, J=8,60, 4,16, 1,10 Гц, 2H) 3,73 (s, 6H) 3,63-3,70 (m, 1H) 3,50 (qd, J=7,03, 4,34 Гц, 1H) 2,49 (s, 3H) 2,27 (d, J=0,61 Гц, 3H) 1,33 (d, J=7,21 Гц, 3H) 1,28 (d, J=6,97 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 524,2 (M+H)⁺.
200.0	Соединение согласно примеру 8.0 и 6-метоксипиколиногидразид (коммерчески доступен в Aldrich)	 2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,73 (t, J=7,83 Гц, 1H) 7,63 (d, J=7,58 Гц, 1H) 7,52 (dd, J=8,31, 2,69 Гц, 1H) 3,19 (s, 3H) 7,41-7,48 (m, 2H) 7,35-7,41 (m, 1H) 6,74-6,82 (m, 3H) 3,74 (s, 6H) 3,34-3,39 (m, 2H) 3,24-3,30 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.), m/z: 539,2 (M+H)⁺.
201.0	(S)-2-(3,6-диметил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)этансульфонамид (получен аналогично 460.5 с применением (S)-трет-бутил-(3-аминобутил)карбамата (0,053 г, 0,23 ммоль), 5-	 N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-((6S)-3,6-диметил-2-оксотетрагидро-1(2H)-

	метилникотиноилгидразид (0,037 г, 0,25 ммоль), соединение согласно примеру 1.0 (0,048 г, 0,25 ммоль) и ТФУ (0,104 мл, 1,35 ммоль).	пиримидинил)этансульфонамид (0,011 г, выход 9,25%). ¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ=8,42 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=2,2, 8,6 Гц, 2H), 3,94 (td, J=6,6, 13,4 Гц, 1H), 3,76 (d, J=4,6 Гц, 6H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,40-3,16 (m, 5H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 530,3 (M+H) ⁺ .
202.0	(S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 9.0 , 0,400 г, 1,82 ммоль), пиколиногидразид (0,25 г, 1,823 ммоль), соединение согласно примеру 1.0 (0,392 г, 2,01 ммоль) и ТФУ (0,842 мл, 10,93 ммоль).	 (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид (0,245 г, выход 26,9%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ=11,13 (шир.s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,82 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,74 (dt, J=1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,27 (ddd, J=1,2, 4,6, 7,6 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=1,7, 8,6 Гц, 2H), 3,70 (d, J=9,8 Гц, 7H), 3,61 (dd, J=3,9, 14,4 Гц, 1H), 3,03 (dd, J=9,9, 14,5 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 500,1 (M+H)⁺.

203.0	(1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0 , 336 мг, 1,37 ммоль), 5-метилникотиногидразид (207 мг, 1,37 ммоль), пример 1.0 (281 мг, 1,44 ммоль) и ТФУ (1018 мкл, 13,70 ммоль).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид (0,27 г, 0,50 ммоль, выход 37%). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH) δ=8,64 (s, 2H), 8,43 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,49 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,99 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (d, J=0,7 Гц, 3H), 1,24 (d, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 540,3 (M+H)⁺.
204.0	Пример 1.8 (0,071 г, 0,36 ммоль) и 2-(2-циано-4-фторфенил)-этансульфонамид (пример 8.0 , 0,075 г, 0,33 ммоль) 6-метоксипиколиногидразид (Adeis, 0,055 г, 0,33 ммоль), ТФУ (0,16 мл, 2,01 ммоль).	 2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид (0,02 г, выход 11%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ=10,93 (шир.s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,77 (dd, J=1,7, 7,3 Гц, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,34-3,29 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,52 (s, 4H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 541,1 (M+H)⁺.

Пример 205.0. Получение (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.

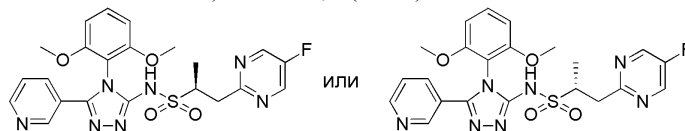


205.1

(2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 205.1.

В смесь N-((2,6-диметоксифенил)карбамотионил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 431.0) (0,200 г, 0,48 ммоль) и гидразида никотиновой кислоты (0,199 г, 1,45 ммоль, Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) в ДМФ (2,0 мл) добавляли ацетат ртути (0,049 мл, 0,51 ммоль, VWR International) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем по каплям добавляли ТФУ (0,223 мл, 2,90 ммоль, Sigma-Aldrich Corp). Затем перемешивали полученную смесь при 110°C и отслеживали путем ЖХМС. После завершения взаимодействия охлаждали смесь до КТ и непосредственно проводили очистку путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 205.1 (187 мг, 0,37 ммоль, 78%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 500,1 ($M+H$)⁺.



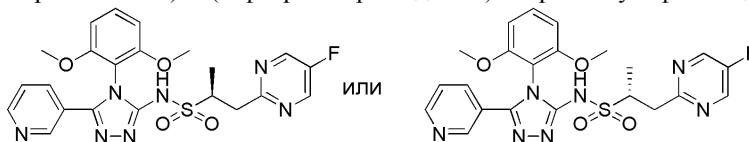
205.0

(2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид, пример 205.0. Рацемат соединения (пример 205.1) разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка AD-H, 60 мл/мин 22% MeOH (0,1% NH₃)/CO₂. Давление на выходе = 100 бар (10 МПа); температура = 23°C; длина волны = 220 нм; объем пробы=0,6 мл, 9 мг/мл 2:1 MeOH:ДХМ). Получали два энантиомера. Титульное соединение 205.0 представляло собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (шир.s, 2H), 8,54 (s, 2H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,39 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 6,61 (d, J=8,48 Гц, 2H), 3,76-3,90 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,10 (dd, J=14,67, 9,98 Гц, 1H), 1,32 (d, J=6,85 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 500,1 ($M+H$)⁺.

Пример 206.0. Получение (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-2-пропансульфонамида или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-2-пропансульфонамида.



206.0

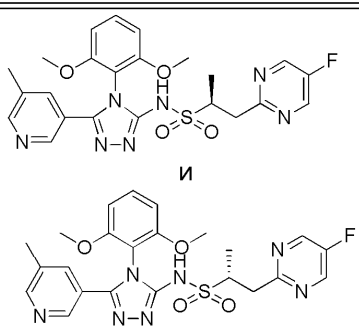
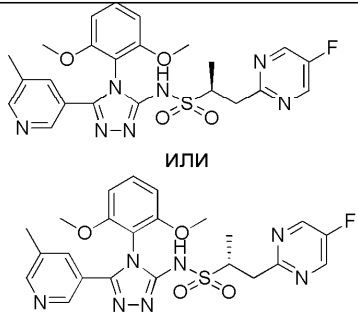
Соединение согласно примеру 206.0 представляет собой энантиомер соединения согласно примеру 205.0. Титульное соединение 206.0 представляло собой изомер, элюируемый вторым при обработке 205.1 в условиях СФХ, описанных в примере 205.0.

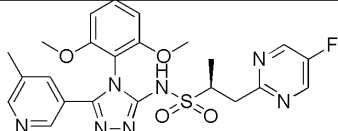
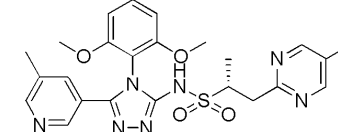
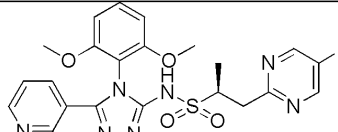
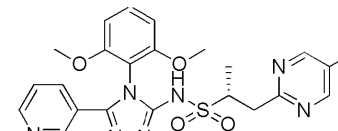
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,59-8,64 (m, 2H), 8,54 (s, 2H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,39 (t, J=8,56 Гц, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 6,61 (dd, J=8,56, 1,47 Гц, 2H), 3,81 (ddd, J=9,84, 6,79, 4,40 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,10 (dd, J=14,67, 10,03 Гц, 1H), 1,32 (d, J=6,85 Гц, 3H).

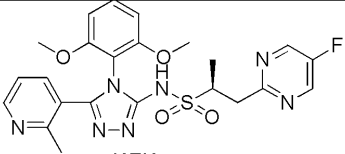
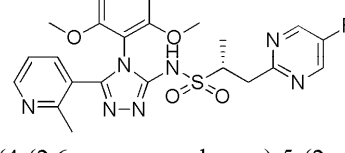
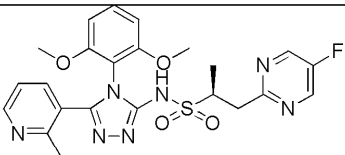
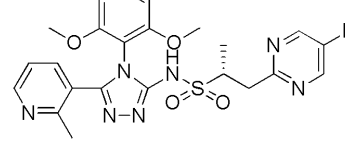
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 500,1 ($M+H$)⁺.

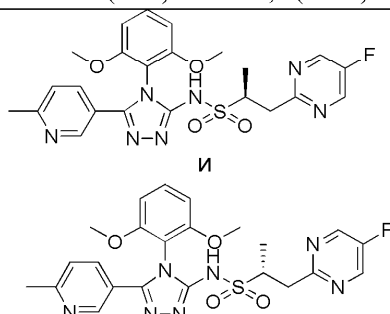
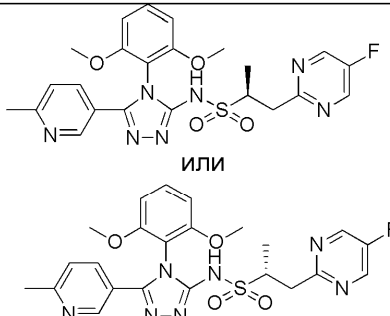
Соединения, приведенные в табл. 11, синтезировали согласно способу, описанному в примере 205.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

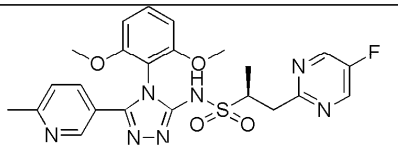
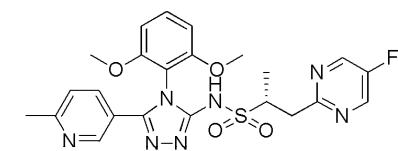
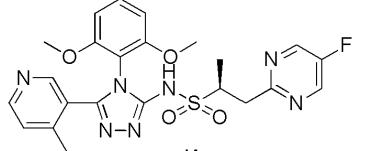
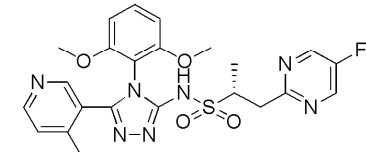
Таблица 11

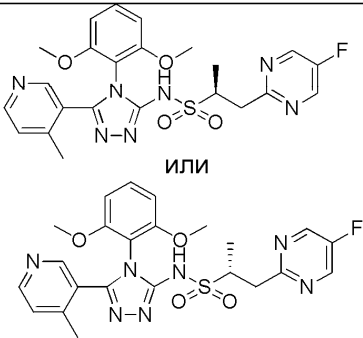
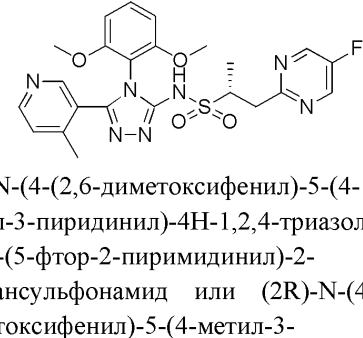
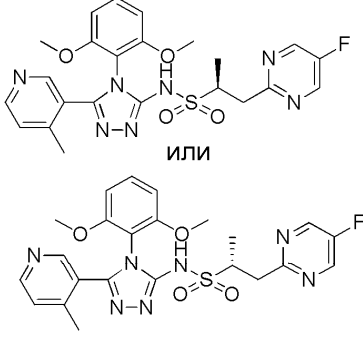
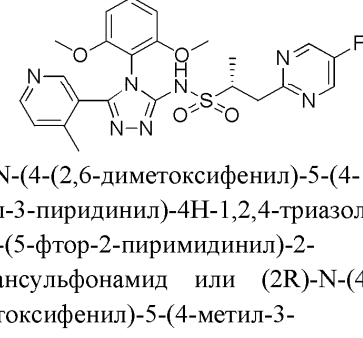
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
207.0	(S)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 431.0) 5-метилникотиногидразид (пример 3.11) ацетат ртути (II) (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.
208.0	Рацемат соединения 207.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×30 мм колонка IA Thar 80, 21 г/мин MeOH (NH ₃)+49 г/мин CO ₂ , 30% соразворителя, 70 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=22°C; длина волны=265 нм; объем пробы=0,8 мл раствора, полученного при растворении 110 мг образца в 10 мл MeOH:ДХМ 6:4). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,61 Гц, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,09 (dd, J=14,67, 9,98 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,85 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.

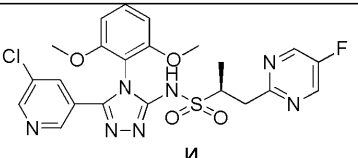
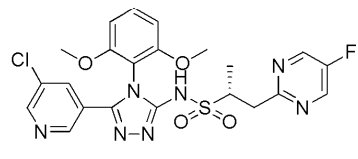
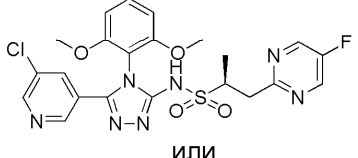
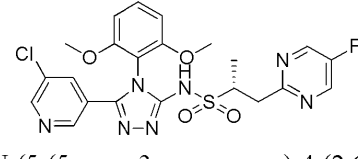
209.0	Рацемат соединения 207.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×30 мм колонка IA Thar 80, 21 г/мин MeOH (NH₃)+49 г/мин CO₂, 30% соразвителя, 70 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=22°C; длина волны=265 нм; объем пробы=0,8 мл раствора, полученного при растворении 110 мг образца в 10 мл MeOH:ДХМ 6:4). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 8,41-8,48 (m, 1H), 8,33 (d, J=1,56 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,51, 0,88 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J=9,88, 6,75, 4,30 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,09 (dd, J=14,77, 9,88 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.
210.0	(S)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 431.0), 2-метилникотиногидразид (пример 3.12) ацетат ртути (II) (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 и  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,0 (M+H)⁺.

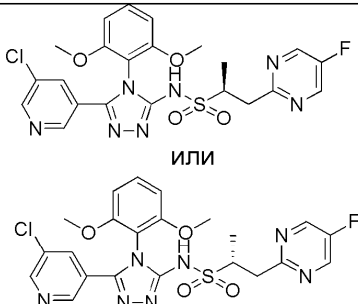
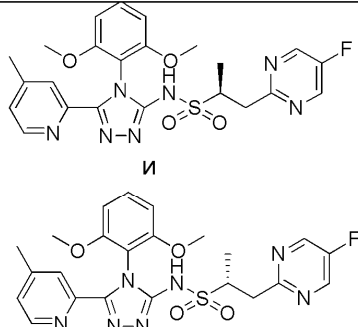
211.0	Рацемат 210.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 20% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=10 мл, 11 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 8,47 (d, J=4,11 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,63 Гц, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,00 (dd, J=7,53, 4,99 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,61 Гц, 2H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,74-3,77 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,11 (dd, J=14,48, 10,17 Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.
212.0	Рацемат 210.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 20% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=10 мл, 11 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 8,43-8,50 (m, 1H), 7,38 (d,

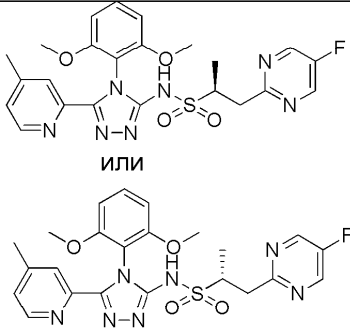
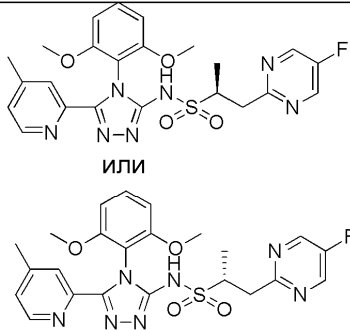
		$J=7,24$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J=8,41$ Гц, 2H), 6,91-7,09 (m, 1H), 6,50 (d, $J=8,61$ Гц, 2H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,74-3,77 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,11 (dd, $J=14,09$, 10,17 Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,26$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.
213.0	(S)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 431.0) 6-метил-никотиногидразид (пример 3.13) ацетат ртути (II) (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.
214.0	Рацемат соединения 213.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 25% MeOH (0,1% NH₃)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,6 мл, 5 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (s, 2H), 8,45 (d, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,02$, 2,15 Гц, 1H), 7,37 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,22$ Гц, 1H), 6,59

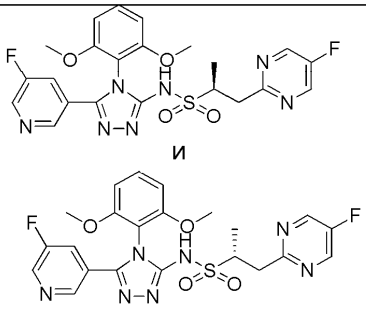
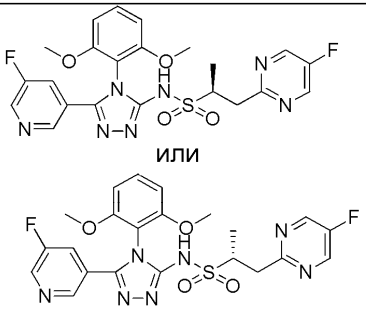
		(dd, $J=8,51$, 1,27 Гц, 2H), 3,79 (ddd, $J=10,17$, 6,36, 4,21 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,08 (dd, $J=14,57$, 10,07 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,85$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 514,1 (M+H) ⁺ .
215.0	Рацемат соединения 213.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 25% MeOH (0,1% NH₃)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,6 мл, 5 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50-8,55 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,66 (dd, $J=8,12$, 2,05 Гц, 1H), 7,38 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,02$ Гц, 1H), 6,60 (dd, $J=8,61$, 1,17 Гц, 2H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,09 (dd, $J=14,57$, 9,88 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,65$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.
216.0	(S)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 431.0) 4-метил-никотиногидразид (пример 3.14) ацетат ртути (II) (коммерчески	 и  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-

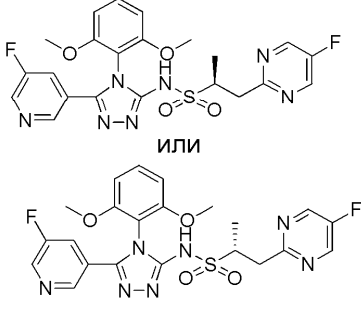
	доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	диметоксифенил)-5-(4-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.
217.0	Рацемат соединения 216.0 разделяли путем хиральной хроматографии. (проводили на системе СФХ Thar 80, 150×30 мм колонка IA, 24 г/мин MeOH (+20 mM NH₃)+56 г/мин CO₂, 30% соразвителя, 80 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); темп.=22С; длина волны=280 нм. Вводили 0,3 мл раствора, полученного при растворении 59 мг образца в 5,5 мл MeOH (содержащего 2 мл ДХМ), с= 10,7 мг/мл; 3,2 мг на пробу. Цикл 6 мин, время анализа 12 мин. Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым.	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (s, 2H), 7,51-7,61 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=6,46, 1,96 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,51, 1,66 Гц, 2H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,72-3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,10 (dd, J=14,77, 9,88 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.
218.0	Рацемат соединения 216.0 разделяли путем хиральной хроматографии. (проводили на системе СФХ Thar 80, 150×30 мм колонка IA, 24 г/мин MeOH (+20 mM NH₃)+56 г/мин CO₂, 30% соразвителя, 80 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); темп.=22С; длина волны=280 нм. Вводили 0,3 мл раствора, полученного при	 или  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-3-

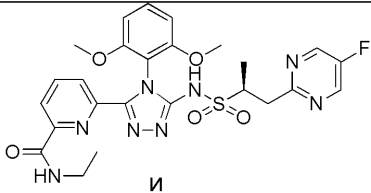
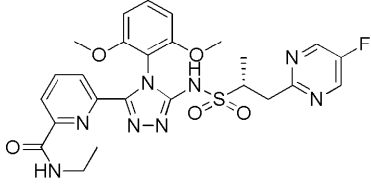
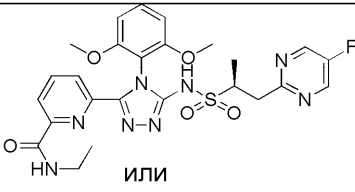
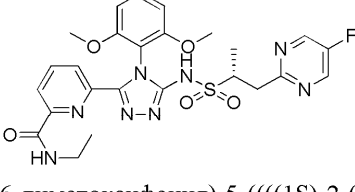
	растворении 59 мг образца в 5,5 мл MeOH (содержащего 2 мл ДХМ), $c = 10,7$ мг/мл; 3,2 мг на пробу. Цикл 6 мин, время анализа 12 мин. Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым.	пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (s, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,35 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=6,75$, 1,66 Гц, 1H), 6,58 (dd, $J=8,51$, 1,66 Гц, 2H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,72-3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,10 (dd, $J=14,77$, 9,88 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,65$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 514,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
219.0	(S)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотионил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотионил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 431.0) 5-хлор-никотиногидразид (пример 3.15) ацетат ртути (II) (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 и  (2S)-N-(5-(5-хлор-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(5-(5-хлор-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 534,2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
220.0	Рацемат соединения 219.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (150×30 мм колонка IA Thar 80, 24 г/мин MeOH (+20 mM NH_3)+56 г/мин CO_2 , 30% сорастворителя, 80 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=22°C; длина волны=280 нм; объем пробы=0,3 мл раствора, полученного при растворении 59 мг образца в 5,5 мл MeOH+2 мл	 или  (2S)-N-(5-(5-хлор-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(5-(5-хлор-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-

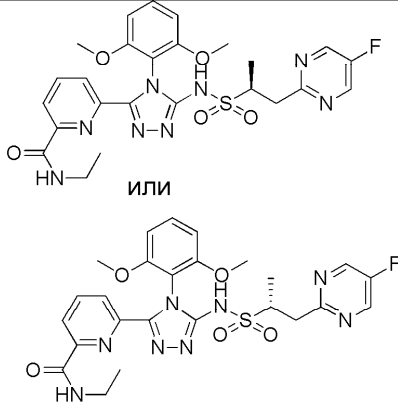
	ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50-8,57 (m, 4H), 8,43 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 7,81 (t, $J=2,15$ Гц, 1H), 7,41 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=8,61$ Гц, 2H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,08 (dd, $J=14,67$, 9,98 Гц, 1H), 1,29 (d, $J=6,65$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 534,0 (M+H) $^+$.
221.0	Рацемат соединения 219.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (150×30 мм колонка IA Thar 80, 24 г/мин MeOH (+20 mM NH_3)+56 г/мин CO_2, 30% сорастворителя, 80 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=22°C; длина волны=280 нм; объем пробы=0,3 мл раствора, полученного при растворении 59 мг образца в 5,5 мл MeOH+2 мл ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 (2S)-N-(5-(5-хлор-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(5-(5-хлор-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54-8,61 (m, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,43 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 7,80 (t, $J=2,05$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=8,61$ Гц, 2H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,08 (dd, $J=14,67$, 9,98 Гц, 1H), 1,29 (d, $J=6,85$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 534,0 (M+H)$^+$.
222.0	(S)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 431.0), 4-метилпиколиногидразид пример 3.16, ацетат ртути	 2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-

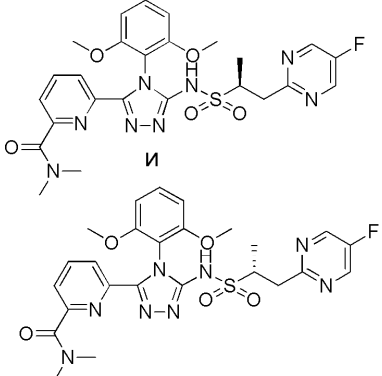
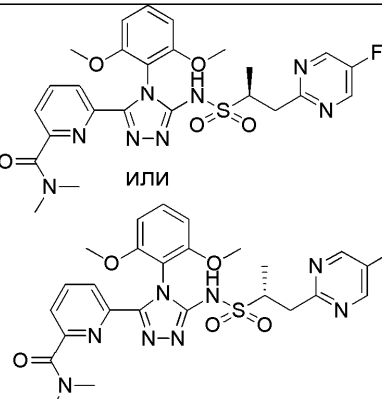
	(II) (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H) ⁺ .
223.0	Рацемат соединения 222.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (300×30 мм колонка IA Thar 200, 31 г/мин MeOH (+20 mM NH₃)+94 г/мин CO₂, 25% сорастворителя, 125 г/мин. Длина волны=276 нм; объем пробы=0,3 мл). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46-8,56 (m, 2H), 8,20 (d, J=4,89 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,05 (d, J=4,70 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,51, 1,86 Гц, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,71-3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,10 (dd, J=14,77, 9,88 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,65 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺.
224.0	Рацемат соединения 222.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (300×30 мм колонка IA Thar 200, 31 г/мин MeOH (+20 mM NH₃)+94 г/мин CO₂, 25% сорастворителя, 125 г/мин. Длина волны=276 нм; объем пробы=0,3 мл). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в	 или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-

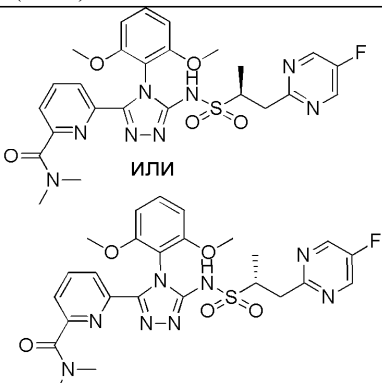
	указанных условиях.	пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,52 (s, 2H), 8,2 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 (dd, $J=8,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,58 (dd, $J=8,5, 1,9$ Гц, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,69-3,74 (скрытый m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,1 (dd, $J=14,8, 9,9$ Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,7$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 514,1 (M+H) $^+$.
225.0	(S)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 431.0), 5-фторникотиногидразид пример 3.17 , ацетат ртути (II) (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФУ (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-фтор-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-фтор-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 518,2 (M+H)$^+$.
226.0	Рацемат соединения 225.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 20% MeOH/CO ₂ . Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 5 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в	 (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-фтор-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-

	указанных условиях.	диметоксифенил)-5-(5-фтор-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (s, 2H), 8,49 (d, $J=2,74$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,42 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,63 (dd, $J=8,51$, 0,88 Гц, 2H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (dd, $J=14,77$, 4,21 Гц, 1H), 3,09 (dd, $J=14,77$, 9,88 Гц, 1H), 1,31 (d, $J=6,85$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 540,3 (M+H) $^+$.
227.0	Рацемат соединения 225.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 20% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 5 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-фтор-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-фтор-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (s, 2H), 8,49 (d, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,50 (d, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,63 (dd, $J=8,61$, 0,98 Гц, 2H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (dd, $J=14,77$, 4,01 Гц, 1H), 3,09 (dd, $J=14,67$, 9,78 Гц, 1H), 1,31 (d, $J=6,65$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 540,3 (M+H)$^+$.

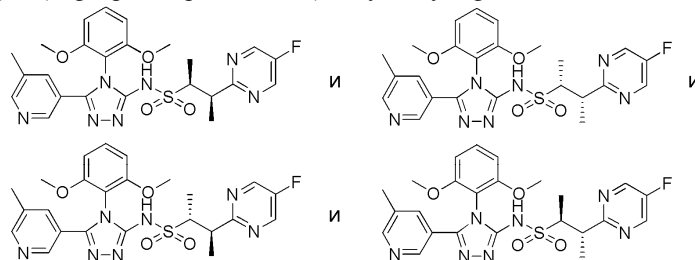
228.0	(S)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 431.0) N-этил-6-(гидразинкарбонил)-пиколинамид (пример 3.19) ацетат ртути (II) (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 и  и 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-этил-2-пиридинкарбоксамид и 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)сульфонил)-амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-этил-2-пиридинкарбоксамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 571,2 (M+H)⁺.
229.0	Рацемат 228.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 28% MeOH (0,1% NH₄OH)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,75 мл, 10 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-этил-2-пиридинкарбоксамид или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)сульфонил)-амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-этил-2-пиридинкарбоксамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 8,23 (dd, J=8,02, 0,98 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=7,63, 0,98 Гц, 1H), 7,93 (t, J=7,83 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,41 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=8,61, 1,76 Гц, 2H), 6,49 (t, J=6,16 Гц, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,73 (s,

		3H), 3,71 (s, 3H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,22 (квинт., $J=7,04$ Гц, 2H), 3,10 (dd, $J=14,87$, 9,98 Гц, 1H), 1,32 (d, $J=6,65$ Гц, 3H), 1,10 (t, $J=7,24$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 570,8 (M+H) ⁺ .
230.0	Рацемат 228.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 28% MeOH (0,1% NH₄OH)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,75 мл, 10 мг/мл MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-этил-2-пиридинкарбоксамид или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)сульфонил)-амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-этил-2-пиридинкарбоксамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 8,22 (dd, $J=7,82$, 0,98 Гц, 1H), 8,16 (dd, $J=7,73$, 0,88 Гц, 1H), 7,84-7,98 (m, 1H), 7,45 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J=8,51$, 1,66 Гц, 2H), 6,49 (t, $J=6,06$ Гц, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,22 (квинт., $J=6,99$ Гц, 2H), 3,10 (dd, $J=14,77$, 9,88 Гц, 1H), 1,32 (d, $J=6,85$ Гц, 3H), 1,10 (t, $J=7,14$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 570,8 (M+H)⁺.

231.0	(S)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 431.0), 6-(гидразинкарбонил)-N,N-диметилпиколинамид (пример 3.20), ацетат ртути (II) (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФУ (Sigma-Aldrich).	 И 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметил-2-пиридинкарбоксамида и 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметил-2-пиридинкарбоксамида. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 571,2 (M+H)⁺.
232.0	Рацемат 231.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка IC Thar 80, 20,4 г/мин MeOH+20 mM NH₃+40 г/мин CO₂, 34% соразвителя, 60 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=24°C; длина волны=282 нм; объем пробы=0,4 мл, 7,8 мг/мл 4:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 ИЛИ 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметил-2-пиридинкарбоксамида или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметил-2-пиридинкарбоксамида. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 7,96 (dd, J=8,02, 0,98 Гц, 1H), 7,84 (t, J=7,82 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=7,73, 1,08 Гц, 1H), 7,34 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,57 (dd, J=8,61, 1,56 Гц, 2H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H),

		3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,10 (dd, $J=14,77$, 9,88 Гц, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,31 (d, $J=6,65$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 570,8 (M+H) ⁺ .
233.0	Рацемат 231.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка IC Thar 80, 20,4 г/мин MeOH+20 mM NH₃+40 г/мин CO₂, 34% соразвителя, 60 г/мин. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=24°C; длина волны=282 нм; объем пробы=0,4 мл, 7,8 мг/мл 4:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметил-2-пиридинкарбоксамида или 6-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метилэтил)-сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметил-2-пиридинкарбоксамида. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 7,96 (dd, $J=7,92$, 1,08 Гц, 1H), 7,84 (t, $J=7,82$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=7,73$, 1,08 Гц, 1H), 7,34 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=8,51$, 1,47 Гц, 2H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,10 (dd, $J=14,77$, 9,88 Гц, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,31 (d, $J=6,65$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 570,8 (M+H)⁺.

Пример 234.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



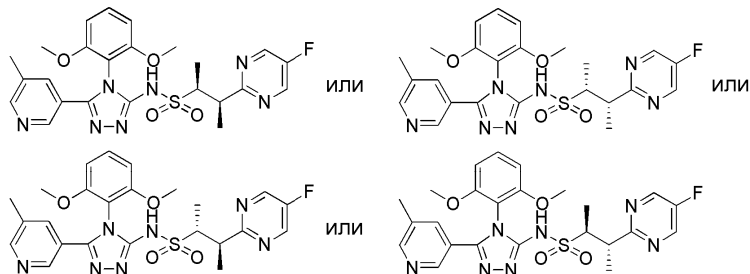
234.1

(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, и (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, и (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 234.1.

В раствор 4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-амина (0,696 г, 2,24 ммоль) (пример 2.04) в ТГФ (10 мл, 123 ммоль) на ледяной бане по каплям добавляли LHMDs

(1,0 М в ТГФ, 2,24 мл, 2,24 ммоль) (Sigma Aldrich). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли раствор 432.0 (0,264 г, 1,12 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 18 ч. Концентрировали смесь и помещали остаток в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (24 г), элюируя с градиентом от 0 до 100% смесями EtOAc в гексанах, с получением титального соединения 234.1 (0,091 г, 0,172 ммоль, выход 15%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 528,1 (M+H)⁺.



234.0

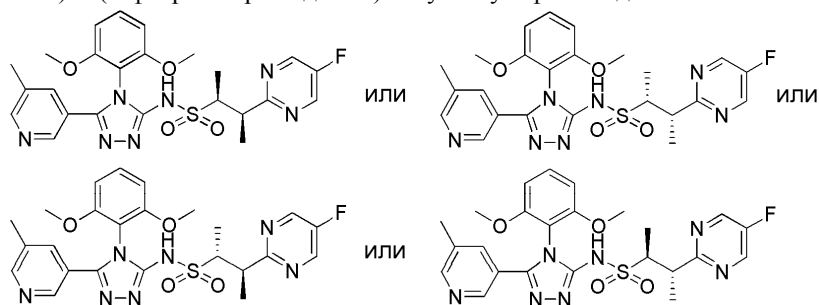
(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 234.0.

Рацемическую смесь 234.1 очищали путем препаративной СФХ, требующей несколько циклов очистки, при помощи способов, включающих (а) колонку ChiralPak AS-H (Sepax) (150×21 мм, 5 мкм), 75:25 (жидкий CO₂:IPA (20 mM NH₃)), расход: 70 мл/мин; (b) колонку Chiralpak AD-H (Sepax) (150×21 мм, 5 мкм), 60:40 жидкий CO₂:IPA (20 mM NH₃); расход: 70 мл/мин, и (с) колонку Chiralpak AS-H (250×21 мм, 5 мкм), 88:12 (жидкий CO₂/MeOH (20 mM NH₃)), расход: 70 мл/мин, соответственно. Получали четыре изомера. Титальное соединение 234.0 представляло собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 8,44 (d, J=1,56 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,96 Гц, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,39 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,56-6,64 (m, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,36 (dd, J=8,31, 6,94 Гц, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 528,2 (M+H)⁺.

Пример 235.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



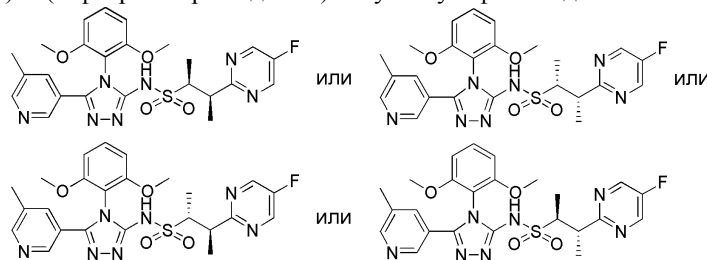
235.0

Титальное соединение согласно примеру 235.0 представляло собой изомер, элюируемый вторым при обработке 234.1 в условиях СФХ, описанных в примере 234.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 8,44 (d, J=1,56 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,76 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,55-6,64 (m, 2H), 3,80-3,89 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,36 (dd, J=8,22, 6,85 Гц, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 528,2 (M+H)⁺.

Пример 236.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



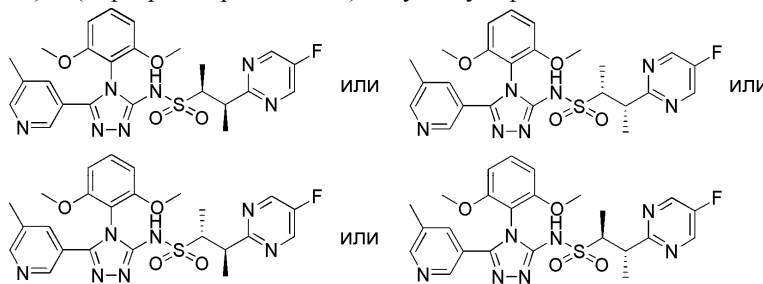
236.0

Титульное соединение согласно примеру 236.0 представляло собой изомер, элюируемый третьим при обработке 234.1 в условиях СФХ, описанных в примере 234.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 8,44 (d, J=1,56 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,76 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=8,51, 2,45 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,52-3,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,50 (d, J=7,04 Гц, 3H), 1,25 (d, J=7,04 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 528,2 (M+H)⁺.

Пример 237.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида, или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



237.0

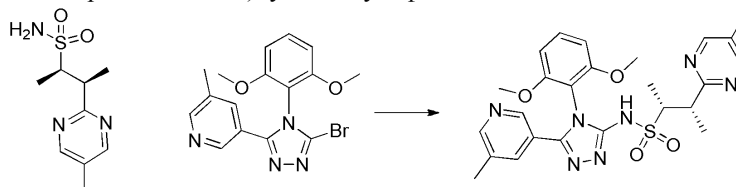
Титульное соединение согласно примеру 237.0 представляло собой изомер, элюируемый четвертым при обработке 234.1 в условиях СФХ, описанных в примере 234.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 8,44 (d, J=1,37 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,56 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,41, 2,54 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,53-3,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,50 (d, J=6,85 Гц, 3H), 1,25 (d, J=6,85 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 528,2 (M+H)⁺.

Пример В.

Пример 238.0. Получение (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.



2.0

238.0

(2R,3S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 238.0.

Пробирку, содержащую (2R,3S)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (378 мг, 1,65 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.0, 809 мг, 2,16 ммоль), йодид меди(I) (161 мг, 0,85 ммоль), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин

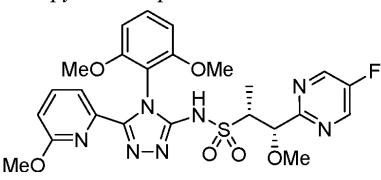
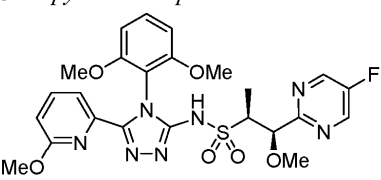
(0,53 мл, 3,36 ммоль) и карбонат цезия (1,36 г, 4,18 ммоль), дегазировали и затем повторно заполняли бытовым азотом. Операцию вакуумирования и повторного заполнения повторяли трижды. В смесь добавляли безводный 1,4-диоксан (3,3 мл) и затем грели темно-синий гетерогенный раствор на предварительно нагретой плитке-мешалке при 80°C и отслеживали путем ЖХ-МС. Через 20 ч охлаждали реакционную смесь до КТ и затем разбавляли водой. В темно-синий гетерогенный раствор осторожно добавляли водный раствор 1н. HCl до pH ~7. После четырехкратной экстракции ДХМ объединяли органические слои, затем промывали один раз 1 М водным тиосульфатом натрия. После сушки органического слоя над безводным сульфатом магния, фильтрования и концентрирования при пониженном давлении помещали сине-зеленый остаток в колонку с силикагелем (0-75% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах) с получением (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида 238.0 (401 мг) в виде белого твердого вещества.

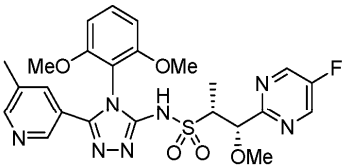
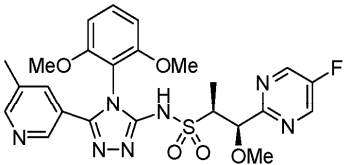
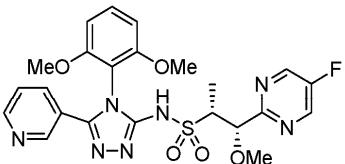
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,37 (s, 1H), 8,63-8,55 (m, 2H), 8,47 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,19 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 7H), 3,60 (dq, J=3,4, 6,9 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,24 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,10 (d, J=7,1 Гц, 3H).

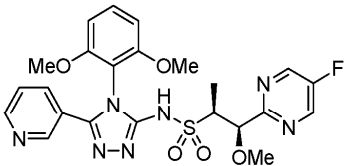
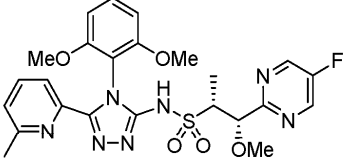
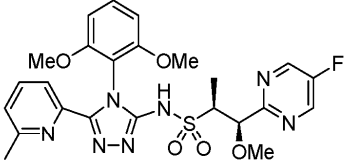
Масс-спектр (положительные ионы) m/z: 524,3 (M+H)⁺.

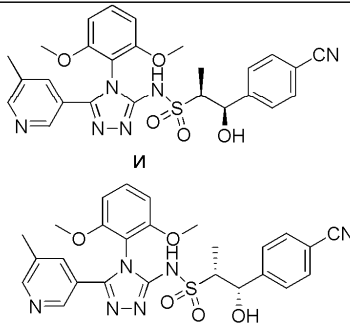
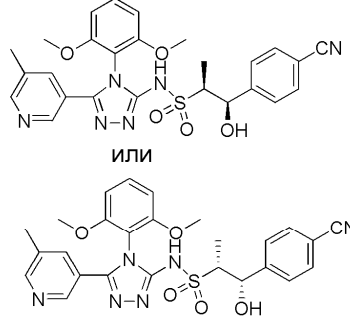
Соединения, приведенные в табл. 12, синтезировали согласно способу, описанному в примере В, с использованием известных исходных соединений, таких как указано в описании.

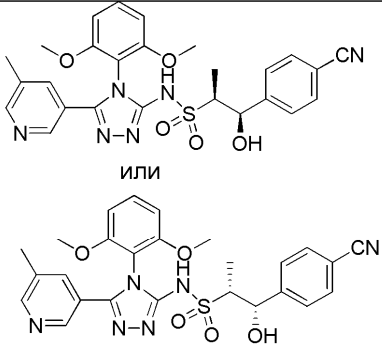
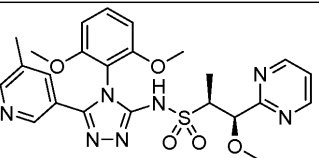
Таблица 12

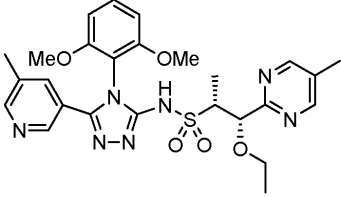
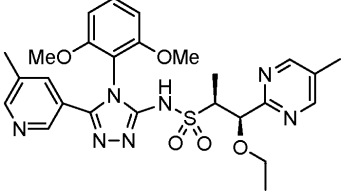
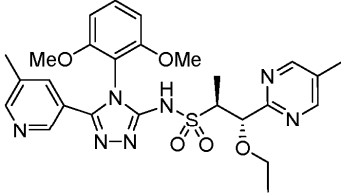
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
239.0	2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-метоксипиридин	<i>Элюируемый первым пик:</i>  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид
240.0	сульфонамид и (1R,2S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид (пример 22.0). Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralpak AS (10 мкм) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 80:20 (А:В), А: жидкий СО ₂ , В: EtOH, расход: 70 мл/мин, 220 нм, давление на входе 151 бар (15,1 МПа).	<i>Элюируемый вторым пик:</i>  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид ¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ: 11,01 (шир.s, 1H) 8,61 (s, 2H) 7,53-7,69 (m, 2H) 7,30 (t, J=8,5 Гц, 1H) 6,69 (d,

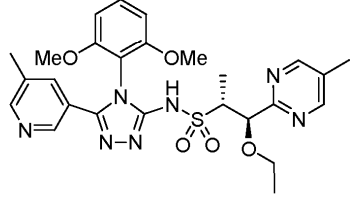
		$J=7,6$ Гц, 1H) 6,59 (d, $J=8,4$ Гц, 2H) 4,98 (d, $J=4,9$ Гц, 1H) 3,63-3,82 (m, 7H) 3,33 (s, 3H) 3,16 (s, 3H) 1,39 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 560,2 (M+H) ⁺ .
241.0	3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.0), (1S,2R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и	Элюируемый первым пик:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид ¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ: 8,61 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,99 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,67-3,85 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,1 (M+H) ⁺ .
242.0	(1R,2S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид (пример 22.0). Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralpak AS-H (2×25 см), 20% EtOH/CO ₂ , 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, 220 нм, об. пробы: 0,7 мл, 5 мг/мл, (1:1) EtOH:ДХМ.	Элюируемый вторым пик:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид ¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ: 8,61 (s, 2H), 8,44 (шир.s, 1H), 8,33 (шир.s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,99 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,69-3,78 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,1 (M+H) ⁺ .
243.0	3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин (пример 2.1), (1S,2R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и	Элюируемый первым пик:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид ¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ: 8,51-8,70 (m, 4H), 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H),
244.0	(1R,2S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид	

	сульфонамид (пример 22.0). Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralpak AS-H (2×25 см), 20% EtOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, 220 нм, об. пробы: 0,7 мл, 5 мг/мл, (1:1) EtOH:ДХМ.	6,60 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,99 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=11,0$ Гц, 6H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,39 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 530,2 (M+H)⁺. Элюируемый вторым пик:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,51-8,70 (m, 4H), 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 6,60 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,99 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=11,0$ Гц, 6H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,39 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 530,2 (M+H)⁺.
245.0	2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-метилпиридин (пример 2.3), (1S,2R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и	Элюируемый первым пик:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,05 (шир.s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,48-7,66 (m, 2H), 7,34 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,98 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,57-3,82 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,40 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,1 (M+H)⁺. Элюируемый вторым пик:
246.0	1-метоксипропан-2-сульфонамид (пример 22.0). Проводили СФХ Thar 80 на 250×30 мм колонке AS-H, 17 мл/мин EtOH (чистый)+58 г/мин CO₂, 22% соразвителя, 75 г/мин. Темп.=37°C, давление на выходе=100 бар (10 МПа), длина волны=281 нм. Вводили 0,4 мл раствора 30 мг образца в 3,0 мл MeOH:ДХМ	Элюируемый вторым пик:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,08 (шир.s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,50-7,64 (m, 2H), 7,35 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,08 (dd,

	2:1; c= 10 мг/мл, 4,0 мг на пробу. Цикл 7,5 мин, время анализа 14 мин.	$J=6,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,99 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,59-3,83 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,40 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,1 (M+H) ⁺ .
247.0	(1R,2S)-1-(4-цианофенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(4-цианофенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид (пример 261.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.0).	 (1R,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид и (1S,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 535,1 (M+H)⁺.
248.0	Рацемат 247.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 20% MeOH (0,1% NH₄OH)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,5 мл, 11 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 (1R,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (шир.s, 1H), 8,37 (шир.s, 1H), 7,58-7,71 (m, 3H), 7,39-7,50 (m, 3H), 6,50-6,77 (m, 2H), 5,46-5,68 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,09-3,22 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,15 (d, $J=6,06$ Гц, 3 H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 535,1 (M+H)⁺.

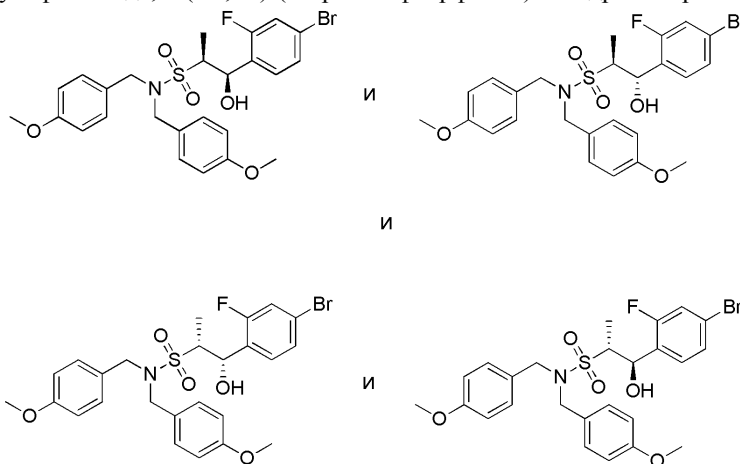
249.0	247.0 Рацемат разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 20% MeOH (0,1% NH₄OH)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=0,5 мл, 11 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или (1R,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (шир.s, 1H), 8,36 (шир.s, 1H), 7,58-7,69 (m, 3H), 7,39-7,50 (m, 3H), 6,70 (d, J=8,41 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,41 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,11-3,22 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,46 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 535,1 (M+H)⁺.
250.0	3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.0), (1R,2S)-1-метокси-1-(пиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.4)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(пиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 11,22 (шир.s, 1H), 8,77 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,44 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,22 (t, J=4,8 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,02 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,38 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 526,0 (M+H)⁺.
251.0	3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.0), (1S,2R)-1-этоксипиримидин-2-	Элюируемый первым пик:

252.0	ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 15.0), способ препаративной СФХ: колонка: Chiralpak AD-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 81:19 (А:В), А: жидкий CO₂, В: MeOH, расход: 70 мл/мин, 220 гм, давление на входе 179 бар (17,9 МПа).	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,36 (шир.s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=8,3, 6,0 Гц, 2H), 4,96-5,06 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,43-3,58 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,21-2,38 (m, 6H), 1,45 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,15 (t, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,0 (M+H)⁺. Элюируемый вторым пик:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,36 (шир.s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,39 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=8,4, 5,5 Гц, 2H), 4,97-5,03 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,44-3,60 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,45 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,15 (t, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,0 (M+H)⁺.
253.0	3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.0), (1S,2S)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и	Элюируемый первым пик:  (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,65 (s, 2H), 8,45 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,70 (шир.s, 1H),
254.0	метилпиримидин-2-ил)пропан-2-	

	сульфонамид (пример 15.1), способ препаративной СФХ: колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 80:20 (А:В), А: жидкий CO₂, В: EtOH, расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40С, 220 нм, давление на выходе 186 бар (18,6 МПа).	7,38 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,55-6,67 (m, 2H), 4,80 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (dd, J=6,9, 5,0 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 2,34 (d, J=10,8 Гц, 6H), 1,42 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,08 (t, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,2 (M+H)⁺. <i>Элюируемый вторым пик:</i>  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,65 (s, 2H), 8,45 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,69 (шир.s, 1H), 7,38 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,56-6,67 (m, 2H), 4,80 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (dd, J=7,1, 5,0 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 2,34 (d, J=11,0 Гц, 6H), 1,42 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,08 (t, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,2 (M+H)⁺.
--	---	--

Пример С.

Пример 255.0. Получение (1S,2R)-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2S)-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.

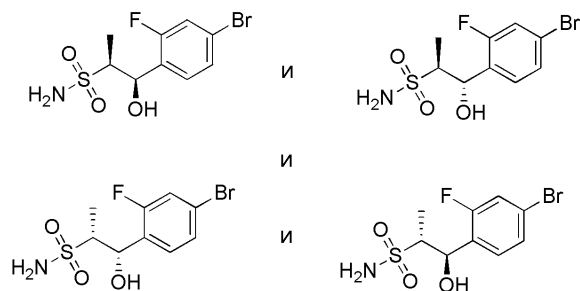


255.1

(1S,2R)-(4-Бром-2-фторфенил)-1-гидрокси-N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 255.1.

В колбу помещали N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамид 12.0 (600 мг, 1,72 ммоль, Jubilant), который перегоняли в виде азеотропа с толуолом, добавляли ТГФ (7 мл) и охлаждали до -78°С. Медленно добавляли н-бутиллитий (0,72 мл, 1,80 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Затем по каплям добавляли 4-бром-2-фторбензальдегид (383 мг, 1,89 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при -78°С в течение 45 мин и затем повышали температуру реакционной смеси до КТ и перемешивали еще 3 ч. Реакцию гасили насыщенным NH₄Cl и экстрагировали смесь EtOAc. Сушили слой в EtOAc, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-40% смесями EtOAc в гексанах, с получением 1-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида 255.1 (811 мг, 85%) в виде рацемической смеси четырех изомеров.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 573,9 (M+H)⁺.



255.0

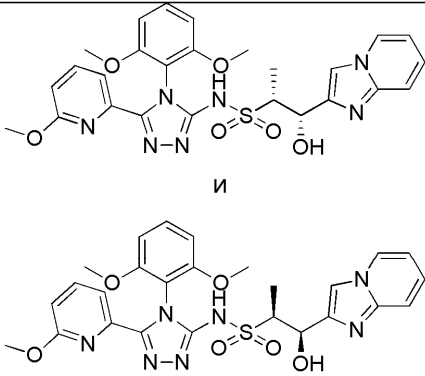
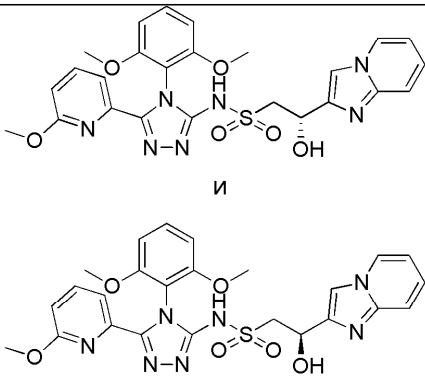
(1S,2R)-(4-Бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 255.0.

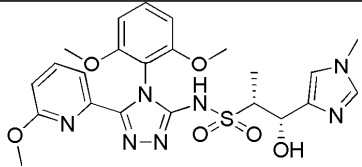
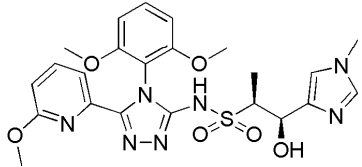
В колбу, содержащую 1-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид 255.1 (603 мг, 1,09 ммоль), добавляли ТФУ (10,9 мл), затем анизол (0,477 мл, 4,37 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи и затем концентрировали в вакууме и перегоняли в виде азеотропа с толуолом для удаления остаточной ТФУ. Полученное таким образом вещество очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-8% смесями MeOH в ДХМ, с получением 1-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида 255.0 (308 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.

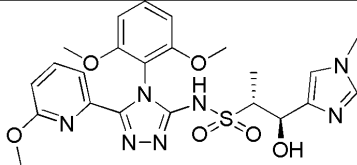
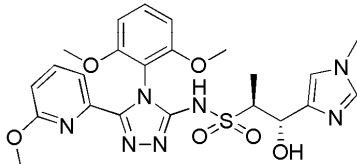
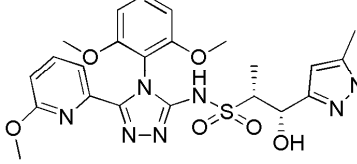
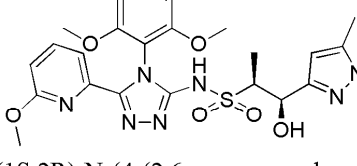
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 336,0 ($M+H$)⁺.

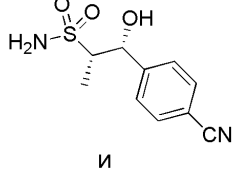
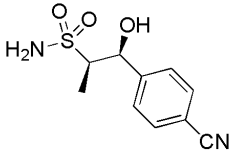
Соединения, приведенные в табл. , синтезировали согласно способу, описанному в примере С, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

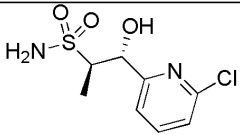
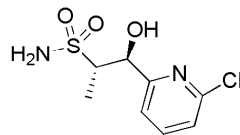
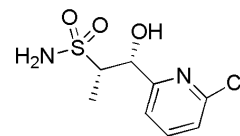
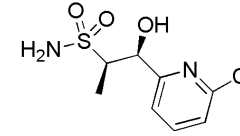
Таблица 13

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
256.0	имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбальдегид и соединение согласно примеру 5.0	 и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,42 (шир.s, 1H), 8,50 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,75-7,84 (m, 2H), 7,59 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (ddd, J=8,9, 6,8, 1,1 Гц, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,78 (dd, J=8,6, 2,9 Гц, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,80 (шир.s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,58-3,64 (m, 3H), 3,50 (qd, J=7,0, 1,1 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,03 (d, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 566,2 (M+H)⁺.
257.0	имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбальдегид, соединение согласно примеру 4.0	 и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)этансульфонамид и (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-

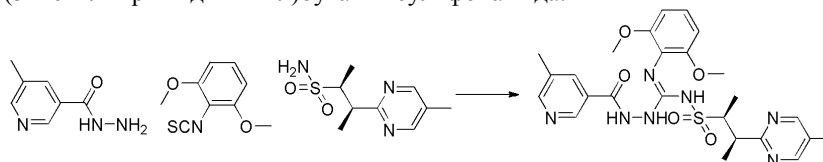
		ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)этансульфонамид ¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,33-8,40 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,40 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,29 (ddd, J=9,0, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 6,89 (td, J=6,8, 1,1 Гц, 1H), 6,70-6,79 (m, 3H), 5,33-5,39 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,64-3,69 (m, 1H), 3,46 (dd, J=14,2, 9,3 Гц, 1H), 3,16 (s, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 552,0 (M+H)⁺.
258.0	1-метил-1Н-имидазол-4-карбальдегид, соединение согласно примеру 5.0	 и  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пропан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,38 (шир.s, 1H), 7,80 (dd, J=8,3, 7,3 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=7,5, 0,6 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,78 (dd, J=8,6, 0,7 Гц, 2H), 5,17 (s, 1H), 4,38 (шир.s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,30 (qd, J=7,0, 1,2 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,03 (d, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 530,2 (M+H)⁺.

259.0	1-метил-1Н-имидазол-4-карбальдегид, соединение согласно примеру 5.0	 и  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,74-7,84 (m, 1H), 7,59 (dd, J=7,5, 0,6 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,99 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,74-6,88 (m, 3H), 4,83 (шир.s, 1H), 4,63 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 0,95 (d, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 530,2 (M+H)⁺.
260.0	1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбальдегид, соединение согласно примеру 5.0	 и  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

		ил)-1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,35 (s, 1H), 7,76-7,85 (m, 1H), 7,58 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,75-6,86 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 5,14-5,22 (m, 1H), 4,44 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 6H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,11 (d, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,1 (M+H)⁺.
261.0	Соединение согласно примеру 12.0, 4-формилбензонитрил. Син- и анти-диастереомеры разделяли путем очистки на системе Isco CombiFlash с использованием колонки Redi с 220 г силикагеля, 0-100% EtOAc/гексаны в качестве элюента, после альдольной реакции.	 и  (1R,2S)-1-(4-цианофенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(4-цианофенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (d, J=8,41 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,22 Гц, 2H), 4,71-4,79 (m, 2H), 3,29-3,36 (m, 1H), 1,31 (d, J=7,04 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 263,0 (M+Na)⁺.

262.0	Соединение согласно примеру 12.0, 6-хлорпиколинальдегид	 и  и  и  (1R,2S)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 251,0 (M+H)⁺.
-------	--	---

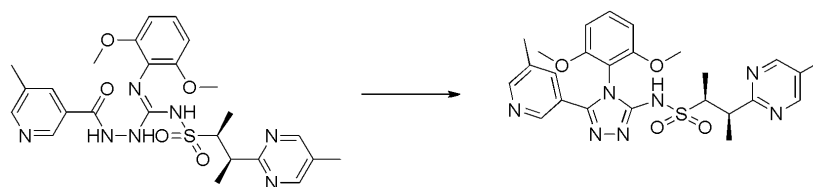
Пример 263.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.



1.0 **10.0** **263.1**
(Z)-N'-(2,6-Диметоксифенил)-2-(5-метилникотиноил)-N-(((2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-ил)сульфонил)гидразинкарбоксимидамид, пример 263.1.

В колбу, содержащую соединение согласно примеру 10.0 (1,10 г, 4,82 ммоль), добавляли ACN (23 мл). Через 3 мин осторожно по частям добавляли соединение согласно примеру 1.0 (981 мг, 5,03 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане до 10°C и затем осторожно по частям добавляли карбонат цезия (2,07 г, 6,34 ммоль). После завершения добавления карбоната цезия оставляли смесь нагреваться до 23°C и отслеживали путем ЖХ-МС. Через 22 ч охлаждали смесь на бане лед-вода. Через 20 мин осторожно по частям добавляли 5-метилникотиногидразид (773 мг, 4,86 ммоль) (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co.) и затем нитрат серебра (1,65 г, 9,73 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до 23°C и отслеживали путем ЖХ-МС. Еще через 30 мин концентрировали смесь при пониженном давлении. Черный остаток разбавляли хлороформом и затем помещали в колонку с силикагелем (0-85% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах). Объединяли фракции, содержащие целевой продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтой пленки, которая отверждалась с образованием (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилникотиноил)-N-(((2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-ил)сульфонил)гидразинкарбоксимидамида 263.1 (2,58 г, 4,76 ммоль, выход 99%) в виде беловатой клейкой пены, который использовали без дополнительной очистки.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z: 542,2 (M+H)⁺.

**263.1****263.0**

(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 263.0.

В колбу, содержащую (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилникотиноил)-N-(((2S,3R)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-ил)сульфонил)гидразинкарбоксимид 263.1 (2,58 г, 4,76 ммоль) в 1,4-диоксане (19 мл), по каплям добавляли метансульфонокислоту (0,93 мл, 14,3 ммоль). После завершения добавления метансульфонокислоты грели смесь на предварительно нагретой плитке-мешалке при 100°C и отслеживали путем ЖХ-МС. Через 7,5 ч охлаждали реакционную смесь до КТ и затем разбавляли 15 мл воды. pH осторожно доводили, добавляя по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, до pH~7. Затем трижды экстрагировали смесь ДХМ. Объединяли органические слои и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (80 г), элюируя с градиентом 0-75% смесями (3:1 EtOAc:EtOH) в гептанах. Объединяли фракции, содержащие целевой продукт, затем концентрировали с получением (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида 263.0 (1,63 г, 3,13 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,36 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,47 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,50 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=3,8, 8,4 Гц, 2H), 3,69-3,64 (m, 7H), 3,64-3,60 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,24 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,10 (d, J=7,1 Гц, 3H).

МС (положительные ионы) m/z: 524,2 (M+H)⁺.

Пример 264.0. Получение (R)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (S)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

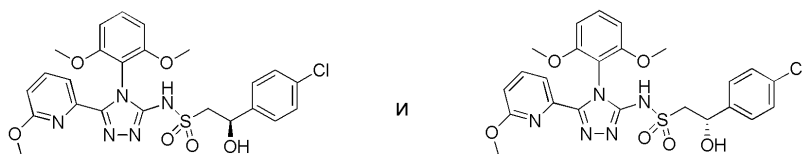
**264.1**

(R)-2-(4-Хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (S)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 264.1.

N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)метансульфонамид (пример 4.0, 210 мг, 0,415 ммоль) перегоняли в виде азеотропа с толуолом и затем растворяли в ТГФ (2 мл). Затем охлаждали раствор до -78°C. В смесь по каплям добавляли раствор бутиллития (2,5 М в гексанах (0,183 мл, 0,46 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) и перемешивали в течение 10 мин при -78°C. По каплям добавляли раствор 4-хлорбензальдегида (0,059 мл, 0,50 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ТГФ (1 мл) и продолжали перемешивать при -78°C в течение 45 мин. Затем оставляли смесь нагреваться до КТ на 1 ч. Реакцию гасили насыщенным NH₄Cl (5 мл), разбавляли смесь водой (10 мл) и ДХМ (10 мл). Разделяли два слоя. Водный слой экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-50% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 264.1 (247 мг, 0,38 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,63-7,67 (m, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,40 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 2H), 6,71 (dd, J=8,02, 0,98 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=8,61, 0,78 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=8,61, 0,78 Гц, 1H), 4,88 (dd, J=9,59, 1,17 Гц, 1H), 4,43-4,57 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,86-2,99 (m, 2H), 1,34-1,44 (m, 2H), 0,11-0,14 (m, 9H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 646,3 (M+H)⁺.

**264.0**

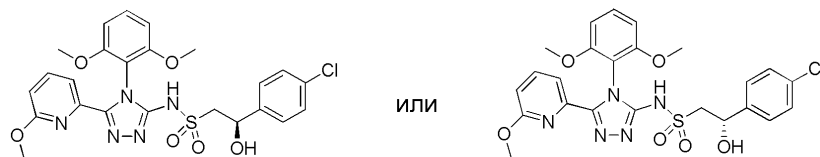
(R)-2-(4-Хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (S)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 264.0.

Смесь 264.1 (243 мг, 0,376 ммоль) и дифтортриметилсиликата трис-(диметиламино)сульфония (311 мг, 1,13 ммоль) (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ДМФ (2 мл) грели при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и 0,1н. HCl (водная) (20 мл). Органический слой дополнительно промывали 0,1н. HCl (водная) (3×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями (3:1 EtOAc:EtOH) в гексанах, с получением титульного соединения 264.0 (186 мг, 0,341 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,43 (шир.s, 1H), 7,81 (dd, J=8,22, 7,43 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,24 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,79-6,85 (m, 3H), 5,38 (шир.s, 1H), 4,93 (dd, J=6,85, 4,11 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 3,11 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 546,1 (M+H)⁺.

Пример 265.0. Получение (R)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (S)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

**265.0**

(R)-2-(4-Хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (S)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 265.0.

Титульное соединение 265.0 представляло собой изомер, элюируемый первым при обработке 264.0 в следующих условиях СФХ: колонка OJ-H (2×25 см), 20% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 70 мл/мин, длина волны = 220 нм, об. пробы: 1 мл, 5 мг/мл раствора 264.0 в MeOH.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,78 (t, J=7,92 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=7,34, 0,49 Гц, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,27-7,32 (m, 2H), 6,75-6,84 (m, 3H), 5,45 (шир.s, 1H), 4,94 (dd, J=7,73, 4,01 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,15-3,29 (m, 2H), 3,09 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 546,0 (M+H)⁺.

Пример 266.0. Получение (R)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (S)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

**266.0**

(R)-2-(4-Хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (S)-2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 266.0.

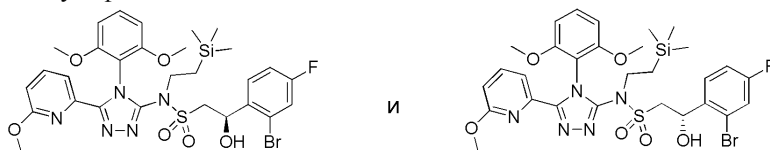
Соединение согласно примеру 266.0 представляет собой энантиомер 265.0. Соединение 266.0 представляло собой изомер, элюируемый вторым при обработке 264.0 в условиях СФХ, описанных в примере 265.0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,76 (t, J=7,83 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=7,43, 0,39 Гц, 1H), 7,33-7,40 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 2H), 6,74-6,81 (m, 3H), 5,49 (шир.s, 1H), 4,94 (dd, J=7,73, 4,01 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63

(s, 3H), 3,16-3,28 (m, 2H), 3,09 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 546,2 (M+H)⁺.

Пример 267.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

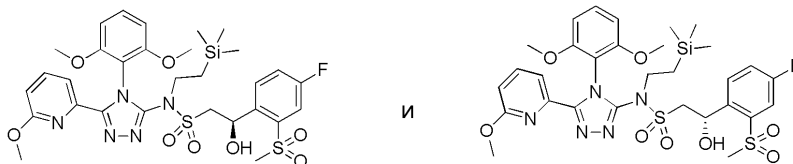


267.1

(R)-2-(2-Бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (R)-2-(2-бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 267.1.

Титульное соединение получали из соединения согласно примеру 4.0 (1,52 г, 3,01 ммоль) и 2-бром-4-фторбензальдегида (коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc.) (0,732 г, 3,61 ммоль) при помощи способа, описанного в примере 264.0, получали титульное соединение 267.1 (1,77 г, 2,50 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

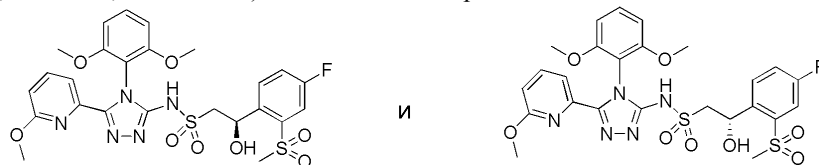
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 708,0 (M+H)⁺.



267.2

(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 267.2.

Смесь метансульфината натрия (508 мг, 4,23 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), йодида меди(I) (81 мг, 0,42 ммоль, коммерчески доступен в Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA, USA) и N,N'-диметилэтилендиамина (91 мкл, 0,85 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ДМКО (8,5 мл) продували азотом в течение 2 мин. В смесь добавляли 2-(2-бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид (267.1, 600 мг, 0,85 ммоль) и через смесь еще 1 мин продували N₂. Затем грели смесь при 110°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли насыщенным NH₄Cl (водный) (80 мл) и EtOAc (80 мл). Разделяли два слоя. Органический слой промывали насыщенным NH₄Cl (3×80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (24 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 267.2 (380 мг, 0,54 ммоль, выход 63%) в виде белого твердого вещества, ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 708,2 (M+H)⁺; и побочного продукта N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамида (пример 267.3) (118 мг, 0,19 ммоль, выход 22%) в виде белого твердого вещества.



267.0

(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 267.0.

Титульное соединение получали из 267.2 (150 мг, 0,212 ммоль) при помощи способа, описанного в примере 264.0, получали титульное соединение согласно примеру 267.0 (45 мг, 0,074 ммоль, выход 35%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,45 (шир.s, 1H), 7,85 (dd, $J=8,41$, 5,28 Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=8,41$, 7,43 Гц, 1H), 7,56-7,63 (m, 3H), 7,41 (t, $J=8,41$ Гц, 1H), 6,76-6,85 (m, 3H), 5,82-5,88 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 608,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 268.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



268.0

(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 268.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым в следующих условиях СФХ: система СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка AS, 24 г/мин EtOH (чистый)+56 г/мин CO_2 , 30% соразтворителя, 80 г/мин. Температура = 23°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 293 нм. Вводили 0,35 мл раствора, полученного при растворении 40 мг образца 267.0 в 10 мл MeOH, $c=4,0$ мг/мл, 1,4 мг на пробу. Цикл = 8 мин, время анализа = 14 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,41 (шир.s, 1H), 7,85 (dd, $J=8,41$, 5,48 Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=8,31$, 7,53 Гц, 1H), 7,55-7,63 (m, 3H), 7,40 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,75-6,85 (m, 3H), 5,82-5,88 (m, 1H), 5,50 (шир.s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,34-3,46 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 608,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 269.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



269.0

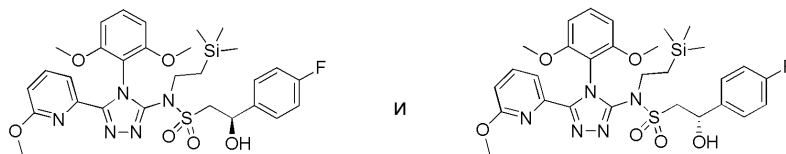
(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 269.0.

Соединение согласно примеру 269.0 представляет собой энантиомер соединения согласно примеру 268.0. Соединение согласно примеру 269.0 представляло собой изомер, элюируемый вторым при обработке 267.0 в условиях СФХ, описанных в примере 268.0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,45 (шир.s, 1H), 7,85 (dd, $J=8,51$, 5,38 Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=8,31$, 7,53 Гц, 1H), 7,55-7,63 (m, 3H), 7,40 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,75-6,85 (m, 3H), 5,82-5,88 (m, 1H), 5,50 (шир.s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,34-3,46 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 608,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 270.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

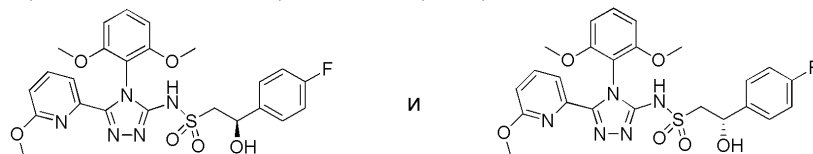


270.1

(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)-этансульфонамид, пример 270.1.

Титульное соединение получали в качестве побочного продукта синтеза согласно примеру 267.2.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 630,2 ($M+H$)⁺.



270.0

(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 270.0.

Титульное соединение получали из 270.1 (113 мг, 0,179 ммоль) и дифтортриметилсилката трис-(диметиламино)-сульфония (148 мг, 0,538 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) при помощи способа, описанного в примере 264.0. Получали титульное соединение 270.0 (64 мг, 0,12 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,43 (шир.s, 1H), 7,81 (dd, J=8,22, 7,43 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,43 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,78 Гц, 1H), 7,30 (t, J=6,14 Гц, 2H), 7,12 (t, J=8,38 Гц, 2H), 6,79-6,85 (m, 3H), 5,31 (шир.s, 1H), 4,94 (шир.s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 1H), 3,11 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 530,2 ($M+H$)⁺.

Пример 271.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



271.0

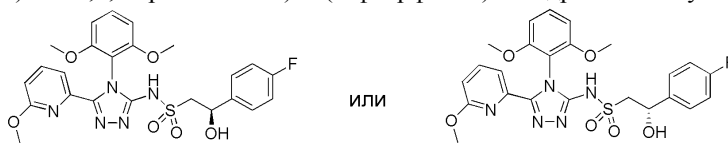
(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 271.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым в следующих условиях СФХ: СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка AD, 40 г/мин EtOH (чистый)+40 г/мин CO₂, 50% соразтворителя, 80 г/мин. Температура = 22°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 295 нм. Вводили 1,0 мл раствора, полученного при растворении 63 мг образца соединения согласно примеру 270.0 в 10 мл MeOH, с=6,3 мг/мл, 6,3 мг на пробу. Цикл = 8,2 мин, время анализа = 14 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,43 (шир.s, 1H), 7,80 (dd, J=8,22, 7,43 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,43 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,41 Гц, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 6,78-6,85 (m, 3H), 5,32 (шир.s, 1H), 4,94 (dd, J=7,63, 3,91 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,16 (dd, J=13,89, 3,52 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 530,2 ($M+H$)⁺.

Пример 272.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



272.0

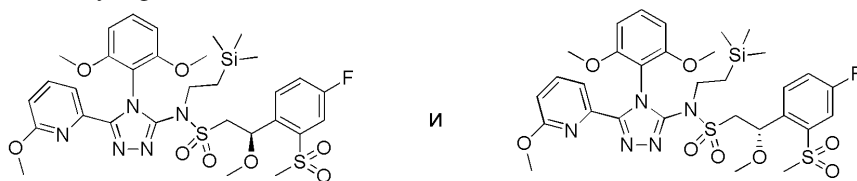
(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 272.0.

Соединение согласно примеру 272.0 представляет собой энантиомер соединения согласно примеру 271.0. Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым при обработке 270.0 в условиях СФХ, описанных в примере 271.0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,43 (шир.s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,22$, 7,43 Гц, 1H), 7,58 (d, $J=7,04$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 2H), 6,78-6,86 (m, 3H), 5,31 (шир.s, 1H), 4,94 (dd, $J=6,85$, 3,72 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,28 (m, $J=6,46$ Гц, 1H), 3,16 (dd, $J=14,28$, 4,11 Гц, 1H), 3,11 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 530,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 273.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамида и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамида.

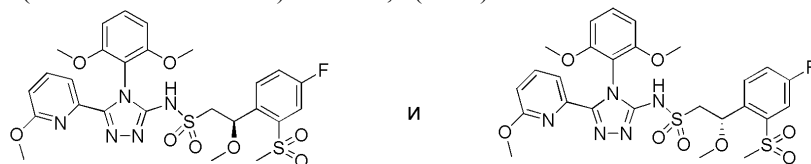


273.1

(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 273.1.

В раствор N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамида 267.2 (224 мг, 0,32 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле (15,2 мг, 0,38 ммоль)) (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Смесь нагревали до КТ в течение 15 мин. По каплям вводили раствор йодметана (стабилизированный, 0,026 мл, 0,41 ммоль, коммерчески доступен в Acros Organics, NJ, USA) в ДМФ (0,50 мл). Через 30 мин гасили реакцию путем добавления водного насыщенного NH_4Cl (25 мл) и затем экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический слой промывали соевым раствором (3×25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-50% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 273.1 (166 мг, 0,23 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 722,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



273.0

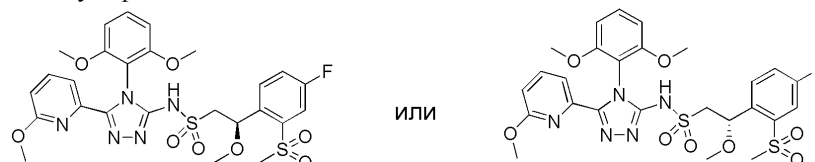
(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 273.0.

Титульное соединение получали из 273.1 (162 мг, 0,22 ммоль) и дифтортриметилсилката(IV) трис-(диметиламино)сульфония (185 мг, 0,67 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) при помощи способа, описанного в примере 264.0. Получали титульное соединение 273.0 (133 мг, 0,21 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,57 (d, $J=7,24$ Гц, 1H), 7,41 (t, $J=8,41$ Гц, 1H), 6,78-6,84 (m, 3H), 5,52 (dd, $J=7,34, 4,79$ Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,48 (dd, $J=14,48, 7,63$ Гц, 1H), 3,36 (dd, $J=14,38, 4,79$ Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 622,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 274.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамида или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамида.



274.0

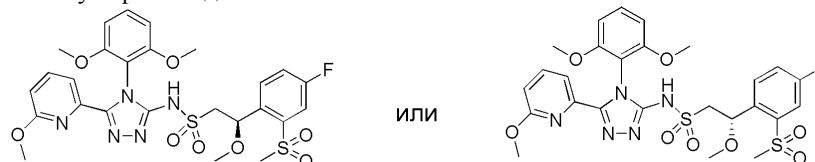
(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 274.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым в следующих условиях СФХ: колонка IA (2×15 см), 30% MeOH/CO_2 , 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, длина волны = 220 нм. Об. пробы: 1,0 мл 4 мг/мл раствора 273.0 в 1:1 ДХМ:MeOH на пробу.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H), 7,75-7,83 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,57 (dd, $J=7,43, 0,78$ Гц, 1H), 7,41 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,78-6,84 (m, 3H), 5,52 (dd, $J=7,43, 4,70$ Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,48 (dd, $J=14,48, 7,43$ Гц, 1H), 3,36 (dd, $J=14,57, 4,79$ Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 622,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 275.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамида или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамида.



275.0

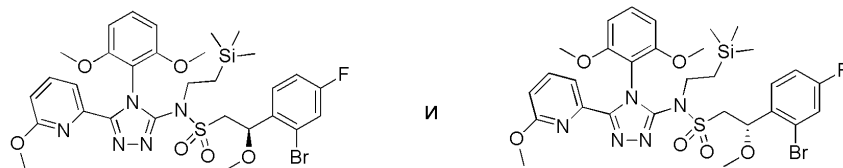
(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 275.0.

Соединение согласно примеру 275.0 представляет собой энантиомер 274.0. Указанное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки IA в условиях, описанных в примере 274.0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,57 (dd, $J=7,43, 0,78$ Гц, 1H), 7,41 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,77-6,84 (m, 3H), 5,52 (dd, $J=7,43, 4,70$ Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,48 (dd, $J=14,48, 7,43$ Гц, 1H), 3,36 (dd, $J=14,57, 4,79$ Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 622,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 276.0. (R)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид и (S)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид.

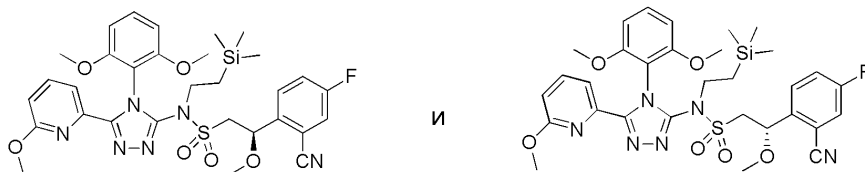


276.1

(R)-2-(2-Бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (S)-2-(2-бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 276.1.

В раствор 2-(2-бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамида 267.1 (881 мг, 1,24 ммоль) в ДМФ (6 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле (59,7 мг, 1,49 ммоль), коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Смесь нагревали до КТ в течение 15 мин. В полученную смесь по каплям добавляли йодметан (стабилизированный (0,100 мл, 1,62 ммоль), коммерчески доступный в Acros Organics, NJ, USA) в ДМФ (1,5 мл). Через 50 мин гасили реакцию насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл), разбавляли смесь EtOAc (50 мл). Разделяли слои. Органический слой промывали соевым раствором (3×50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-50% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 276.1 (875 мг, 1,21 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 722,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

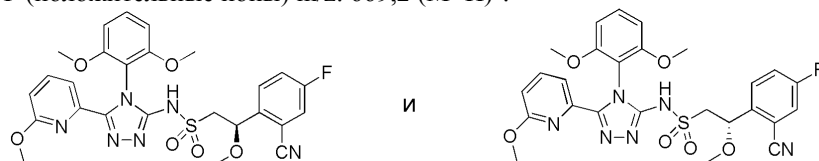


276.2

(R)-2-(2-Циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (S)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 276.2.

В пробирку для микроволнового реактора помещали 2-(2-бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид 276.1 (199 мг, 0,28 ммоль), цианид цинка (53,3 мг, 0,45 ммоль, коммерчески доступен в Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company, Ward Hill, MA, USA) и ДМФ (3 мл) и затем через смесь продували N_2 в течение 3 мин. В смесь добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (63,6 мг, 0,055 ммоль, коммерчески доступен в Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA, USA) и снова дегазировали смесь азотом. Реакционную смесь грели при 120°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и EtOAc (30 мл). Разделяли слои. Органический слой промывали соевым раствором (3×30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-70% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 276.2 (141 мг, 0,211 ммоль, выход 77%) в виде бесцветной пленки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 669,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



276.0

(R)-2-(2-Циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид и (S)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 276.0.

Титульное соединение получали из 276.2 (137 мг, 0,205 ммоль) и дифтортриметилсилката(IV) трис-(диметиламино)сульфония (169 мг, 0,615 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) при помощи способа, описанного в примере 264.0. Получали титульное соединение 267.0 (90 мг, 0,16 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,38 (s, 1H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 3H), 7,41 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=8,31$, 0,68 Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,41$ Гц, 2H), 4,85 (dd, $J=7,04$, 5,48 Гц, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,52 (dd, $J=14,28$, 7,24 Гц, 1H), 3,34 (dd, $J=14,28$, 5,28 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 569,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 277.0. Получение (R)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида или (S)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида.



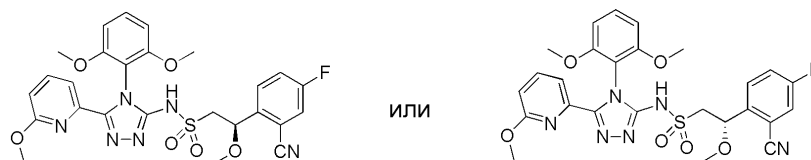
277.0

(R)-2-(2-Циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид или (S)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 277.0.

Титульное соединение 277.0 представляло собой изомер, элюируемый первым в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка C_{18} , 40 г/мин MeOH (чистый)+40 г/мин CO_2 , 50% сорастворителя 80 г/мин. Температура = 26°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 297 нм. Вводили 0,6 мл раствора, полученного при растворении 77 мг образца 276.0 в 14 мл MeOH : ДХМ, 8:6, $c=5,5$ мг/мл, 3,3 мг на пробу. Цикл 6,2 мин, время анализа = 15 мин.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 569,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 278.0. Получение (R)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида или (S)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида.



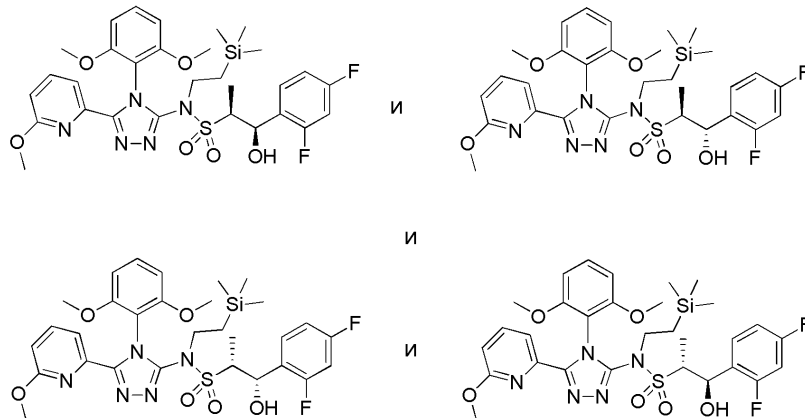
278.0

(R)-2-(2-Циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид или (S)-2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 278.0.

Соединение согласно примеру 278.0 представляет собой энантиомер соединения согласно примеру 277.0. Соединение согласно примеру 278.0 представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки C_{18} в условиях, описанных в примере 277.0.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 569,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 279.0. Получение (1R,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.

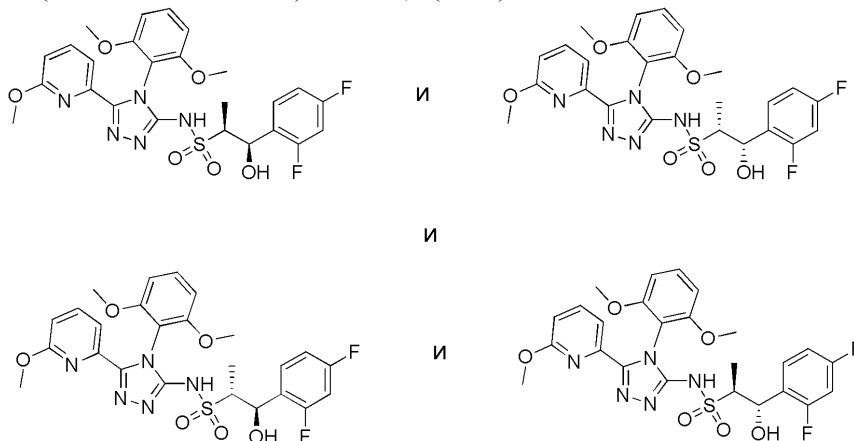


279.1

(1R,2S)-1-(2,4-Дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 279.1.

N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид (пример 5.0) (311 мг, 0,598 ммоль) перегоняли в виде азеотропа с толуолом и затем растворяли в ТГФ (3 мл). Раствор охлаждали до -78°C . В смесь по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в гексанах (0,24 мл, 0,60 ммоль), коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), после чего перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 10 мин. Затем по каплям вводили раствор 2,4-дифторбензальдегида (102 мг, 0,718 ммоль, коммерчески доступен в Fluka Chemie GmbH, Buchs, Switzerland) в ТГФ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин и затем нагревали до КТ в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным NH_4Cl (водный) и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно упакованной колонке с силикагелем Redi-Sep (24 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 279.1 (266 мг, 0,402 ммоль, выход 67%) в виде бесцветного густого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 662,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

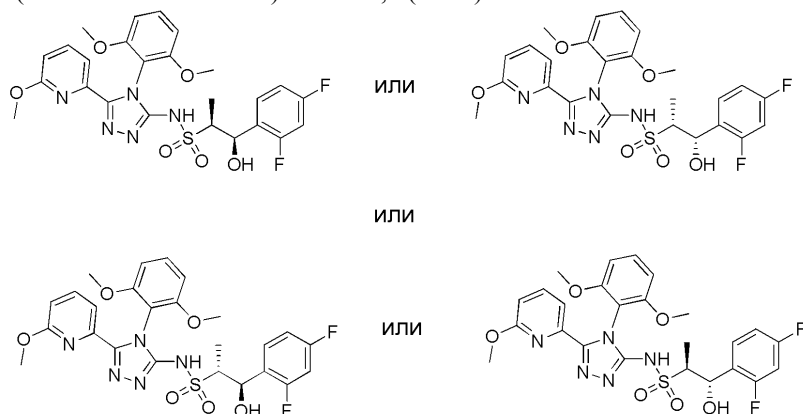


279.2

(1R,2S)-1-(2,4-Дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 279.2.

Смесь 279.1 (263 мг, 0,397 ммоль) и дифтортриметилсилката (IV) трис-(диметиламино)сульфония (438 мг, 1,59 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ДМФ (3 мл) грели при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали 0,1н. HCl (30 мл), затем соевым раствором (3×30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-50% смесями EtOAc в ДХМ, с получением титульного соединения 279.2 (102 мг, 0,18 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 562,1 (M+H)⁺.



279.0

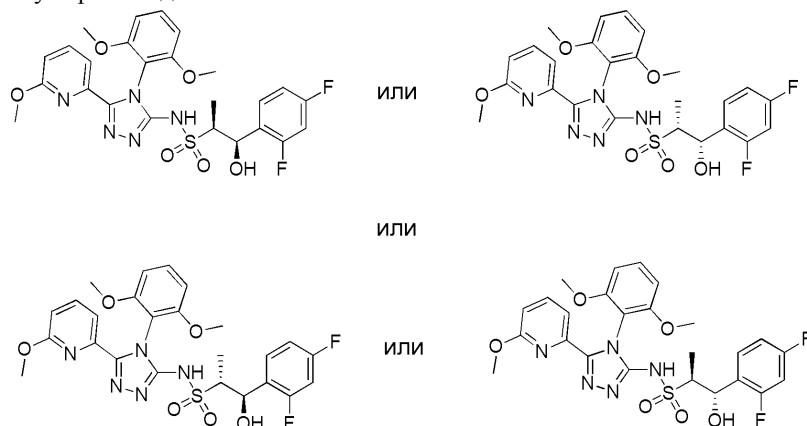
(1R,2S)-1-(2,4-Дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 279.0.

Соединение согласно примеру 279.0 представляло собой энантиомер, элюируемый первым из колонки AD-H в следующих условиях: проводили СФХ на Thar 80, колонка 250×30 мм AD-H, 32 г/мин EtOH (чистый)+48 г/мин CO₂, 40% соразтворителя, 80 г/мин. Давление на выходе = 100 бар (10 МПа); температура = 21°C; длина волны = 215 нм. Вводили 0,5 мл раствора 279.2 в 1:1 MeOH/ДХМ (с=12,5 мг/мл, для растворения образца использовали каплю аммиака), 6,2 мг на пробу, цикл 18 мин, время анализа = 22 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,36 (шир.s, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,58 (d, J=7,04 Гц, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,40 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,17 (ddd, J=10,96, 9,10, 2,45 Гц, 1H), 7,07 (td, J=8,51, 2,35 Гц, 1H), 6,76-6,84 (m, 3H), 5,43 (s, 1H), 5,14 (шир.s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,04 (q, J=6,91 Гц, 1H), 1,05 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 562,1 (M+H)⁺.

Пример 280. Получение (1R,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



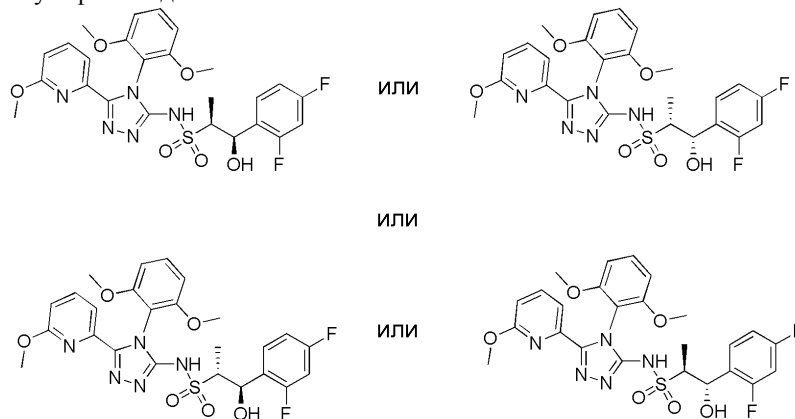
280.0

(1R,2S)-1-(2,4-Дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 280.0.

Соединение согласно примеру 280.0 представляет собой энантиомер 279.0. Соединение согласно примеру 280.0 представляло собой диастереомер, элюируемый четвертым из колонки AD-H в условиях, описанных в примере 279.0.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 562,1 ($M+H$)⁺.

Пример 281.0. Получение (1R,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



281.0

(1R,2S)-1-(2,4-Дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид.

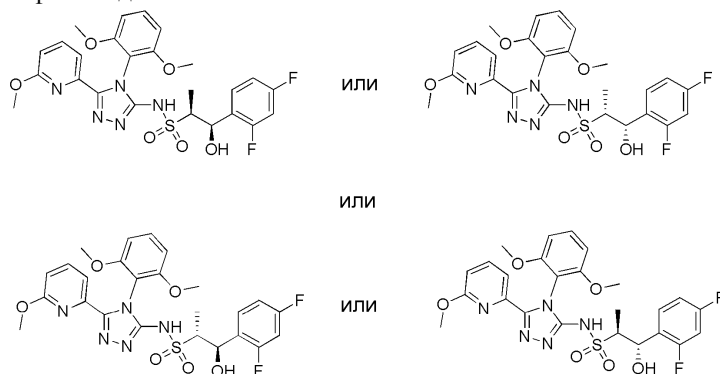
диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 281.0.

Соединение согласно примеру 281.0 представляло собой диастереомер, элюируемый вторым из колонки AD-Н в условиях, описанных в примере 279.0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,47 (шир.s, 1H), 7,80 (t, $J=7,87$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=7,25$ Гц, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,40 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,06 (td, $J=8,56, 2,25$ Гц, 1H), 6,76-6,84 (m, 3H), 5,27 (шир.s, 1H), 5,04 (d, $J=7,63$ Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,27 (q, $J=7,00$ Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 0,91 (d, $J=6,85$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 562,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 282.0. Получение (1R,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



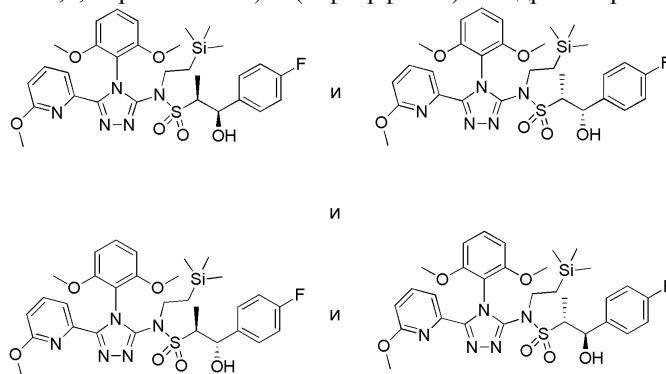
282.0

(1R,2S)-1-(2,4-Дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 282.0.

Соединение согласно примеру 282.0 представляет собой энантиомер 281.0. Соединение согласно примеру 282.0 представляло собой диастереомер, элюируемый третьим из колонки AD-Н в условиях, описанных в примере 279.0.

ЖХМС-ИЭР (пол), m/z : 562,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 283.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.

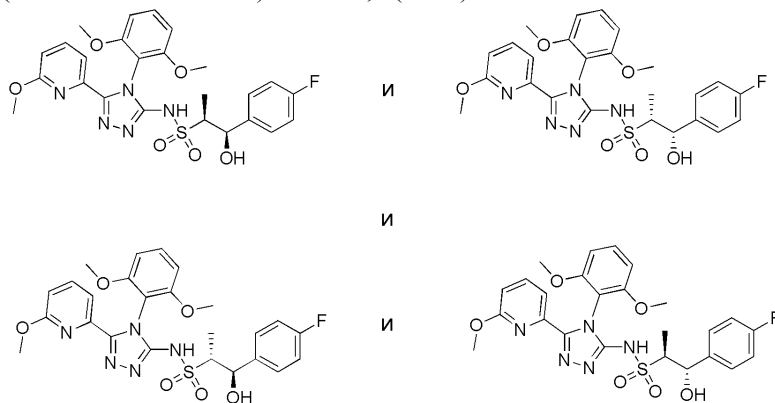


283.1

(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, пример 283.1.

Титульное соединение получали из соединения согласно примеру 5.0 (401 мг, 0,77 ммоль) и 4-фторбензальдегида (115 мг, 0,93 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) при помощи способа, описанного в примере С. Титульное соединение 283.1 (451 мг, 0,701 ммоль, выход 91%) получали в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 644,3 ($M+H$)⁺.



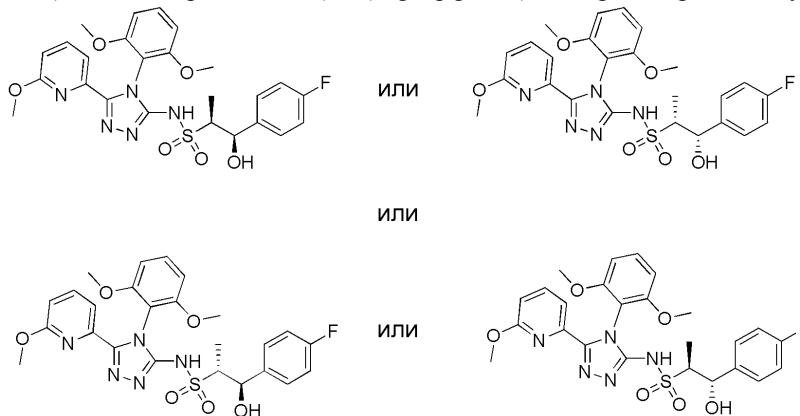
283.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 283.0.

Титульное соединение получали из 283.1 (445 мг, 0,69 ммоль) при помощи способа, описанного в примере 279.2. Получали титульное соединение 283.0 (236 мг, 0,43 ммоль, выход 63%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 544,2 ($M+H$)⁺.

Пример 284.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



284.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 284.0.

Смесь четырех изомеров (пример 283.0) очищали при помощи хирального разделения путем СФХ в три стадии, получали четыре чистых энантиомера.

Стадия 1. Отделение 284.0 (изомер, элюируемый первым из колонки OD-H в способе аналитической хиральной ВЭЖХ) и 285.0 (изомер, элюируемый вторым из колонки OD-H в способе аналитической хиральной ВЭЖХ) от 286.0 (изомер, элюируемый третьим из колонки OD-H в способе аналитической хиральной ВЭЖХ) и 287.0 (изомер, элюируемый четвертым из колонки OD-H в способе аналитической хиральной ВЭЖХ) при помощи способа препаративного разделения: колонка OD-H (2×25 см - 3×15 см), 15% EtOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 65 мл/мин, 220 нм. Объем пробы 0,75 мл, 4 мг/мл 1:4 ДХМ/MeOH.

Стадия 2. Отделение соединения согласно примеру 286.0 от соединения согласно примеру 287.0 при помощи способа препаративного разделения: колонка IC (2×15 см), 20% EtOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 65 мл/мин, 220 нм.

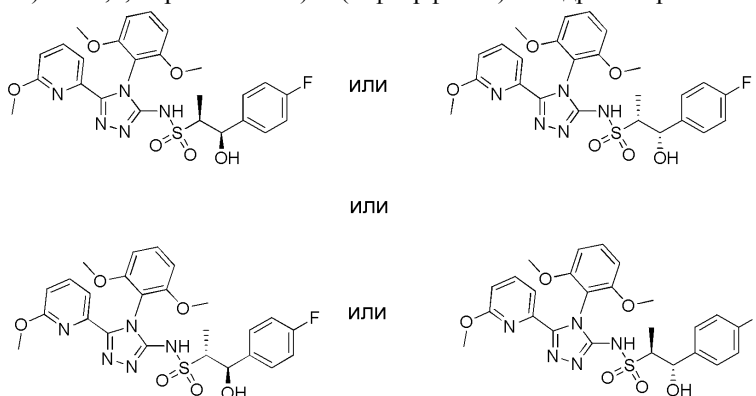
Стадия 3. Повторная обработка соединения согласно примеру 285.0 при помощи способа препаративного разделения: колонка AD-H (2×15 см), 35% EtOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 65 мл/мин.

Соединение согласно примеру 284.0 представляло собой энантиомер, элюируемый первым из колонки OD-H (стадия 1), что описано выше.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 7,81 (dd, J=8,22, 7,43 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=7,43, 0,39 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,51 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=6,54 Гц, 2H), 7,14 (t, J=8,35 Гц, 2H), 6,83 (d, J=8,41 Гц, 1H), 6,80 (d, J=8,41 Гц, 2H), 5,24 (шир.s, 1H), 4,90 (d, J=3,52 Гц, 1H), 3,65-3,68 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,02 (qd, J=6,91, 1,56 Гц, 1H), 1,02 (d, J=7,04 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 544,1 (M+H)⁺.

Пример 285.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



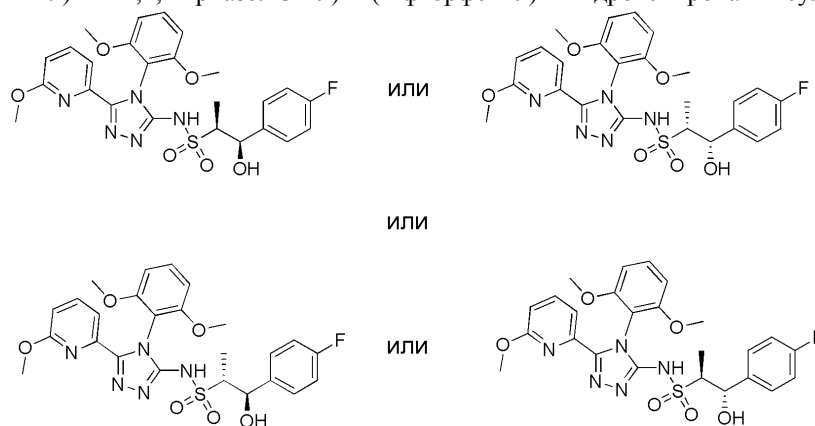
285.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 285.0.

Соединение согласно примеру 285.0 представляет собой энантиомер, элюируемый вторым из колонки OD-H (стадия 1), который затем очищали на колонке AD-H (стадия 3), как описано выше в примере 284.0.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 544,1 (M+H)⁺.

Пример 286.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



286.0

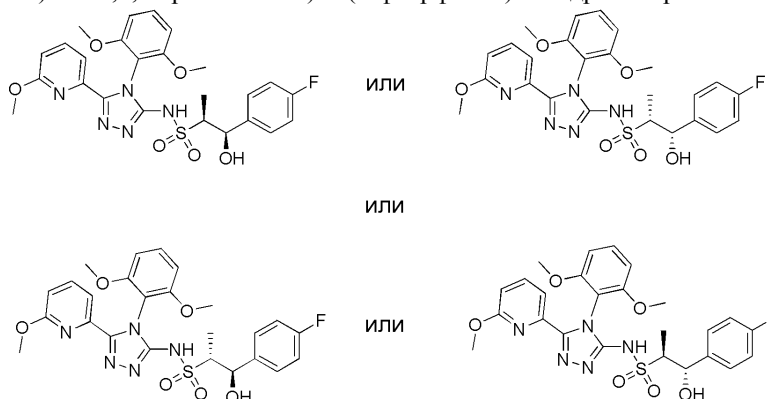
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 286.0.

Соединение согласно примеру 286.0 представляло собой энантиомер, элюируемый первым из колонки IC (стадия 2), что описано выше в примере 284.0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 13,45 (s, 1H), 7,76-7,85 (m, 1H), 7,59 (d, $J=7,17$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=8,25$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J=8,61, 5,67$ Гц, 2H), 7,09 (t, $J=8,22$ Гц, 2H), 6,80-6,85 (m, 2H), 6,79 (d, $J=2,93$ Гц, 1H), 5,30 (шир.s, 1H), 4,88 (dd, $J=6,06, 1,96$ Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 0,87 (d, $J=7,04$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 544,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 287.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



287.0

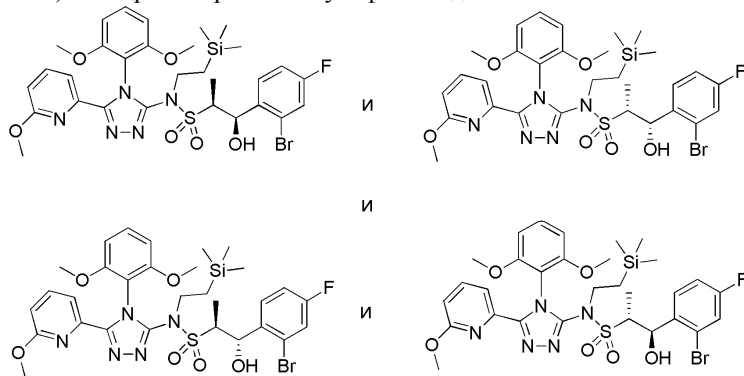
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-

1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 287.0.

Соединение согласно примеру 287.0 представляет собой энантиомер 286.0. Соединение согласно примеру 287.0 представляло собой энантиомер, элюируемый вторым из колонки IC (стадия 2), что описано выше в примере 284.0.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 544,2 ($M+H$)⁺.

Пример 288.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.

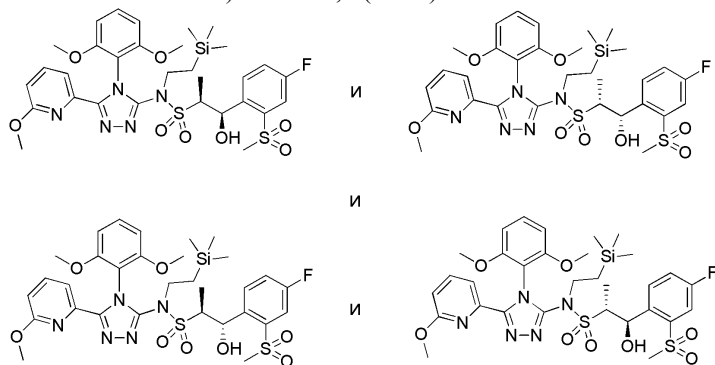


288.1

(1R,2R)-1-(2-Бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, пример 288.1.

Титульное соединение получали из соединения согласно примеру 5.0 (1,01 г, 1,94 ммоль) и 2-бром-4-фторбензальдегида (0,473 г, 2,33 ммоль, коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC, USA) при помощи способа, описанного в примере С. Получали титульное соединение 288.1 (1,29 г, 1,79 ммоль, выход 92%) в виде белой пены.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 722,2 ($M+H$)⁺.

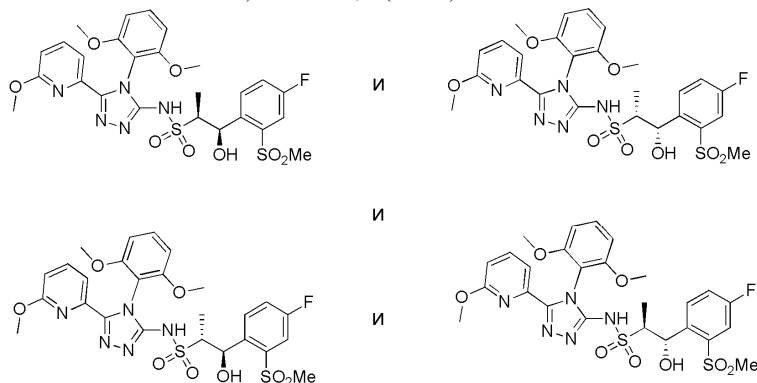


288.2

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, пример 288.2.

Смесь метансульфината натрия (332 мг, 2,77 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), йодида меди(I) (52,7 мг, 0,28 ммоль, коммерчески доступен в Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA USA) и N,N'-диметилэтилендиамина (59,6 мкл, 0,55 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ДМКО (5,5 мл) продували N₂ в течение 2 мин. В смесь добавляли 1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид 288.1 (400 мг, 0,55 ммоль) и еще 1 мин через смесь продували азот. Затем грели смесь при 110°C в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным NH₄Cl (35 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (35 мл). Органический экстракт промывали насыщенным NH₄Cl (3×30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с 24 г силикагеля, элюирование с градиентом 0-50% смесями EtOAc/гексаны приводило к получению титульного соединения 288.2 (233 мг, 0,323 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 722,2 (M+H)⁺.



288.0

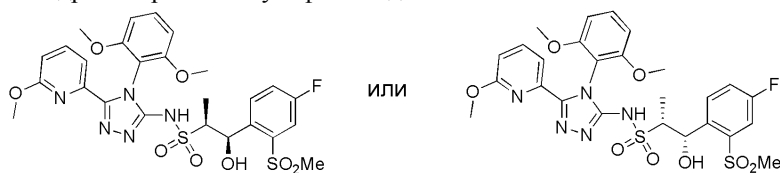
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 288.0.

Титульное соединение получали из соединения согласно примеру 288.2 (257 мг, 0,36 ммоль) при помощи способа, описанного в примере 279.2. Получали титульное соединение 288.0 (160 мг, 0,26 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 622,1 (M+H)⁺.

Смесь четырех диастереомеров 288.0 очищали при помощи хирального разделения путем СФХ. Получали два чистых основных диастереомера, тем не менее, два неосновных диастереомера были случайно утрачены во время хирального разделения.

Пример 289.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



289.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 289.0.

Титульное соединение 289.0 представляло собой основной изомер, элюируемый первым в следующих условиях СФХ: IC (10 мкм, 21 мм × 25 см, S/N=2271), использовали смесь 45% органического модификатора: 55% диоксида углерода. Органический модификатор: MeOH с 20 mM аммиака. F=60 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=186 бар (18,6 МПа), 220 нм. Об. пробы 1,2 мл, c=1,8 мг/мл 288.0 в MeOH/ДХМ (4:6). Соединение дополнительно очищали вторым элюентом на колонке

OZ-H (10 мкм, 21 мм × 25 см, S/N=1051), использовали смесь 45% органического модификатора: 55% диоксида углерода. Органический модификатор: MeOH с 20 mM аммиака. F=60 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=206 бар (20,6 МПа), 220 нм. Об. пробы 1,2 мл, c=6,0 мг/мл в MeOH.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,22 (шир.s, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,63 (dd, J=8,80, 2,74 Гц, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,41 (t, J=8,17 Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,02 Гц, 2H), 6,78 (d, J=8,61 Гц, 1H), 5,86 (шир.s, 1H), 5,25 (шир.s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,85 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 622,1 (M+H)⁺.

Пример 290.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



290.0

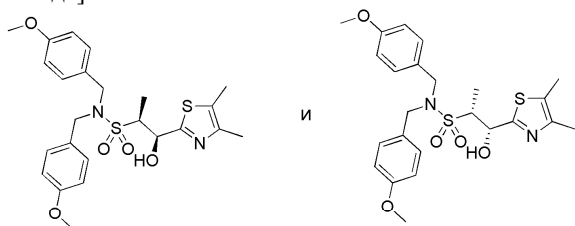
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 290.0.

Соединение согласно пример 290.0 представляет собой энантиомер соединения согласно примеру 289.0. Соединение согласно примеру 290.0 представляло собой основной изомер, элюируемый вторым в следующих условиях СФХ: IC (10 мкм, 21 мм × 25 см, S/N=2271), использовали смесь 45% органического модификатора: 55% диоксида углерода. Органический модификатор: MeOH с 20 mM аммиака. F=60 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=186 бар (18,6 МПа), 220 нм. Об. пробы 1,2 мл, c=1,8 мг/мл в MeOH/ДХМ (4:6).

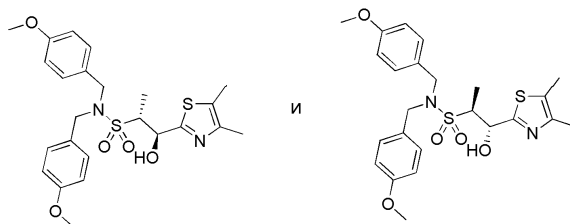
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,22 (шир.s, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,63 (dd, J=8,90, 2,84 Гц, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,41 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,80 (d, J=8,22 Гц, 2H), 6,78 (d, J=8,61 Гц, 1H), 5,87 (шир.s, 1H), 5,25 (шир.s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,85 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 622,1 (M+H)⁺.

Пример 291.0. Получение [(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида] или [(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида].



или

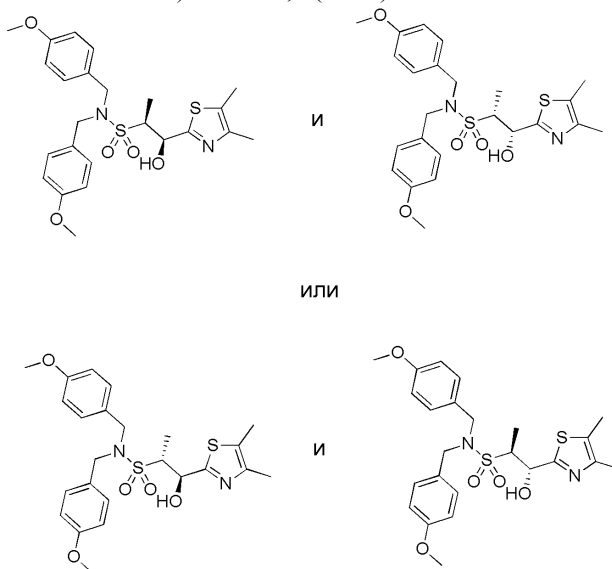


291.1

[(1S,2S)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид] или [(1S,2R)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид], пример 291.1.

В раствор N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамида (4,70 г, 13,5 ммоль) (пример 12.0) в ТГФ (75 мл) в 500 мл круглодонной колбе при -78°C по каплям вводили н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах (5,92 мл, 14,79 ммоль)) (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при -78°C . В смесь добавляли раствор 4,5-диметилтиазол-2-карбальдегида (1,90 г, 13,5 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ТГФ (25 мл), который вводили по каплям при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем гасили реакцию насыщенным водным NH_4Cl (150 мл) и разбавляли смесь EtOAc (200 мл) и водой (50 мл). Разделяли два слоя. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-оранжевого маслянистого вещества. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (220 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 291.1 (3,33 г, 6,79 ммоль, выход 51%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 490,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

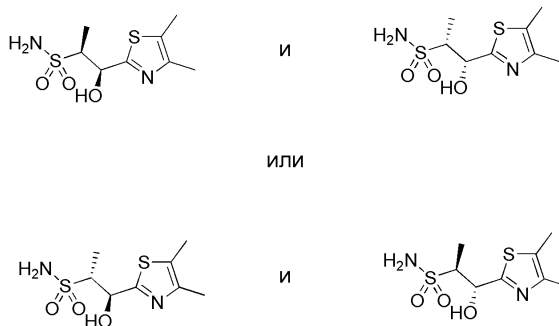


291.2

[(1S,2S)-1-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид] или [(1S,2R)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид], пример 291.2.

Соединение согласно примеру 291.2 (диастереомер 291.1) дополнительно элюировали с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах с получением титульного соединения (1,61 г, 3,28 ммоль, выход 24%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 490,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



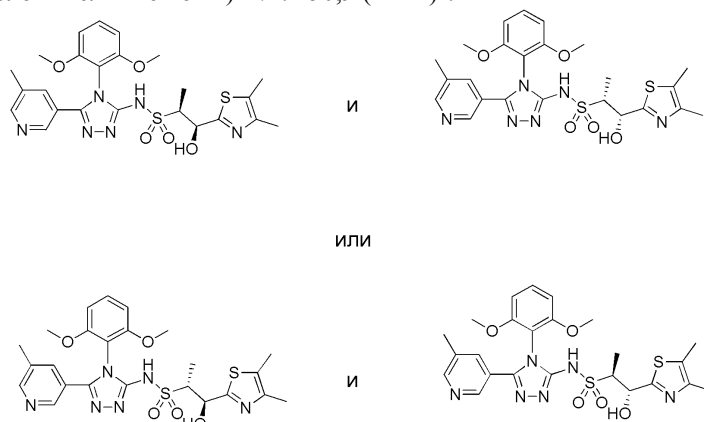
291.3

[(1S,2S)-1-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид] или [(1S,2R)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид], пример 291.3.

В раствор 1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида, пример 291.1 (675 мг, 1,38 ммоль), в ДХМ (5 мл) добавляли безводный анизол (0,598 мл, 5,50 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), затем по каплям добавляли ТФУ (для секвенирования белков, 5,11 мл, 68,8 ммоль, коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Затем перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 25 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 36°C. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-40% смесями EtOAc:EtOH (3:1) в ДХМ, с получением оранжевого маслянистого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром (2 мл) с получением титупного соединения 291.3 (318 мг, 1,27 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 6,73 (s, 2H), 6,35 (d, J=5,50 Гц, 1H), 5,38 (d, J=3,30 Гц, 1H), 3,51 (qd, J=6,70, 1,34 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,22 (m, 3H), 1,13 (d, J=6,97 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 250,9 (M+H)⁺.



291.0

[(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид] или [(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид], пример 291.0.

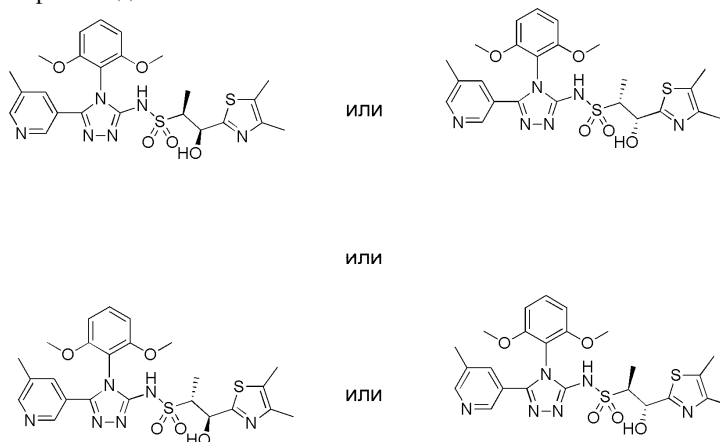
Суспензию 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридина (270 мг, 0,72 ммоль) (пример 2.0), 1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида (120 мг, 0,48 ммоль) 291.3, карбоната цезия (469,2 мг, 1,44 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) и йодида меди (i) (110 мг, 0,58 ммоль, коммерчески доступен в Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA, USA) в ACN (2,40 мл) дегазировали в токе N₂. Затем в смесь добавляли транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (181 мкл, 1,15 ммоль) (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Смесь нагревали до 80°C в предварительно нагретом блоке нагревания в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным NH₄Cl (водный) (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Затем разбавляли реакционную смесь водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3×15 мл).

Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-100% смеси $\text{EtOAc}:\text{EtOH}$ (3:1) в гексанах, с получением обогащенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (2 мл) с получением титкульного соединения 291.0 (73 мг, 0,13 ммоль, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 13,49 (шир.s, 1H), 8,48 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,35 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,41-3,47 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,06 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 545,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 292.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



292.0

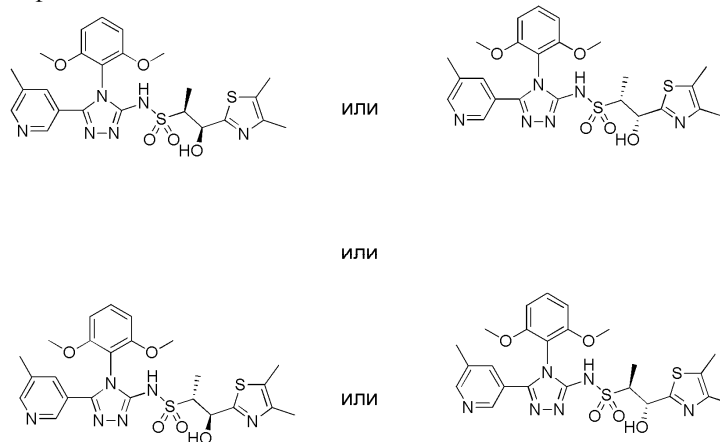
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 292.0.

При очистке 291.0 получали титкульное соединение 292.0, которое представляло собой изомер, элюируемый первым в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 80, 250×21 мм колонка IA, 24,0 мл/мин MeOH (чистый)+51,0 г/мин CO_2 , 32% соразтворителя, 75 г/мин. Температура = 35°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 260 нм. Вводили 0,35 мл раствора образца (65 мг 291.0 в 10,0 мл MeOH); $c=6,5$ мг/мл. 2,28 мг на пробу. Цикл = 4,5 мин, время анализа 6,0 мин.

^1H ЯМР (MeOH) δ : 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,80 (dd, $J=8,4, 6,1$ Гц, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (qd, $J=7,0, 1,2$ Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,19 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 545,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 293.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



293.0

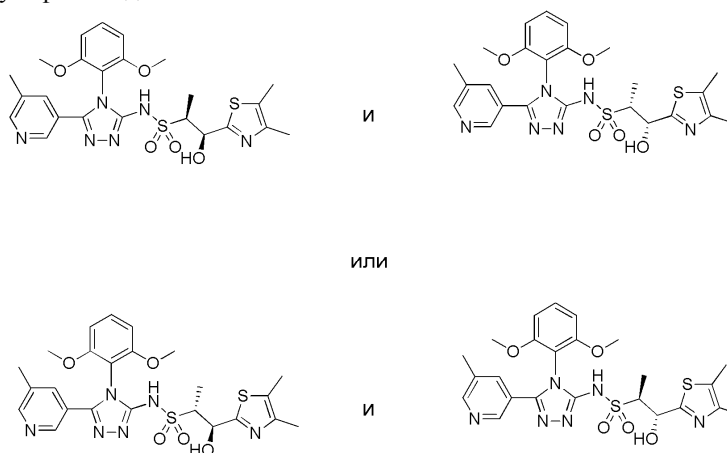
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 293.0.

Соединение согласно примеру 293.0 представляет собой энантиомер 292.0. Дополнительная очистка 291.0 приводила к получению 293.0, которое представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки 1А при обработке 291.0 в условиях СФХ, описанных в примере 292.0.

¹Н ЯМР (MeOH) δ: 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (t, J=8,3 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=8,4, 5,9 Гц, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (qd, J=7,1, 1,3 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,19 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 545,2 (M+H)⁺.

Пример 294.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



294.0

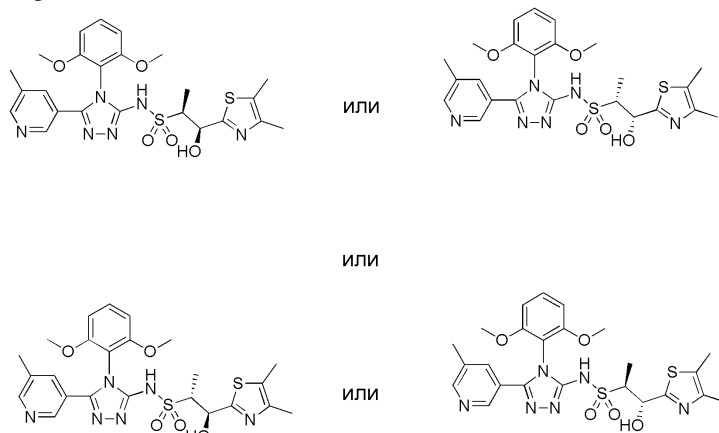
[(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид] или [(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 294.0.

Соединение согласно примеру 294.0 представляет собой диастереомер 291.0. Соединение согласно примеру 294.0 получали из 291.2 при помощи способа, описанного в примере 291.0.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 13,54 (шир.с, 1H), 8,50 (шир.с, 1H), 8,22 (шир.с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,51 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=8,6, 3,9 Гц, 2H), 4,91 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,06 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 545,2 (M+H)⁺.

Пример 295.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



295.0

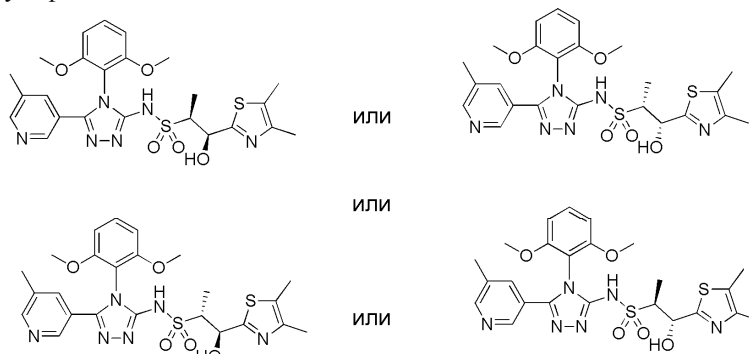
[(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид], или [(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид], пример 295.0.

Соединение согласно примеру 295.0 представляет собой диастереомер соединения согласно примеру 296.0. Очистка 294.0 приводила к получению титульного соединения 295.0, которое представляло собой изомер, элюируемый первым в следующих условиях СФХ: стадия 1: проводили на системе СФХ Thar 200, 250×21 мм колонка 1А, 24,0 мл/мин MeOH (20 mM NH₃)+46,0 г/мин CO₂, 35% соразворителя, 70 г/мин. Температура = 30°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 263 нм. Вводили 0,6 мл раствора 83 мг образца 294.0 в 15 мл 13:2 MeOH:ДХМ; c=5,53 мг/мл, 3,32 мг на пробу. Полученное вещество повторно очищали на системе СФХ Thar 200, 250×21+150×21 мм колонки 1А, 18,0 мл/мин MeOH (20 mM NH₃)+37,0 г/мин CO₂, 32% соразворителя, 55 г/мин. Температура = 30°C, давление на выходе = 99-100 бар (9,9-10,0 МПа), длина волны = 263 нм. Вводили 0,3 мл раствора 29 мг образца в 5 мл 4:1 MeOH:ДХМ; c=5,8 мг/мл, 1,74 мг на пробу.

¹H ЯМР (CD₂Cl₂) δ: 11,18 (шир.с, 1H), 8,44 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (dt, J=2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,48 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=8,1, 5,1 Гц, 2H), 4,92 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,25-3,32 (m, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,17 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 545,3 (M+H)⁺.

Пример 296.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



296.0

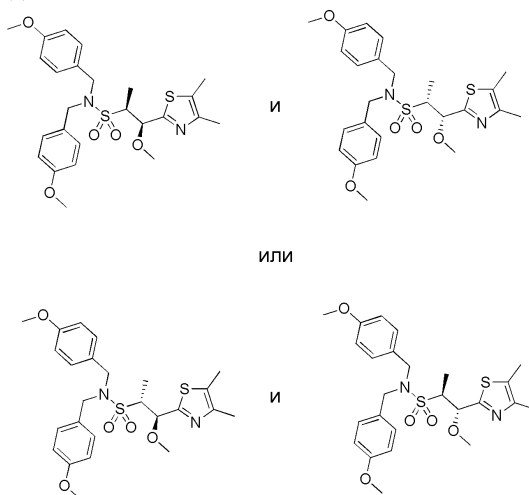
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 296.0.

Соединение согласно примеру 296.0 представляет собой энантиомер 295.0. Дополнительная очистка соединения согласно примеру 294.0 приводила к получению 296.0, которое представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки IА при обработке 294.0 в условиях СФХ, описанных в примере 295.0.

¹Н ЯМР (CD₂Cl₂) δ: 11,13 (шир.с, 1Н), 8,44 (d, J=1,3 Гц, 1Н), 8,33 (d, J=1,7 Гц, 1Н), 7,59-7,61 (m, 1Н), 7,48 (t, J=8,5 Гц, 1Н), 6,69 (t, J=6,9 Гц, 2Н), 4,91 (d, J=8,6 Гц, 1Н), 3,80 (s, 3Н), 3,79 (s, 3Н), 3,25-3,32 (m, 1Н), 2,32 (s, 3Н), 2,28 (s, 3Н), 2,26 (s, 3Н), 1,17 (d, J=7,0 Гц, 3Н).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 545,3 (M+H)⁺.

Пример 297.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.

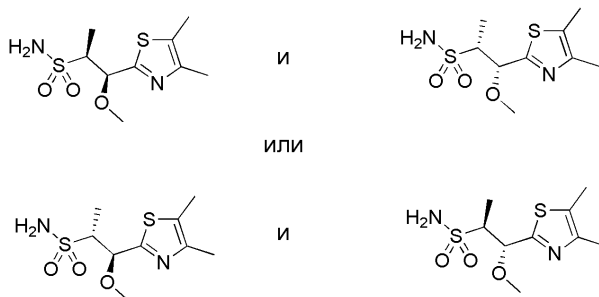


297.1

(1S,2S)-1-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 297.1.

1-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид (335 мг, 0,683 ммоль) 291.1 (который перегоняли в виде азеотропа с толуолом перед использованием) растворяли в ТГФ (3 мл) и охлаждали смесь до -78°C . В полученную смесь добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1 М в ТГФ (0,82 мл, 0,82 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA)). Затем удаляли охлаждающую баню и перемешивали смесь в течение 25 мин. Реакционную смесь повторно охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор йодметана (0,064 мл, 1,02 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ТГФ (1,0 мл). Реакционную смесь нагревали до КТ в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (водный) (15 мл) и разбавляли смесь EtOAc (15 мл). Разделяли слои и промывали органический слой солевым раствором (2×15 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевого маслянистого вещества. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением обогащенного титulyного соединения 297.1 (335 мг, 0,66 ммоль, выход 97%) в виде бесцветного вязкого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 505,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



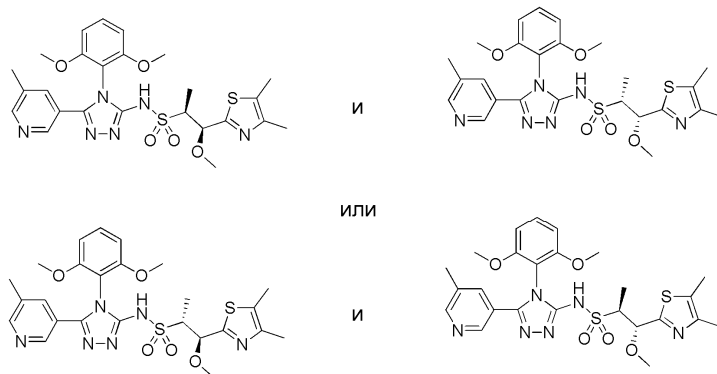
297.2

(1R,2R)-1-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 297.2.

В раствор 1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида 297.1 (330 мг, 0,58 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли безводный анизол (0,250 мл, 2,30 ммоль) (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), затем по каплям добавляли ТФУ (для секвенирования белков (2,14 мл, 28,8 ммоль) (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA)). Затем перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 дней. Затем концентрировали полученную смесь в вакууме при 36°C . Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями В/А (В=3:1 EtOAc/EtOH , А=ДХМ), с получением оранжевого маслянистого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром (2 мл) с получением титulyного соединения 297.2 (135 мг, 0,51 ммоль, выход 89%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 265,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 297.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



297.0

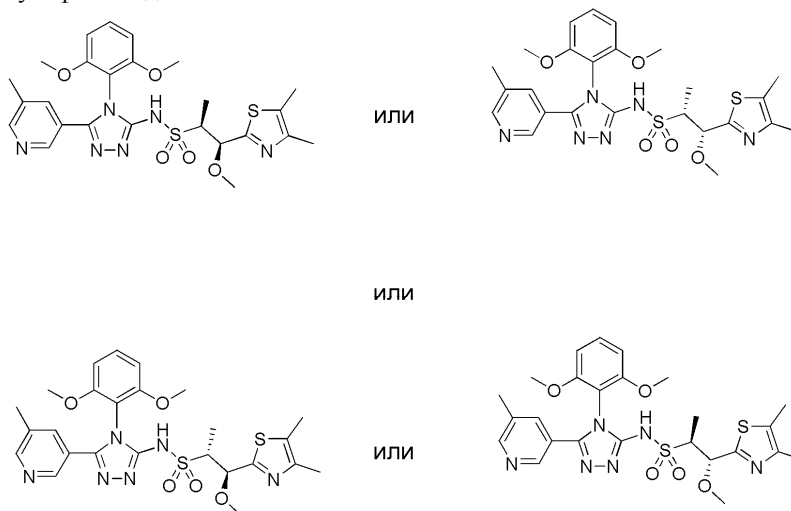
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонами, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 297.0.

Титульное соединение 297.0 получали из 297.2 (76 мг, 0,29 ммоль) при помощи способа, описанного в примере В. Получали соединение согласно примеру 297.0 (134 мг, 0,20 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMCO-d₆) δ : 13,49 (s, 1H), 8,48 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,21 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,64 (dt, J=2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,50 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,6, 2,7 Гц, 2H), 5,01 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,31 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,08 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 559,1 (M+H)⁺.

Пример 298.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



298.0

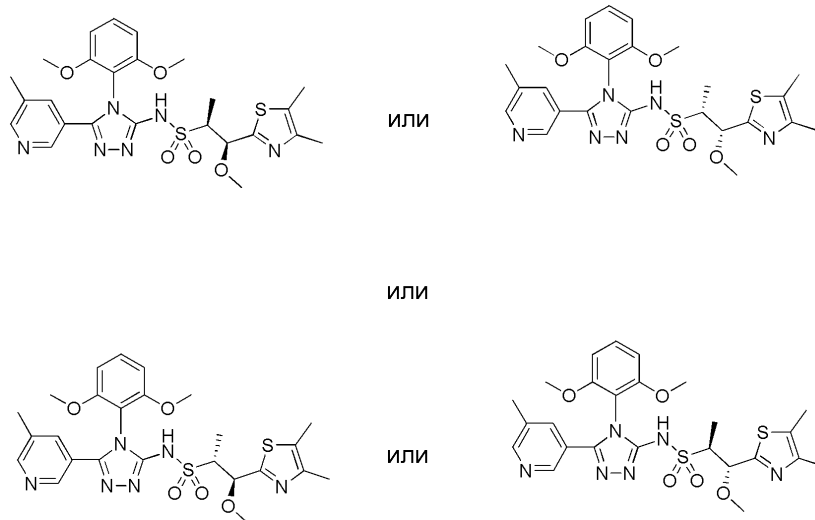
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 298.0.

Очистка 297.0 приводила к получению титульного соединения 298.0 в виде изомера, элюируемого первым в следующих условиях СФХ: AS-H (2×15 см), 25% IPA (0,1% NH₄OH)/CO₂, 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, 220 нм. Об. пробы: 0,75 мл, 12 мг/мл, раствор 297.0 в (2:1) MeOH:ДХМ.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) ¹H ЯМР (CD₂Cl₂) δ: 11,23 (шир.s, 1H), 8,42 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (td, J=2,0, 0,7 Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,65-6,69 (m, 2H), 5,07 (d, J=2,2 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,46 (qd, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (d, J=0,5 Гц, 3H), 2,27 (d, J=0,6 Гц, 3H), 1,23 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 559,1 (M+H)⁺.

Пример 299.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



299.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 299.0.

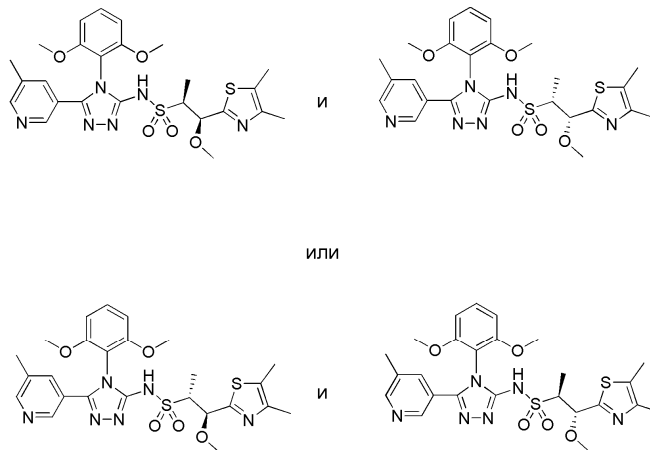
Соединение согласно примеру 299.0 представляет собой энантиомер 298.0. Дополнительная очистка 297.0 приводила к получению титульного соединения согласно примеру 299.0 в виде изомера, элюируемого вторым из колонки AS-H при обработке 297.0 в условиях СФХ, описанных в примере 298.0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm.

¹H ЯМР (CD₂Cl₂) δ: 11,22 (шир.s, 1H), 8,42 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,60 (dt, J=2,2, 1,3 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,65-6,69 (m, 2H), 5,06 (d, J=2,3 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,46 (qd, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (d, J=0,5 Гц, 3H), 2,26 (d, J=0,6 Гц, 3H), 1,23 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 559,1 (M+H)⁺.

Пример 300.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



300.0

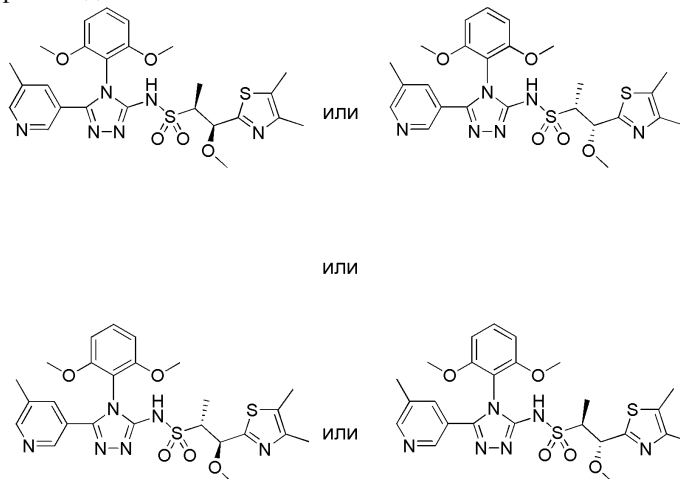
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 300.0.

Соединение согласно примеру 300.0 получали с использованием 291.2 в качестве исходного при помощи способа, описанного в примере 297.0.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 13,35 (шир. s, 1H), 8,48 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,62 (dt, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J=8,6$, 2,1 Гц, 2H), 4,53 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,24 (dd, $J=7,9$, 7,3 Гц, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 0,98 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 559,1 ($M+H$) $^+$.

Пример 301.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



301.0

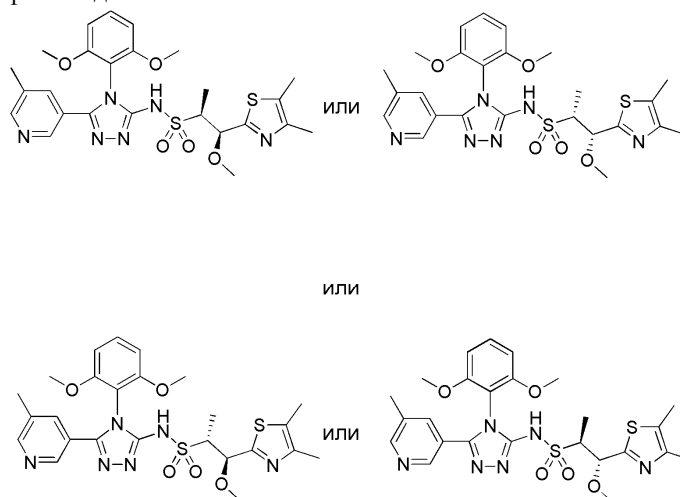
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 301.0.

Очистка соединения согласно примеру 300.0 приводила к получению титульного соединения согласно примеру 301.0 в виде изомера, элюируемого первым в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка CC_4 , 37,60 мл/мин MeOH (20 mM NH_3)+42,40 г/мин CO_2 , 47% соразвителя, 80 г/мин. Температура = 28°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 264 нм. Вводили 0,5 мл раствора 117 мг образца 300.0 в 10 мл MeOH и 5 мл ДХМ (2:1); $c=7,8$ мг/мл, 3,9 мг на пробу. Цикл 9,0 мин, время анализа = 15,5 мин.

^1H ЯМР (CD_2Cl_2) δ : 8,41 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,69 (dd, $J=8,6, 4,3$ Гц, 2H), 4,67 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 559,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 303.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



303.0

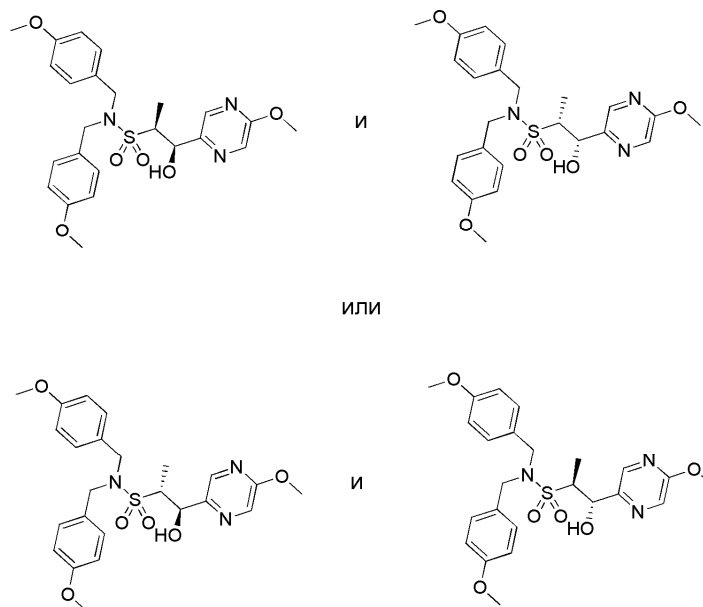
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 303.0.

Дополнительная очистка соединения согласно примеру 300.0 приводила к получению соединения 303.0, которое представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки CC_4 при обработке 300.0 в условиях СФХ, описанных в примере 301.0.

^1H ЯМР (CD_2Cl_2) δ : 11,68 (шир.s, 1H), 8,42 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,67-6,72 (m, 2H), 4,64 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 559,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 304.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

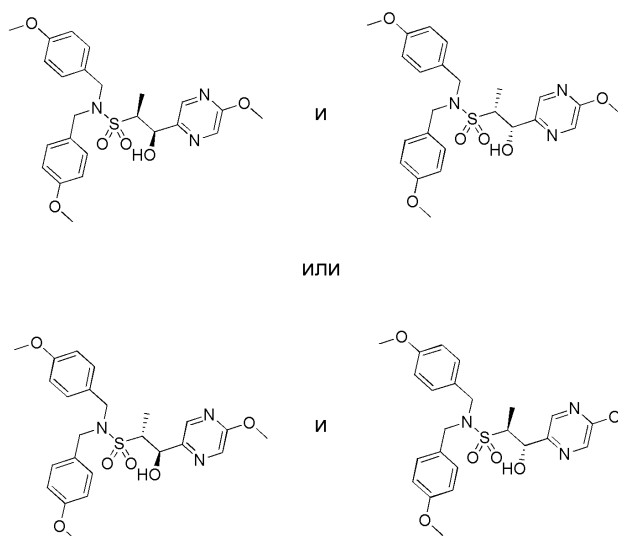


304.1

(1R,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 304.1.

В раствор N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамида (2,50 г, 7,15 ммоль) (пример 12.0) в ТГФ (30 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в гексанах (3,15 мл, 7,87 ммоль), коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. В полученную смесь по каплям добавляли раствор 5-метоксипиразин-2-карбальдегида (0,988 г, 7,15 ммоль, коммерчески доступен в Frontier Scientific Inc., Logan, UT, USA) в ТГФ (6,0 мл). Проводили взаимодействие при -78°C в течение 1 ч. Через 10 мин после удаления охлаждающей бани гасили реакцию насыщенным водным NH_4Cl (75 мл) и разбавляли смесь EtOAc (100 мл) и водой (25 мл). Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (25 мл). Объединяли органические слои и сушили над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-оранжевого маслянистого вещества. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (220 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 304.1 (1,46 г, 2,99 ммоль, выход 42%) в виде светло-желтого твердого вещества.

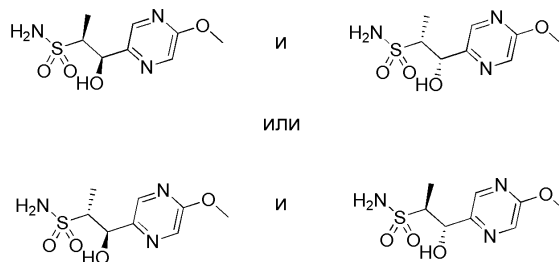
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 488,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

**304.2**

(1R,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 304.2.

Дополнительное элюирование с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах приводило к получению титульного соединения 304.2 (0,663 г, 1,36 ммоль, выход 19%) в виде оранжевого вязкого вещества.

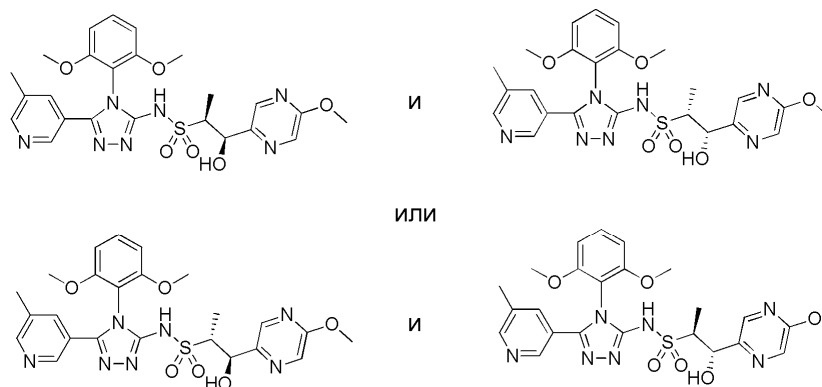
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 488,3 ($M+H$)⁺.

**304.3**

(1R,2S)-1-Гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 304.3.

В раствор 1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, пример 304.1 (558 мг, 1,144 ммоль), в ДХМ (4 мл) добавляли безводный анизол (0,498 мл, 4,58 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), затем по каплям добавляли ТФУ (для секвенирования белка, 4,25 мл, 57,2 ммоль, коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 39 ч. Затем концентрировали реакционную смесь в вакууме при 30°C. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (24 г), элюируя с градиентом 0-40% смесями (3:1 EtOAc/EtOH) в ДХМ, с получением титульного соединения 304.3 (123 мг, 0,50 ммоль, выход 44%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 248,1 ($M+H$)⁺.



304.0

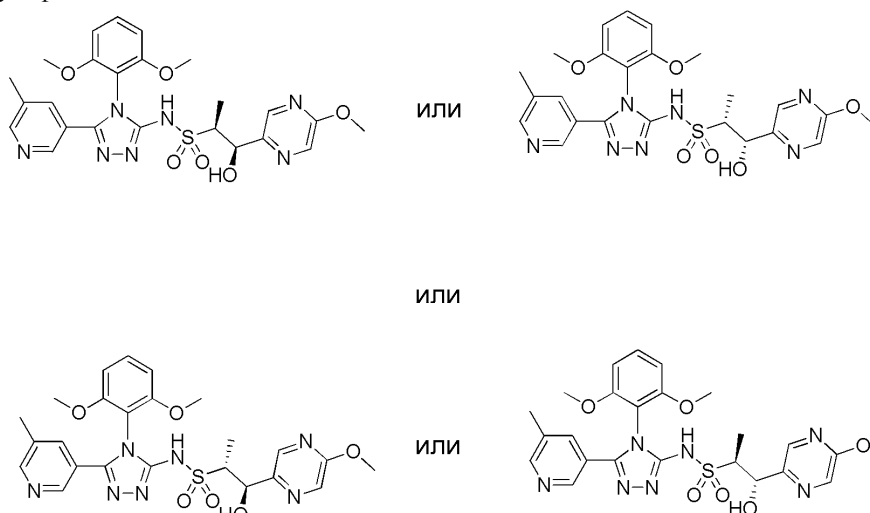
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 304.0.

Титульное соединение 304.0 получали из 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридина 2.0 (273 мг, 0,73 ммоль) в 304.3 (120 мг, 0,49 ммоль) при помощи способа, описанного в примере В. Получали титульное соединение согласно примеру 304.0 (115 мг, 0,18 ммоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CD_2Cl_2) δ : 8,55 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,48 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,24 (t, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,52 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,68-6,78 (m, 2H), 5,42 (t, $J=1,1$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,61 (qd, $J=7,0, 1,4$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,11 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 542,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 305.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



305.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-

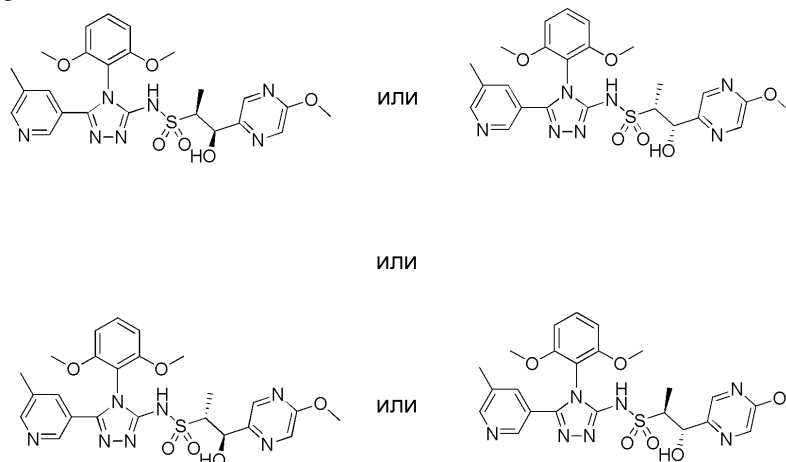
(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 305.0.

Очистка 304.0 приводила к получению титульного соединения 305.0, которое представляло собой изомер, элюируемый первым в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 80, 150×30 мм колонка ІА, 28,0 мл/мин MeOH (20 mM NH₃)+52,0 г/мин CO₂, 35% сорастворителя, 80 г/мин. Температура = 29°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 277 нм. Вводили 0,7 мл раствора образца (108 мг 304.0 растворяли в 13 мл MeOH:ДХМ, 8:5; с=8,31 мг/мл, 5,81 мг на пробу). Цикл = 5,8 мин, время анализа = 10 мин.

¹H ЯМР (CD₂Cl₂) δ: 8,44 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (qd, J=7,0, 1,3 Гц, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,11 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 542,3 (M+H)⁺.

Пример 306.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



306.0

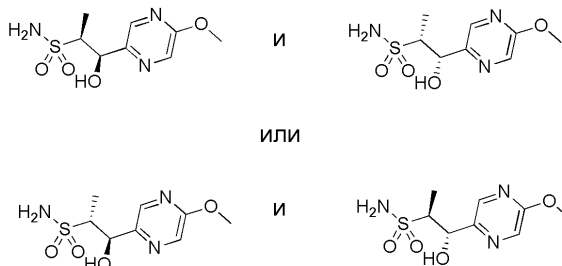
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 306.0.

Дополнительная очистка соединения согласно примеру 304.0 приводила к получению соединения согласно примеру 306.0, которое представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки ІА при обработке соединения согласно примеру 304.0 в условиях СФХ, описанных в примере 305.0.

¹H ЯМР (CD₂Cl₂) δ: 8,44 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,24 (t, J=1,2 Гц, 1H), 8,12 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,61 (td, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (qd, J=7,0, 1,3 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,11 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 542,3 (M+H)⁺.

Пример 307.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

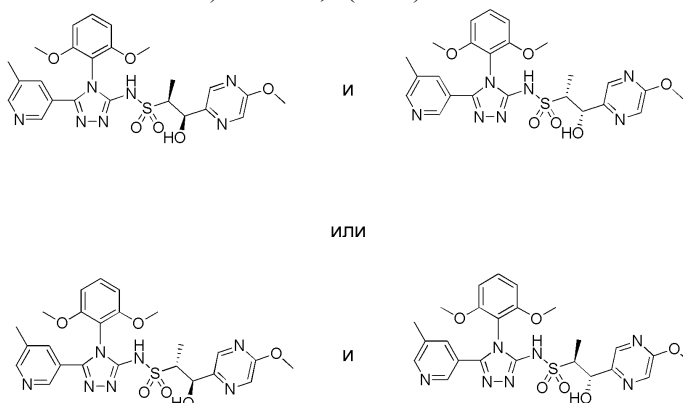


307.1

(1R,2S)-1-Гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 307.1.

В раствор 1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида 304.2 (356 мг, 0,73 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли безводный анизол (0,317 мл, 2,92 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), затем по каплям добавляли ТФУ (для секвенирования белка (2,71 мл, 36,5 ммоль, коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 39 ч. Затем концентрировали реакционную смесь в вакууме при 30°C. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-40% смесями В/А (В=3:1 EtOAc/EtOH, А=ДХМ), с получением оранжевого маслянистого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром (2 мл) с получением титульного соединения 307.1 (108 мг, 0,437 ммоль, выход 60%) в виде оранжевого вязкого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 248,1 ($M+H$)⁺.



307.0

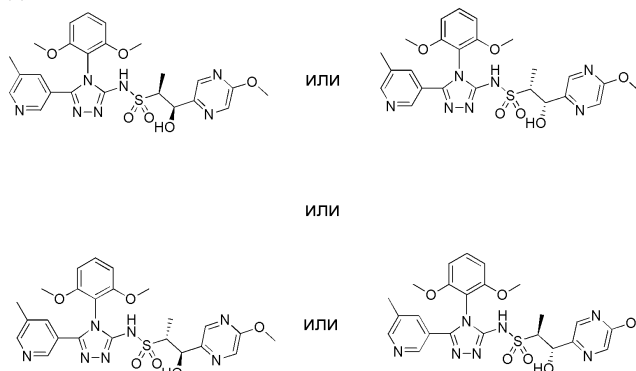
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 307.0.

Титульное соединение 307.0 получали из 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридина (239 мг, 0,637 ммоль) (пример 2.0) и 1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида 307.1 (105 мг, 0,43 ммоль) при помощи способа, описанного в примере В. Получали титульное соединение 307.0 (64 мг, 0,098 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CD₂Cl₂) δ: 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,52 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,70-6,75 (m, 2H), 4,87 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (квинт., J=7,1 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,06 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 542,0 ($M+H$)⁺.

Пример 308.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



308.0

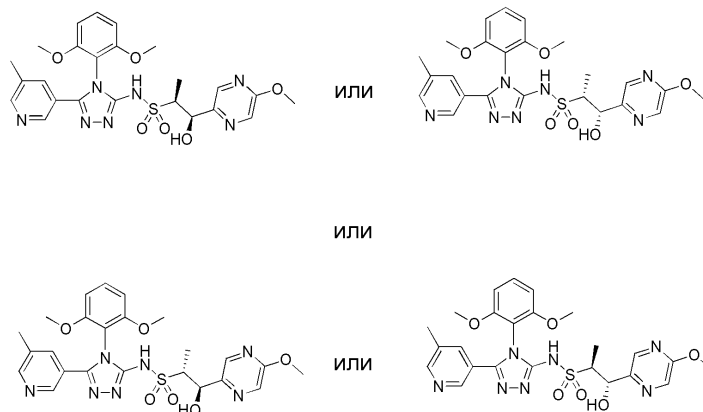
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 308.0.

Очистка 307.0 приводила к получению титульного соединения 308.0, которое представляло собой изомер, элюируемый первым в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 80, 250×21 мм колонка IC, 29,0 мл/мин MeOH (20 мМ NH₃)+52,0 г/мин CO₂, 48% соразтворителя, 60 г/мин. Температура = 28°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 277 нм. Вводили 0,3 мл раствора образца (57 мг образца 307.0 растворяли в 3 мл MeOH:ДХМ 2:1; c=19,0 мг/мл и 5,7 мг на пробу). Цикл 6,4 мин, время анализа = 17 мин.

¹H ЯМР (CD₂Cl₂) δ: 8,44 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,15 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=8,6, 5,5 Гц, 2H), 4,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,05 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 542,3 ($M+H$)⁺.

Пример 309.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



309.0

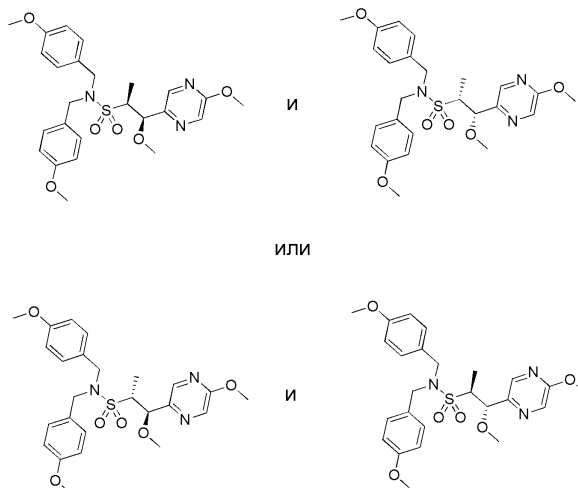
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 309.0.

Титульное соединение представляет собой энантиомер 308.0. Дополнительная очистка 307.0 привела к получению 309.0 в качестве изомера, элюируемого вторым из колонки IC при обработке 307.0 в условиях СФХ, описанных в примере 308.0.

^1H ЯМР (CD_2Cl_2) δ : 8,44 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,66-6,71 (m, 2H), 4,85 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,05 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 542,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 310.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



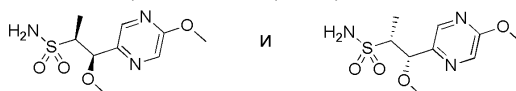
310.1

(1R,2S)-1-Метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 310.1.

(1R,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (760 мг, 1,56 ммоль, пример 304.1) (которые перегоняли в виде азеотропа с толуолом перед применением) растворяли в ТГФ (6 мл) и затем охлаждали до -78°C . В полученную смесь по каплям добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1 М в ТГФ, 1,87 мл, 1,87 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C . Затем по каплям добавляли раствор йодметана (0,145 мл, 2,34 ммоль) в ТГФ (1,00 мл, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Реакционную смесь нагревали до КТ в течение 1,5 ч. Реакцию гасили насыщенным NH_4Cl (водный) (25 мл) и разбавляли смесь EtOAc (25 мл). Разделяли слои. Органический слой промывали соевым раствором (2×25 мл) и затем сушили над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевого маслянистого вещества. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (40 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 310.1 (740 мг, 1,48 ммоль, выход 95%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,20 (d, $J=1,35$ Гц, 1H), 8,15 (dd, $J=9,60$ Гц, 1H), 7,15-7,18 (m, 4H), 6,81-6,85 (m, 4H), 4,97 (dd, $J=2,63$, 0,55 Гц, 1H), 4,36 (d, $J=15,16$ Гц, 2H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,19 (d, $J=15,16$ Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 3,43 (s, 3H), 1,22 (d, $J=7,21$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 502,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



или

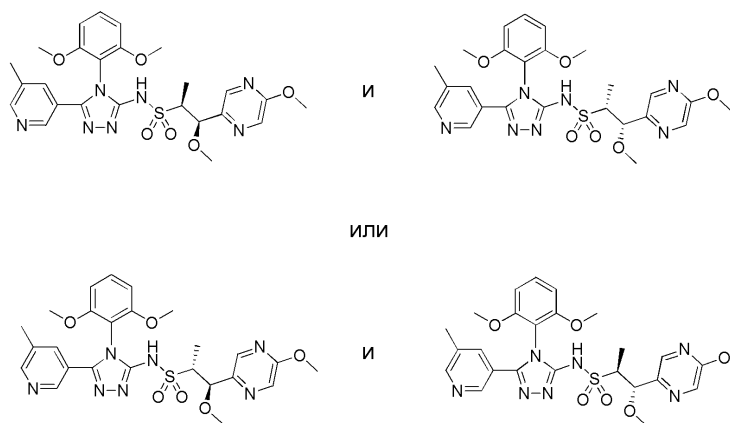


310.2

(1R,2S)-1-Метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 310.2.

В раствор 310.1 (737 мг, 1,47 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли безводный анизол (0,639 мл, 5,88 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), затем по каплям добавляли ТФУ (Reagentplus, 5,46 мл, 73,5 ммоль, коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 40 ч. Затем концентрировали реакционную смесь в вакууме при 30°C . Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (24 г), элюируя с градиентом 0-40% смесями В/А (В=3:1 EtOAc/EtOH, А=ДХМ), с получением титульного соединения 310.2 (236 мг, 0,90 ммоль, выход 62%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 262,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



310.0

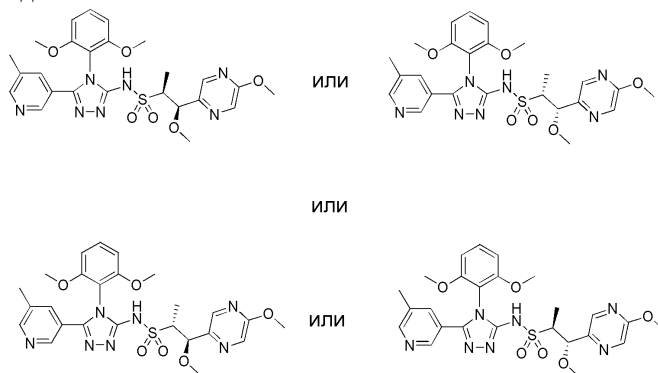
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 310.0.

Титульное соединение 310.0 получали из 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридина 2.0 (226 мг, 0,603 ммоль) и 310.2 (105 мг, 0,40 ммоль) при помощи способа, описанного в примере В. Получали соединение согласно примеру 310.0 (159 мг, 0,24 ммоль, выход 59%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CD_2Cl_2) δ : 8,53 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,09-8,12 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 7,49 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,68-6,73 (m, 2H), 4,94 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,39 (qd, $J=7,1, 2,9$ Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,20 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 556,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 311.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



311.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 311.0.

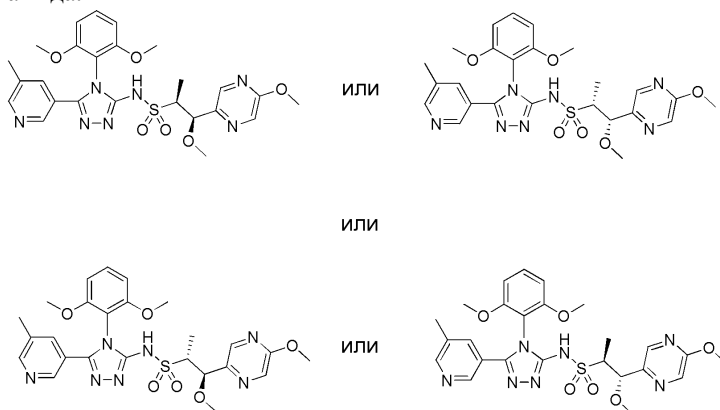
Очистка 310.0 приводила к получению титульного соединения, которое представляло собой изомер, элюируемый первым в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 200, 30×250 мм колонка C_{18} , 50 мл/мин MeOH (20 mM NH_3)+50 г/мин CO_2 , 50% соразворителя, 100 г/мин. Температура =

30°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 278 нм. Вводили 3,0 мл раствора образца (115 мг 310.0 растворяли в 20 мл 1:1 iPrOH:ДХМ; с=5,75 мг/мл, 17,3 мг на пробу). Цикл = 11 мин, время анализа = 13 мин.

^1H ЯМР (CD_2Cl_2) δ : 11,09 (шир.s, 1H), 8,42 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,46 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,65-6,70 (m, 2H), 4,94 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,38 (qd, $J=7,1, 2,9$ Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,20 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 556,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 312.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



312.0

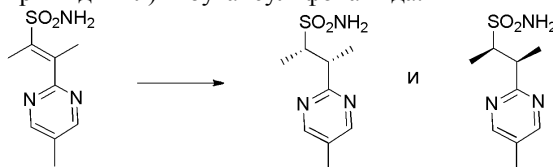
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 312.0.

Соединение согласно примеру 312.0 представляет собой энантиомер 311.0. Дополнительная очистка 310.0 приводила к получению титульного соединения, которое представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки CC_4 при обработке 310.0 в условиях СФХ, описанных в примере 311.0.

^1H ЯМР (CD_2Cl_2) δ : 11,13 (шир.s, 1H), 8,42 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,09-8,12 (m, 1H), 7,60 (td, $J=2,0, 0,7$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,65-6,70 (m, 2H), 4,94 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,38 (qd, $J=7,1, 2,9$ Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,20 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 556,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 313.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.

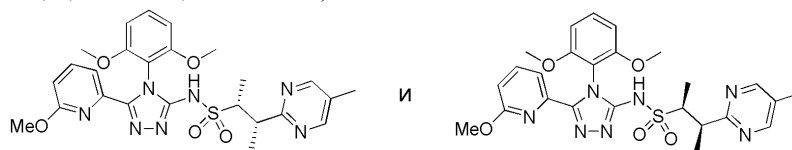


313.1

(2S,3R)-3-(5-Метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2R,3S)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 313.1.

В 500 мл круглодонную колбу добавляли (Е)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфонамид (пример 10.05, 2,5 г, 11,00 ммоль), трифторметансульфонат цинка (Sigma-Aldrich, 0,800 г, 2,20 ммоль) и (R)-(-)-4,12-бис-(дифенилфосфино)[2.2]парациклофан(1,5-циклооктадиен)родий (Strem Chemicals Inc., 0,481 г, 0,55 ммоль) в EtOH. Смесь перемешивали под давлением 1 атм H_2 в течение 16 ч. Затем отфильтровывали твердое вещество. Твердое вещество промывали 20% EtOAc в гексанах с получением смеси

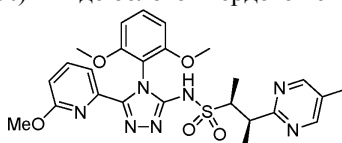
(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида и (2R,3S)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (1,39 г, 6,06 ммоль, выход 55%).



313.2

(2R,3S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 313.2.

В 50 мл колбу добавляли 2-изотиоцианато-1,3-диметоксифенол 1.0 (439 мг, 2,25 ммоль), карбонат цезия (Sigma-Aldrich, 195 мкл, 2,44 ммоль) и (2R,3S)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид 313.2 (430 мг, 1,875 ммоль) в ДМФ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. В 250 мл колбу добавляли (2R,3S)-N-((2,6-диметоксифенил)карбамотиоил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-N-((2,6-диметоксифенил)карбамотиоил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (348 мг, 0,82 ммоль), AcOH (Sigma-Aldrich, 189 мкл, 3,28 ммоль), 6-метоксипиколиногидразид (Sigma-Aldrich, 164 мг, 0,98 ммоль), 4 мл ДМФ и нитрат серебра (Sigma-Aldrich, 251 мг, 1,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и затем добавляли EtOAc. Фильтровали реакционную смесь для удаления Ag₂S. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Затем в смесь добавляли 1,4-диоксан и ТФУ (Sigma, Aldrich, 304 мкл, 4,10 ммоль) и грели смесь при 110°C в течение 16 ч. Прекращали взаимодействие и концентрировали раствор, чтобы оставался небольшой объем растворителя. Полученное таким образом вещество очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Luna, 5 мкм, C8(2), 100 Å, 150×21,2 мм, 0,1% ТФУ в CH₃CN/H₂O, градиент 0-70% в течение 25 мин, с получением (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида 313.2 (126 мг, 0,23 ммоль, выход 28,5%) в виде белого твердого вещества.



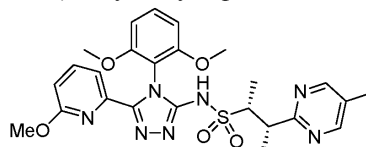
313.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 313.0. Смесь, полученную согласно описанию, приведенному выше в примере 313.2, очищали непосредственно на колонках 250 мм × 20 мм AS-H × AS-H, 15% MeOH/ 100 бар (10 МПа) CO₂ в системе СФХ Thar 80. Элюируемая первая фракция (52,23 мг, э.и. 99%) представляла собой (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, 313.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,36 (d, J=7,04 Гц, 3H), 1,39 (d, J=7,04 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,90 (dd, J=6,85, 5,67 Гц, 1H), 6,60 (t, J=7,61 Гц, 2H), 6,71 (dd, J=7,24, 1,96 Гц, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,57-7,66 (m, 2H), 8,53 (s, 2H).

МС, ИЭР (положительные ионы) m/z: 540,2 (M+H)⁺.

Пример 314.0. Получение (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



314.0

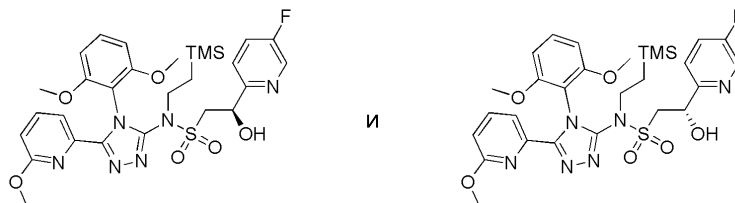
(2R,3S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 314.0.

Титульное соединение представляло собой фракцию, элюируемую второй в условиях, описанных в примере 313.0, получали (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид 314.0 (19,96 мг, э.и. 96,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,39 (d, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,90 (dd, $J=6,85, 5,67$ Гц, 1H), 6,60 (t, $J=7,61$ Гц, 2H), 6,71 (dd, $J=7,24, 1,96$ Гц, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,57-7,66 (m, 2H), 8,53 (s, 2H).

МС, ИЭР (положительные ионы) m/z : 540,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 315.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

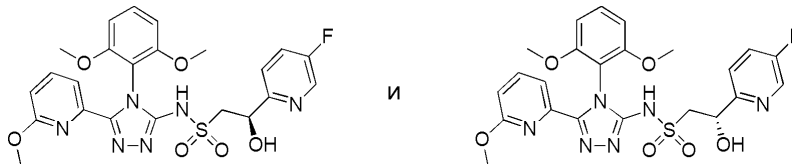


315.1

(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 315.1.

В колбу помещали N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)метансульфонамид (4,0, 396 мг, 0,78 ммоль) и перегоняли в виде азеотропа с толуолом. Добавляли ТГФ (3,5 мл) и охлаждали реакционную смесь на бане сухой лед-ацетон. Добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М, 0,313 мл, 0,78 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин. Затем по каплям добавляли раствор 5-фторпириколинальдегида (118 мг, 0,94 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали на бане сухой лед-ацетон еще 45 мин и затем нагревали до КТ и перемешивали еще 3 ч. Реакцию гасили насыщенным NH_4Cl и экстрагировали смесь EtOAc . Сушили слой в EtOAc , концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-40% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 315.1 (351 мг, 71%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 631,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



315.0

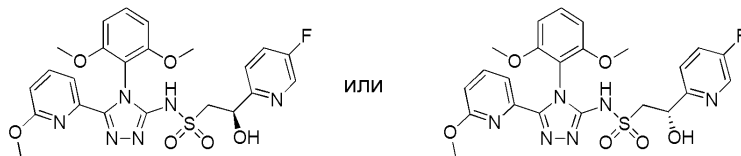
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 315.0.

В колбу помещали (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид (315.1, 199 мг, 0,32 ммоль) и перегоняли в виде азеотропа с толуолом. В колбу добавляли дифтортриметилсиликат трис-(диметиламино)сульфония (261 мг, 0,95 ммоль), затем добавляли ДМФ (2,5 мл). Реакционную колбу нагревали до 70°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Неочищенный продукт непосредственно очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием колонки Agilent SB C8, 0,1% ТФУ в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, элюирование с градиентом 20-80% в течение 25 мин. Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением соли ТФУ титульного соединения 315.0 (138 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (d, $J=2,74$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=8,22, 7,43$ Гц, 1H), 7,58-7,67 (m, 3H), 7,44 (t, $J=8,41$ Гц, 1H), 6,78 (td, $J=8,36, 1,27$ Гц, 3H), 5,21 (dd, $J=8,61, 3,33$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (dd, $J=14,28, 3,33$ Гц, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,19 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 531,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 316.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



316.0

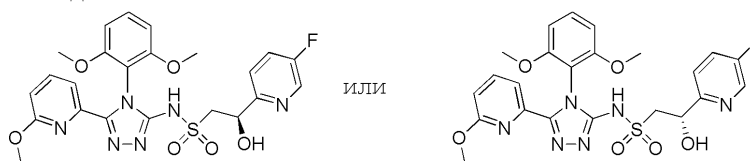
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 316.0.

Рацемат 315.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии с получением двух энантиомеров. Условия хирального разделения (Lotus Inc.): OZ-H (2×25 см), 25% IPA/CO₂, 100 бар (10 МПа), 70 мл/мин, 220 нм, об. пробы: 1 мл, 6 мг/мл MeOH, получали титульное соединение 316.0 в качестве первого пика, выходящего из хиральной колонки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,39 (d, J=2,15 Гц, 1H), 7,72 (t, J=7,80 Гц, 1H), 7,54-7,63 (m, 3H), 7,41 (t, J=8,33 Гц, 1H), 6,73-6,81 (m, 3H), 5,18 (dd, J=9,00, 3,13 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (dd, J=14,28, 3,13 Гц, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 3,17 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 531,0 (M+H)⁺.

Пример 317.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



317.0

(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 317.0.

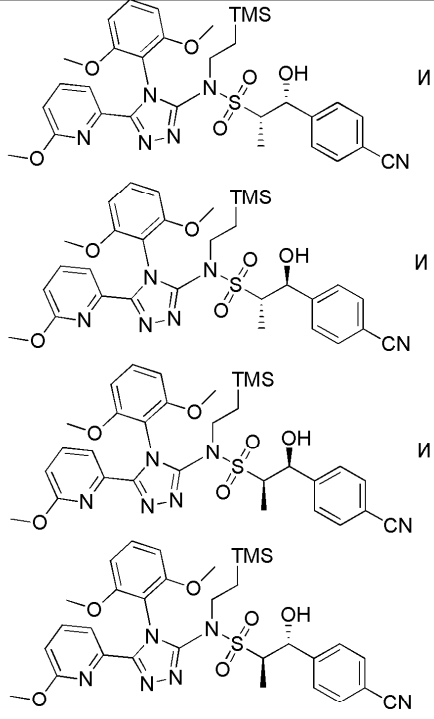
Титульное соединение представляло собой пик, выходящий вторым из хиральной колонки при обработке 315.0 в условиях СФХ, описанных в примере 316.0.

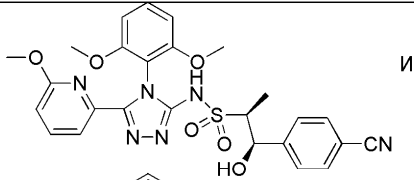
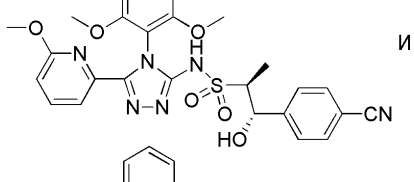
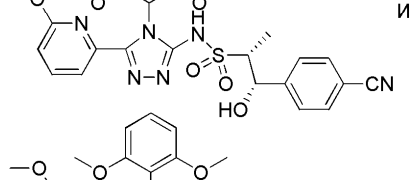
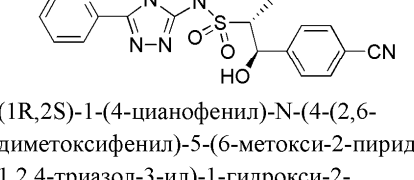
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,39 (d, J=5,60 Гц, 1H), 7,72 (t, J=7,79 Гц, 1H), 7,54-7,63 (m, 3H), 7,41 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,70-6,83 (m, 3H), 5,18 (dd, J=8,80, 3,13 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (dd, J=14,28, 3,13 Гц, 1H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,17 (s, 3H).

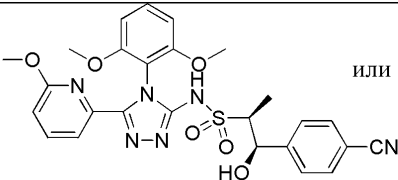
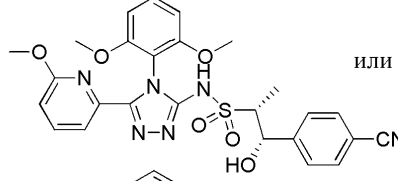
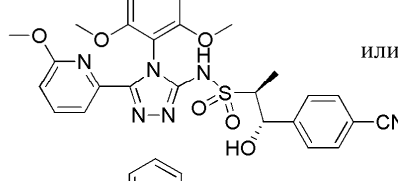
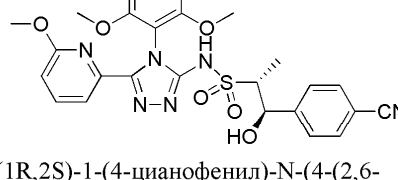
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 531,0 (M+H)⁺.

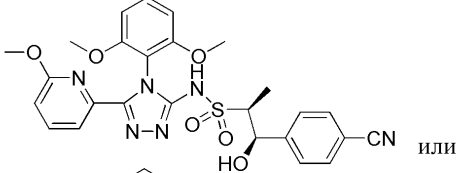
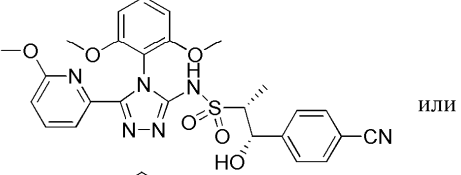
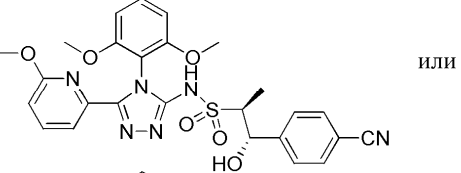
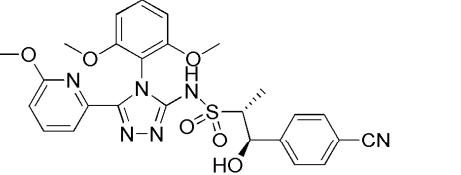
Соединения, приведенные в табл. 14, синтезировали согласно способу, описанному в примере 315.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

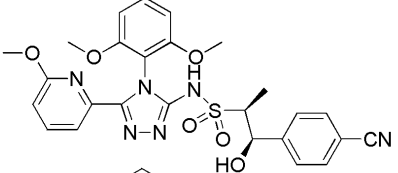
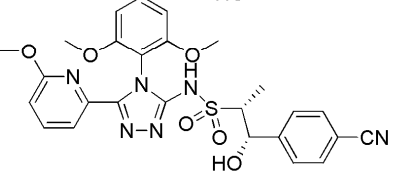
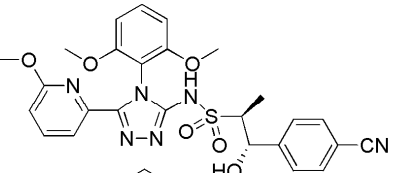
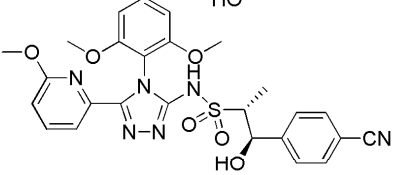
Таблица 14

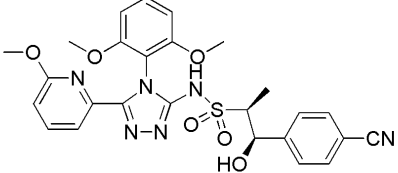
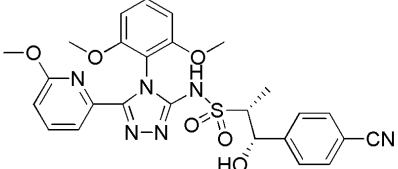
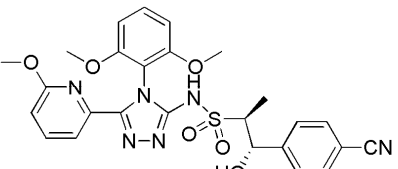
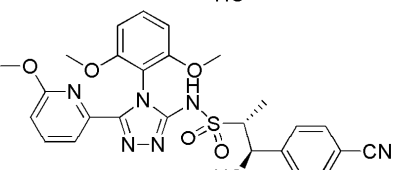
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
318.0	N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид (пример 5.0), 4-цианобензальдегид (Acros Organics), н-бутиллитий, 1,6М раствор в гексанах (Acros Organics).	 (1R,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-

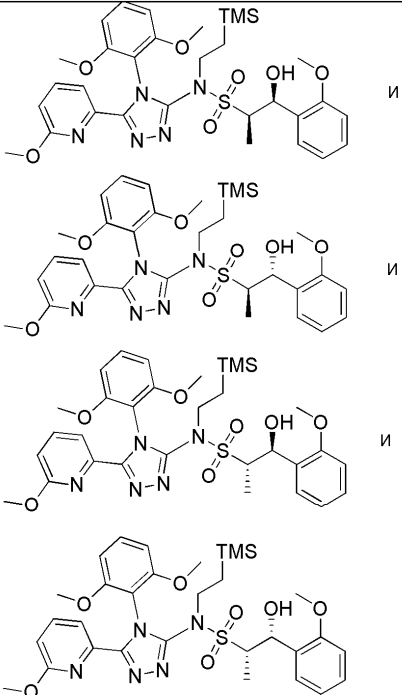
		(триметилсилил)этил)-пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)-этил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)-этил)пропан-2-сульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 651,2 (M+H) ⁺ .
319.0	Пример дифтортриметилсиликат трис(диметиламино)- сульфония (Sigma- Aldrich Chemical Company, Inc.).	 И  И  И  (1R,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид и (1S,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид и (1S,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид и (1R,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 551,2 (M+H)⁺.

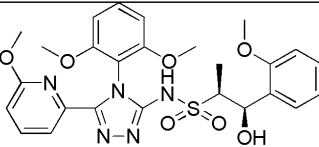
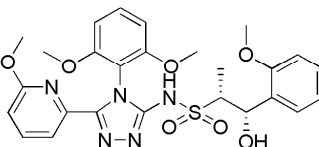
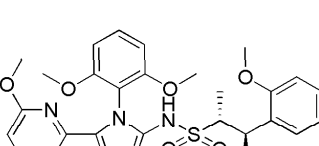
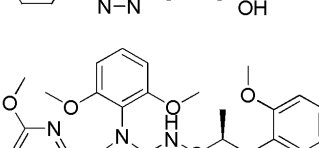
320.0	Рацемат соединения согласно примеру 319.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка AD-H, 70 мл/мин 30% EtOH (20 mM NH₃) /CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=40°C; длина волны=226 нм; объем пробы=18 мг/проба. Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  или  или  (1R,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,65 (m, 4H), 7,46 (d, J=8,02 Гц, 2H), 7,37 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=5,09, 4,11 Гц, 1H), 6,67-6,71 (m, 1H), 6,62 (dd, J=8,61, 0,78 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,11-3,16 (m, 1H), 1,15 (d, J=7,04 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 551,2 (M+H)⁺.
-------	---	--

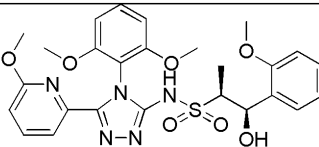
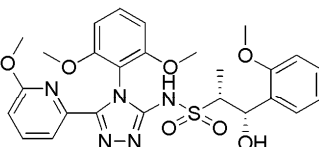
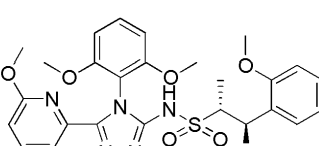
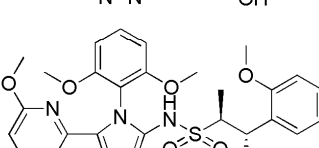
321.0	Рацемат соединения согласно примеру 319.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка AD-H, 70 мл/мин 30% EtOH (20 mM NH₃)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=40°C; длина волны=226 нм; объем пробы=18 мг/проба. Продукт представлял собой элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  или  или  (1R,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,65 (m, 4H), 7,42 (d, J=8,41 Гц, 2H), 7,35 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,60-6,67 (m, 2H), 4,88 (d, J=9,00 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,18-3,25 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 0,99 (d, J=7,04 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 551,2 (M+H)⁺.
-------	--	---

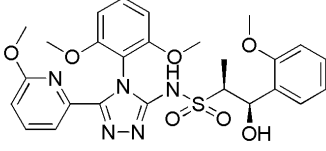
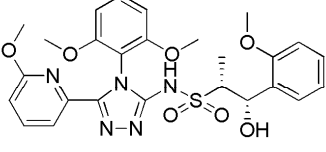
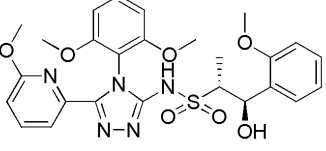
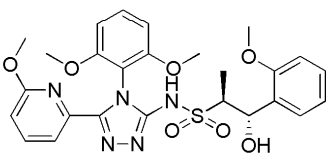
322.0	Рацемат соединения согласно примеру 319.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка AD-H, 70 мл/мин 30% EtOH (20 mM NH₃)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=40°C; длина волны=226 нм; объем пробы=18 мг/проба. Продукт представлял собой изомер, элюируемый третьим в указанных условиях.	 или  или  или  (1R,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,66 (m, 4H), 7,46 (d, J=8,02 Гц, 2H), 7,37 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,73 (t, J=4,60 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=8,41, 0,78 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=8,61, 0,78 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,13-3,16 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,85 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 551,2 (M+H)⁺.
-------	---	--

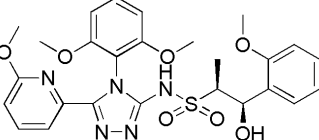
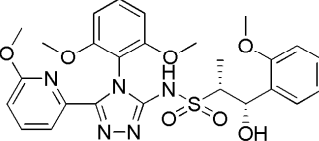
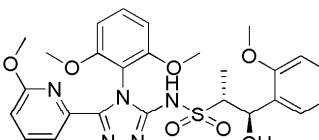
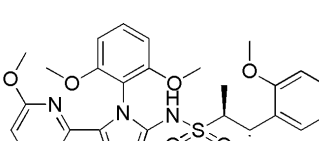
323.0	Рацемат соединения согласно примеру 319.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (250×21 мм колонка AD-H, 70 мл/мин 30% EtOH (20 mM NH₃)/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); температура=40°C; длина волны=226 нм; объем пробы=18 мг/проба. Продукт представлял собой изомер, элюируемый четвертым в указанных условиях.	 или  или  или  (1R,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-1-(4-цианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60-7,66 (m, 4H), 7,42 (d, J=8,22 Гц, 2H), 7,35 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,69-6,78 (m, 1H), 6,58-6,68 (m, 2H), 4,88 (d, J=8,80 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,18-3,25 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 0,99 (d, J=7,04 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 551,2 (M+H)⁺.
-------	---	---

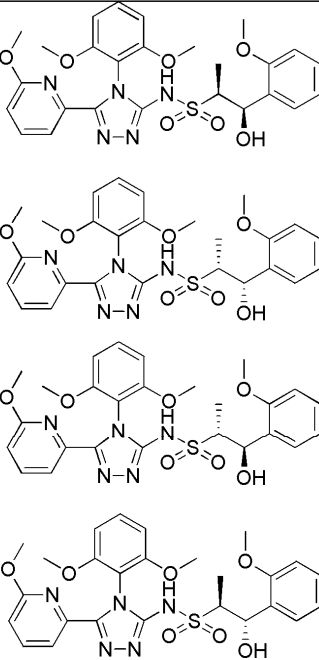
324.1	N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид (пример 5.0), о-анизальдегид (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), н-бутиллитий, 1,6M раствор в гексанах (Acros Organics).	 (1R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид и (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-N-(2-(триметилсилил)этил)-пропан-2-сульфонамид и (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-N-(2-(триметилсилил)этил)-пропан-2-сульфонамид и (1R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-N-(2-(триметилсилил)этил)-пропан-2-сульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 656,2 (M+H)⁺.
-------	---	--

324.2	Пример 324.1, дифтортриметилсиликат трис(диметиламино)- сульфония (Sigma- Aldrich Chemical Company, Inc.).	 и  и  и  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,1 (M+H)⁺.
-------	--	---

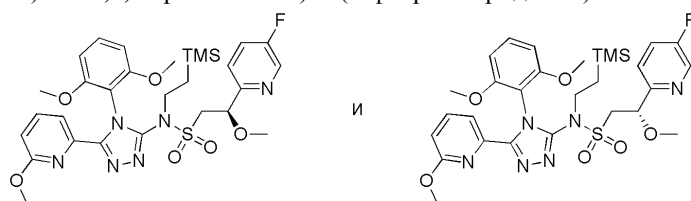
324.0	Соединение согласно примеру 324.2 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×25 см, колонка IC, 60 мл/мин 30% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 4 мг/мл). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  или  или  или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,53-7,66 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 6,89-6,98 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,02 Гц, 1H), 6,64-6,74 (m, 2H), 6,60 (d, J=8,22 Гц, 1H), 5,76 (шир.s, 1H), 3,84 (шир.s, 3H), 3,78 (шир.s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,85 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,1 (M+H)⁺.
-------	--	--

325.0	Соединение согласно 324.2 примеру разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×25 см, колонка IC, 60 мл/мин 30% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 4 мг/мл). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  или  или  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксид-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксид-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксид-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксид-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,56-7,66 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 6,92-7,00 (m, 1H), 6,79-6,88 (m, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 6,60 (d, J=8,41 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,87 (шир.s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,85 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,2 (M+H)⁺.
-------	---	--

326.0	Соединение согласно 324.2 примеру разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×25 см, колонка IC, 60 мл/мин 30% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 4 мг/мл). Продукт представлял собой изомер, элюируемый третьим в указанных условиях.	 или  или  или  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,2 (M+H)⁺.
-------	--	---

327.0	Соединение согласно примеру 324.2 разделяли сверхкритической флюидной хроматографии (2×25 см, колонка IC, 60 мл/мин 30% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=1 мл, 4 мг/мл). Продукт представлял собой изомер, элюируемый четвертым в указанных условиях.	 или или или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-пропансульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,1 (M+H)⁺.
-------	--	--

Пример 328.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамида и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамида.

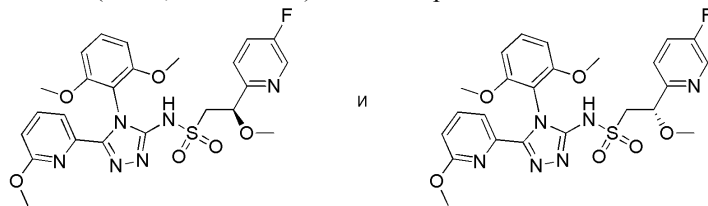


328.1

(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 328.1.

В колбу помещали (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид (пример 315.1, 166 мг, 0,26 ммоль) и перегоняли в виде азеотропа с толуолом. В колбу добавляли ТГФ (3 мл) и затем добавляли NaN (13,68 мг, 0,34 ммоль). Через 11 мин добавляли MeI (0,023 мл, 0,37 ммоль). Продолжали перемешивать при температуре окружающей среды в течение ночи. Наблюдали значительное количество выделенного продукта. Добавляли насыщенный раствор NH₄Cl и экстрагировали реакционную смесь EtOAc. Слой в EtOAc сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом смесями EtOAc в гексанах, с получением

титульного соединения 328.1 (60 мг, выход 35%) в виде твердой пены.



328.0

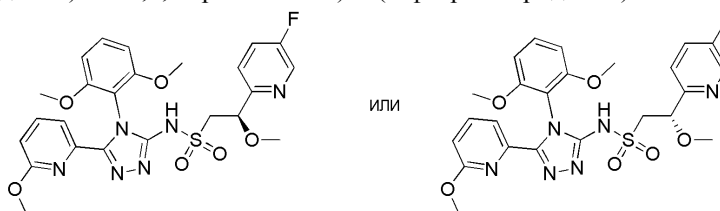
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамид и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 328.0.

Титульное соединение 328.0 получали из 328.1 согласно способу, описанному в примере 315.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (d, J=2,93 Гц, 1H) 7,71 (dd, J=8,22, 7,43 Гц, 1H) 7,57-7,65 (m, 2H) 7,46-7,51 (m, 1H) 7,41 (t, J=8,27 Гц, 1H) 6,73-6,80 (m, 3H) 4,79-4,83 (m, 1H) 3,73 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 3,43-3,46 (m, 2H) 3,20 (s, 3H) 3,17 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 545,0 (M+H)⁺.

Пример 329.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамида.



329.0

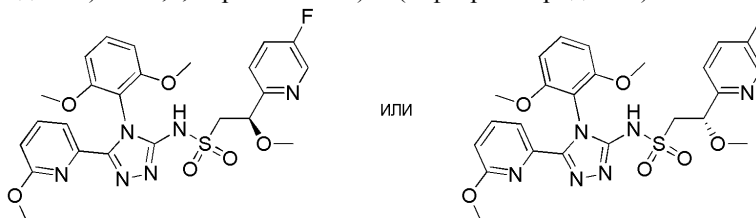
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 329.0.

Рацемат 328.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии на два энантиомера в условиях разделения Lotus Inc.: AS-H (2×15 см) 25% EtOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, 220 нм, об. пробы: 1 мл, 6 мг/мл MeOH. Титульное соединение 329.0 представляло собой первый пик, выходящий из хиральной колонки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (d, J=2,93 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=7,43, 0,39 Гц, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,41 (t, J=8,23 Гц, 1H), 6,76 (m, 3H), 4,79-4,83 (m, 1H), 3,73-3,74 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,43-3,47 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,17 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 545,0 (M+H)⁺.

Пример 330.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамида.



330.0

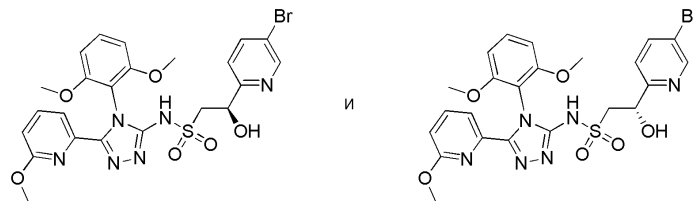
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридирил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 330.0.

Титульное соединение представляло собой второй пик, элюируемый из хиральной колонки при обработке 328.0 в условиях СФХ, описанных в примере 329.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (d, J=2,74 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,22, 7,43 Гц, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 6,72-6,80 (m, 3H), 4,79-4,83 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,42-3,47 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,17 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 545,0 ($M+H$)⁺.

Пример 331.0. Получение (R)-2-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (S)-2-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

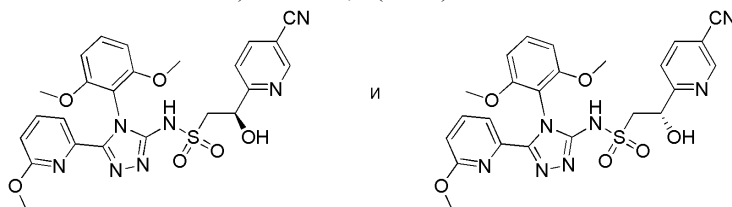


331.1

(R)-2-(5-Бромпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (S)-2-(5-бромпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 331.1.

Титульное соединение получали согласно тому же способу, что описан в примере 315.0, с применением 5-бромпиридинальдегида.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 592,8 ($M+H$)⁺.



331.0

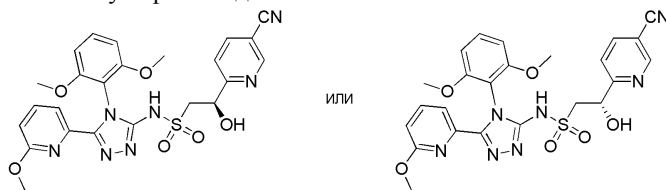
(R)-2-(5-Цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (S)-2-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 331.0.

В пробирку для микроволнового реактора помещали (R)-2-(5-бромпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (S)-2-(5-бромпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид (331.1, 140 мг, 0,24 ммоль), цианид цинка (24,64 мкл, 0,39 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (54,7 мг, 0,047 ммоль). В пробирку для микроволнового реактора добавляли дегазированный ДМФ (1,9 мл) и снова дегазировали смесь. Пробирку грели в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли в EtOAc и воде. Слой в EtOAc сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Agilent SB C8, 0,1% ТФУ в CH₃CN/H₂O, элюирование с градиентом 20-80% в течение 25 мин. Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением соли ТФУ титульного соединения (40 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,80 (d, J=2,15 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,12, 2,05 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,22 Гц, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,37 (t, J=8,41 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=7,53, 1,47 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=8,61, 5,48 Гц, 2H), 5,32 (dd, J=9,59, 1,37 Гц, 1H), 3,79 (dd, J=14,09, 1,96 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,28 (dd, J=14,09, 9,78 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 538,0 ($M+H$)⁺.

Пример 332.0. Получение (R)-2-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (S)-2-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



332.0

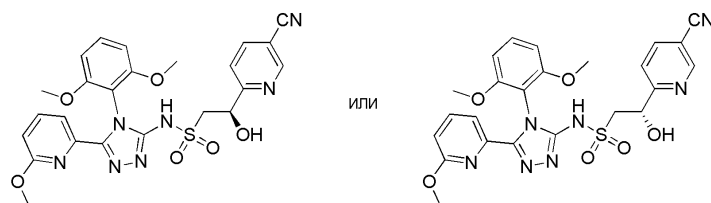
(R)-2-(5-Цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (S)-2-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, 332.0.

Рацемат 331.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии на два энантиомера в следующих условиях: проводили на системе СФХ Thar 80, 250×21 мм колонка IC, 27,5 г/мин MeOH (чистый)+27,5 г/мин CO₂, 50% соразтворителя, 55 г/мин. Температура = 24°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 222 нм. Вводили 1,2 мл 32 мг образца, растворенного в 13 мл MeOH: ДХМ 7:6, c=2,46 мг/мл, т.е. 2,95 мг на пробу. Цикл = 10 мин, время анализа = 13 мин. Титульное соединение 332.0 представляло собой первый пик, выходящий из хиральной колонки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (dd, J=2,15, 0,59 Гц, 1H), 8,30 (dd, J=8,22, 2,15 Гц, 1H), 7,80 (m, J=8,22 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,02 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=7,43, 0,59 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,22 Гц, 1H), 6,78 (d, J=8,61 Гц, 2H), 5,06 (dd, J=8,31, 3,42 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,55 (dd, J=14,18, 3,42 Гц, 1H), 3,24 (dd, J=13,89, 8,22 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 538,0 (M+H)⁺.

Пример 333.0. Получение (R)-2-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (S)-2-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



333.0

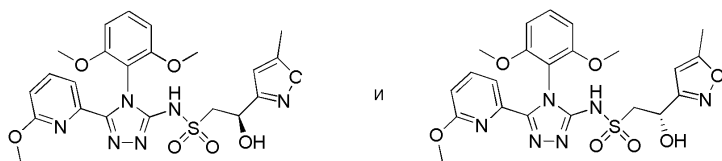
(R)-2-(5-Цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (S)-2-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 333.0.

Соединение согласно примеру 333.0 представляло собой второй пик, элюируемый из хиральной колонки при обработке 331.0 в условиях СФХ, описанных в примере 332.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 8,79 (шир.с, 1H), 7,99 (dd, J=8,31, 1,86 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,22 Гц, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,41 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=7,92, 0,88 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=8,61, 4,89 Гц, 2H), 5,24 (d, J=9,98 Гц, 1H), 3,73-3,75 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,21 (dd, J=14,18, 9,88 Гц, 1H), 3,16 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 538,0 (M+H)⁺.

Пример 334.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-3-изоксазолил)этансульфонамида и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-3-изоксазолил)этансульфонамида.



334.0

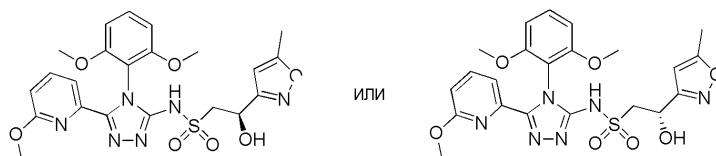
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-3-изоксазол)этансульфонамид и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-3-изоксазолил)этансульфонамид, пример 334.0.

Титульное соединение 334.0 получали согласно способу, описанному в примере 315.0, с применением 5-метилизоксазол-3-карбальдегида.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,71 (dd, J=8,22, 7,43 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=7,43, 0,78 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,34 Гц, 1H), 6,73-6,78 (m, 3H), 6,16 (d, J=0,59 Гц, 1H), 5,20 (dd, J=7,82, 4,30 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,40 (d, J=0,98 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 517,0 (M+H)⁺.

Пример 335.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-3-изоксазолил)этансульфонамида и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-3-изоксазолил)этансульфонамида.



335.0

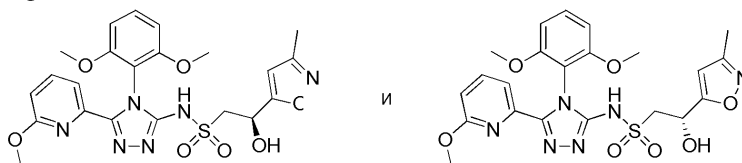
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-3-изоксазолил)этансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-3-изоксазолил)этансульфонамид, пример 335.0.

Рацемат соединения 334.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии. Использовали следующие условия разделения: Проводили на Thar 200, 250×30 мм колонка AD, 40 г/мин MeOH (20 mM NH₃)+60 г/мин CO₂, 40% соразтворителя, 100 г/мин. Температура 25°C, длина волны = 297 нм. Вводили 0,5 мл раствора 110 мг образца в 12 мл MeOH:ДХМ 7:5; с=9,2 мг/мл; 4,6 мг/проба. Цикл 5,3 мин; время анализа = 11 мин. Титульное соединение 335.0 представляло собой первый пик, выходящий из хиральной колонки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,70 (t, J=7,76 Гц, 1H), 7,59 (d, J=7,43 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,71-6,78 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 5,21 (dd, J=7,53, 4,60 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 517,0 (M+H)⁺.

Пример 336. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамида и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамида.



336.0

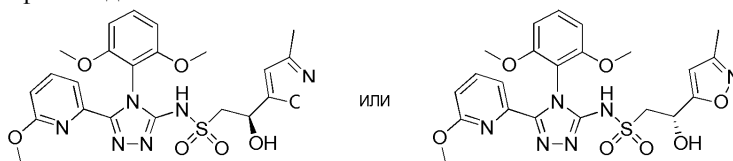
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамид и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамид, пример 336.0.

Титульное соединение 336.0 получали согласно способу, описанному в примере 315.0, с применением 3-метилизоксазол-5-карбальдегида.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,72 (dd, J=8,31, 7,53 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=7,43, 0,78 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,76 (m, 3H), 6,21 (s, 1H), 5,21 (dd, J=8,12, 4,01 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,38-3,51 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 517,0 (M+H)⁺.

Пример 337.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамида.



337.0

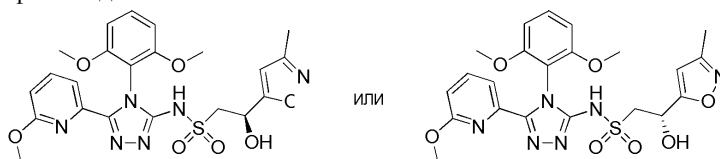
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамид, пример 337.0.

Рацемат 336.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии на два энантиомера. Условия разделения (Lotus Inc.): AD-H (2×15 см), 22% 1:1 ACN:MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, 220 нм, об. пробы: 0,7 мл, 10 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH. Титульное соединение 337.0 представляло собой первый пик, выходящий из хиральной колонки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,71 (t, J=7,68 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,19 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,73-6,79 (m, 3H), 6,21 (s, 1H), 5,21 (dd, J=8,22, 4,11 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,38-3,52 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 517,0 (M+H)⁺.

Пример 338.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамида.



338.0

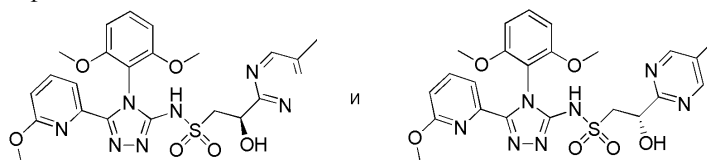
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-5-изоксазолил)этансульфонамид, пример 338.0.

Соединение согласно примеру 338.0 представляло собой второй пик, элюируемый из хиральной колонки при обработке 336.0 в условиях СФХ, описанных в примере 337.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,71 (dd, J=8,22, 7,43 Гц, 1H) 7,61 (d, J=7,19 Гц, 1H) 7,41 (t, J=8,51 Гц, 1H) 6,73-6,79 (m, 3H) 6,21 (s, 1H) 5,21 (dd, J=8,12, 4,01 Гц, 1H) 3,73 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,38-3,52 (m, 2H) 3,17 (s, 3H) 2,25 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 517,0 (M+H)⁺.

Пример 339.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамида и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамида.



339.0

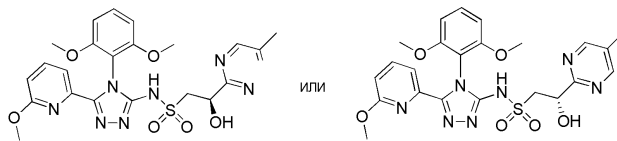
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид, пример 339.0.

Титульное соединение 339.0 получали согласно способу, описанному в примере 315.0, с применением 5-метилпиримидин-2-карбальдегида.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,66 (s, 2H), 7,71 (t, J=7,89 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,26 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,26 Гц, 1H), 6,72-6,79 (m, 3H), 5,25 (dd, J=7,63, 4,11 Гц, 1H), 3,70-3,76 (m, 7H), 3,47 (dd, J=14,28, 7,83 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 528,0 (M+H)⁺.

Пример 340.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамида.



340.0

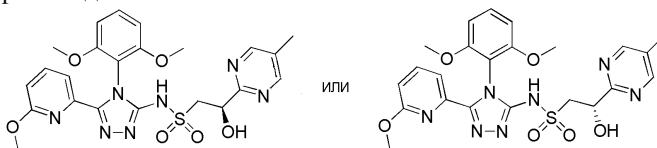
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид, пример 340.0.

Рацемат 339.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии на два энантиомера в условиях разделения Lotus Inc.: AD-H (2×15 см), 35% 1:1 АСN:MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 65 мл/мин, 220 нм, об. пробы: 0,6 мл, 9 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH. Титульное соединение 340.0 представляло собой первый пик, выходящий из хиральной колонки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (s, 2H), 7,71 (t, J=7,83 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,29 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,70-6,81 (m, 3H), 5,23 (dd, J=8,02, 4,11 Гц, 1H), 3,68-3,79 (m, 7H), 3,45 (dd, J=14,09, 8,02 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 528,0 (M+H)⁺.

Пример 341.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамида.



341.0

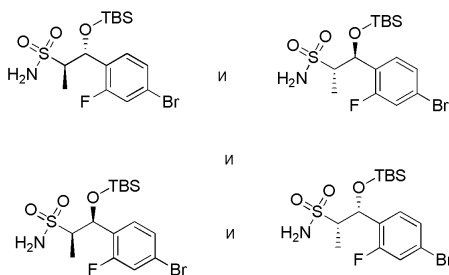
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид, пример 341.0.

Соединение согласно примеру 341.0 представляло собой второй пик, элюируемый из хиральной колонки при обработке 339.0 в условиях СФХ, описанных в примере 340.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (s, 2H), 7,71 (t, J=7,29 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,13 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,72-6,78 (m, 3H), 5,23 (dd, J=7,92, 4,21 Гц, 1H), 3,73 (m, 7H), 3,46 (dd, J=14,28, 8,02 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 528,0 (M+H)⁺.

Пример 342.0. Получение (1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.

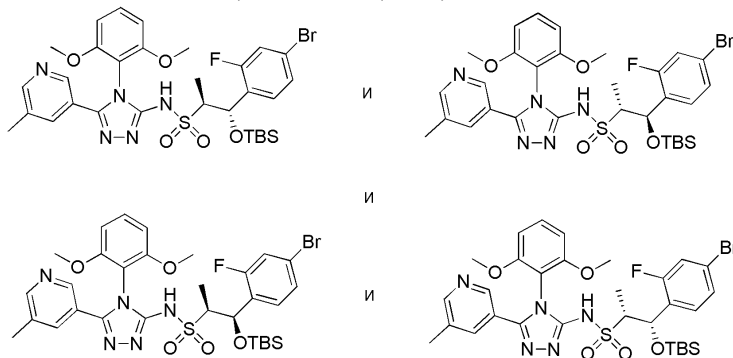


342.1

(1S,2S)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-сульфонамид, пример 342.1.

(1S,2S)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид (которые получали согласно способам, описанным в примере С) (308 мг, 0,987 ммоль) перегоняли в виде азеотропа с толуолом. Затем добавляли DMAP (12,05 мг, 0,099 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (178 мг, 1,18 ммоль), а после этого ДХМ (8 мл) и ТЭА (0,358 мл, 2,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Концентрировали реакционный продукт в вакууме и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep Gold, элюируя с градиентом 0-20% смесью EtOAc в гексанах, с получением 342.1 (372 мг, 88%) в виде маслянистого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 427,9 ($M+H$)⁺.

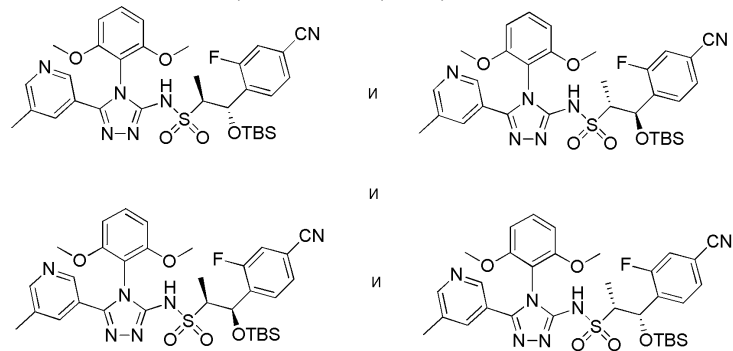


342.2

(1S,2S)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 342.2.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере А, где на начальной стадии проводили нагревание при 70°C в течение ночи, с получением 342.2 (149 мг, 68%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 722,0 ($M+H$)⁺.



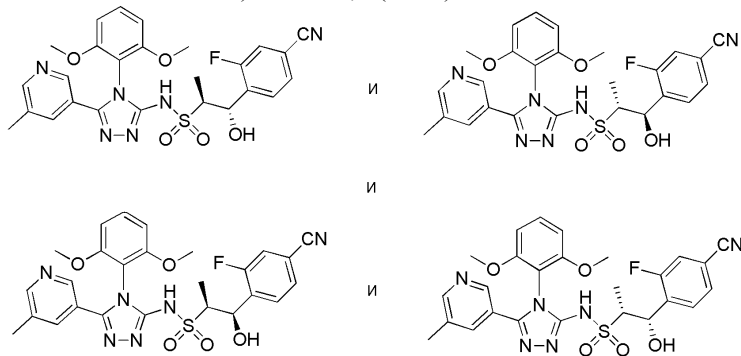
342.3

(1S,2S)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 342.3.

В пробирку для микроволнового реактора помещали 342.2 (146 мг, 0,20 ммоль), цианид цинка (39,0 мг, 0,33 ммоль, Alfa Aesar) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладий (46,8 мг, 0,041 ммоль, Strem Chemicals Inc.). Добавляли ДМФ (1,7 мл), дегазированный аргон, и дополнительно дегазировали смесь

аргоном. Смесь грели в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч и затем разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали ДХМ. Сушили слой в ДХМ, концентрировали и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep Gold, элюируя с градиентом 0-8% смесями MeOH в ДХМ, с получением 342.3 (65 мг).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 667,1 ($M+H$)⁺.



342.0

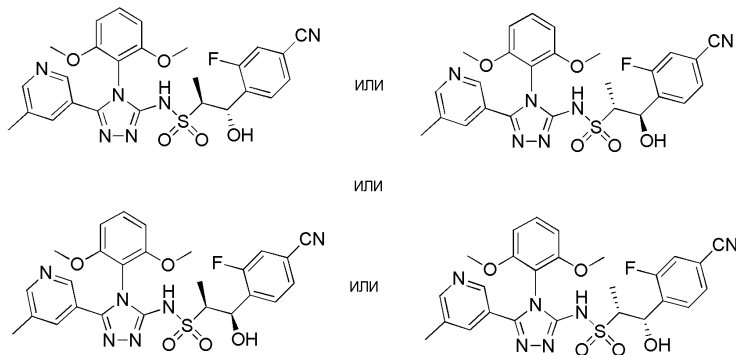
(1S,2S)-1-(4-Циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 342.0.

В колбу помещали 342.3 (65 мг, 0,097 ммоль) и добавляли дифтортриметилсиликат(IV) трис-(диметиламино)сульфония (81 мг, 0,292 ммоль), затем ДМФ (1,2 мл). Реакционную смесь грели при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали непосредственно путем обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Agilent SB C8, 0,1% ТФУ в CH₃CN/H₂O, градиент 30-80% в течение 25 мин (собирали пики, которые были видимыми при 220 нм). Лиофилизировали целевые фракции с получением соли ТФУ титального соединения 342.0 (34,5 мг) (белое твердое вещество) при диастереомерном отношении 6:1, что определяли путем ¹H ЯМР.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (d, J=1,37 Гц, 1H), 8,37 (d, J=1,76 Гц, 1H), 7,79-7,85 (m, 1H), 7,62-7,74 (m, 1H), 7,47-7,61 (m, 3H), 6,78-6,86 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 3,81 (шир.s, 3H), 3,77 (шир.s, 3H), 3,21-3,27 (m, 1H), 2,29-2,37 (m, 3H), 1,01-1,21 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 553,0 ($M+H$)⁺.

Пример 343.0. Получение (1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



343.0

(1S,2S)-1-(4-Циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-

диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 343.0.

Рацемат 342.0 (с диастереомерным отношением 6:1) разделяли на четыре изомера путем сверхкритической флюидной хроматографии, при этом были охарактеризованы только два изомера из пары основных диастереомеров. Пики пары неосновных диастереомеров охарактеризованы не были. Рацемат 342.0 очищали в 2 стадии. Пик 1 после первой очистки содержал 3 изомера и его очищали на второй стадии.

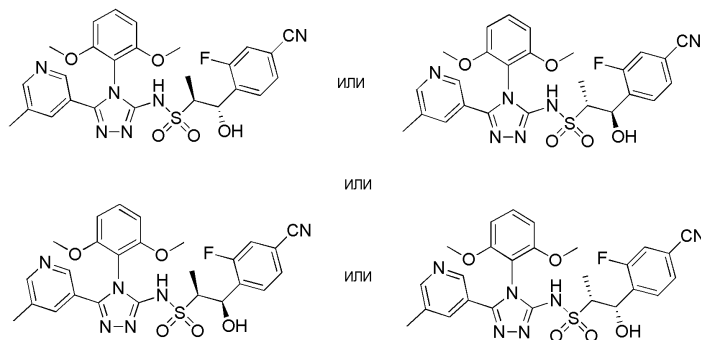
Стадия 1: проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка AS-H, 20 г/мин MeOH (чистый)+60 г/мин CO₂, 25% сорастворителя, 80 г/мин. Температура = 22°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 227 нм. Вводили 0,5 мл раствора 17 мг образца в 13 мл MeOH (10% ДХМ), c=5,4 мг/мл, 2,7 мг на пробу. Цикл = 7,0 мин, время анализа = 14 мин. Пик 1 сушили и концентрировали и повторно суспендировали в 5 мл MeOH.

Стадия 2: проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка CC4, 38 г/мин MeOH (чистый)+41 г/мин CO₂, 48% сорастворителя, 80 г/мин. Температура = 22°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 227 нм. Вводили 0,3 мл, цикл = 5,50 мин, время анализа = 16,0 мин. Титульное соединение 343.0 представляло собой первый пик (элюируемый быстрее остальных) пары основных диастереомеров, выходящий из хиральной колонки, который также представлял собой основной пик после очистки на 2 стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (шир.s, 1H), 8,30 (шир.s, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,57 (dd, J=7,92, 1,47 Гц, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 6,74-6,85 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,32-3,30 (m, 1H), 2,27 (s, 3H) 1,17 (d, J=6,85 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 553,0 (M+H)⁺.

Пример 344.0. Получение (1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



344.0

(1S,2S)-1-(4-Циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 344.0.

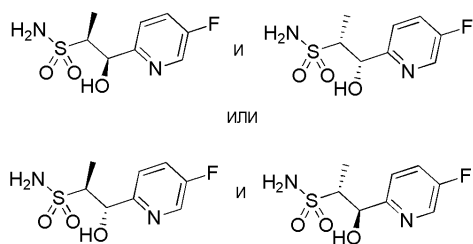
Соединение согласно примеру 344.0 представляло собой второй пик (который представлял собой 2 пик после очистки на 1 стадии) при хиральном разделении основного диастереомера, описанном в примере 343.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,21-8,59 (m, 2H), 7,66-7,75 (m, 2H), 7,58 (dd, J=8,12, 1,27 Гц, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 6,82 (dd, J=8,41, 5,87 Гц, 2H), 5,65 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,22-3,28 (m, 1H), 2,29-2,32 (m, 3H), 1,16-1,19 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 553,0 (M+H)⁺.

Пример 345. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-

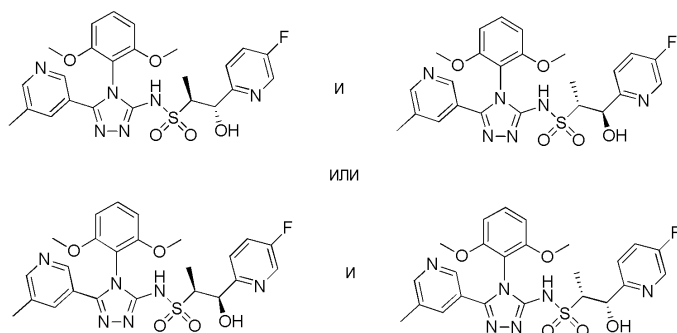
диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



345.1

(1R,2S)-1-(5-Фторпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 345.1.

Титульное соединение 345.1 получали согласно способу, приведенному в примере С, с использованием 12.0 и 5-фторпириналидегида. Выделяли пару основных диастереомеров, полученных на стадии альдольной реакции.



345.0

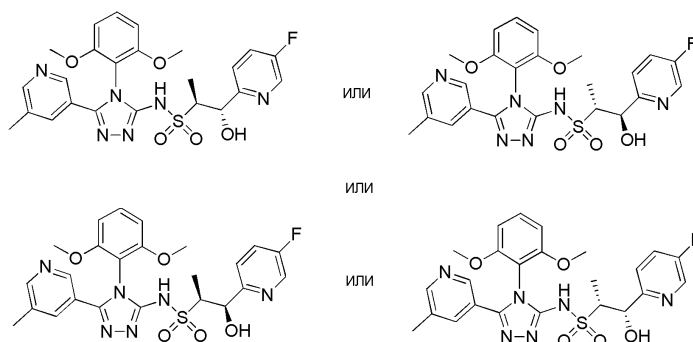
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 345.0.

Титульное соединение 345.0 получали при помощи того же способа, что описан в примере А, с применением 345.1, 1.0 и 3.11.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (шир.s, 1H), 8,34-8,43 (m, 2H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,53 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,77-6,86 (m, 2H), 5,35-5,41 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,58-3,65 (m, 1H), 2,32-2,35 (m, 3H), 1,10 (d, $J=7,04$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 529,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 346.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



346.0

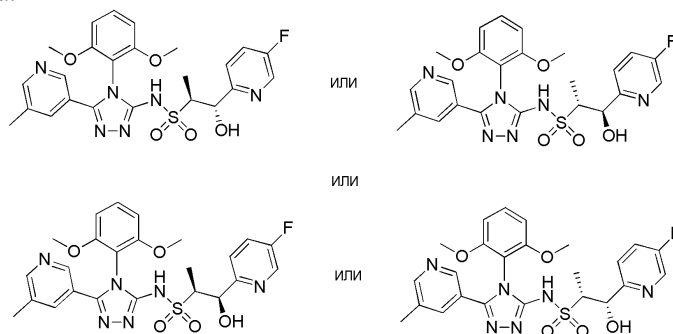
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 346.0.

Проводили хиральное разделение рацемата 345.0 на два энантиомера путем сверхкритической флюидной хроматографии. Условия разделения: проводили на Thar 200, 250×30 мм колонка AD-H, 33 мл/мин MeOH (чистый)+77 г/мин CO₂, 30% соразтворителя, 110 г/мин. Температура 20°C, длина волны = 273 нм. Вводили 1,5 мл раствора 192 мг в 12 мл 5:1 MeOH:ДХМ; с=16 мг/мл; 16,0 мг/проба. Цикл = 5,5 мин, время анализа = 11 мин. Титульное соединение 346.0 представляло собой первый пик, выходящий из хиральной колонки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,42-8,45 (m, 1H), 8,40 (t, J=1,47 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,96 Гц, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,59 (dd, J=6,75, 1,86 Гц, 2H), 7,51 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,76-6,84 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (qd, J=7,01, 1,86 Гц, 1H), 2,26-2,35 (m, 3H), 1,10 (d, J=7,04 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 529,0 (M+H)⁺.

Пример 347.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



347.0

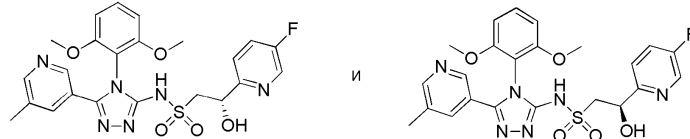
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридирил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 347.0.

Титульное соединение 347.0 представляло собой второй пик, элюируемый из хиральной колонки при обработке 345.0 в условиях СФХ, описанных в примере 346.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46-8,50 (m, 1H), 8,39-8,43 (m, 1H), 8,34-8,38 (m, 1H), 7,80 (d, J=0,78 Гц, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,52 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,77-6,87 (m, 2H), 5,36-5,40 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (qd, J=7,01, 2,05 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,10 (d, J=7,04 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 529,0 ($M+H$)⁺.

Пример 348.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



348.0

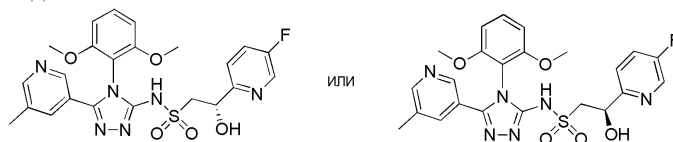
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 348.0.

Титульное соединение 348.0 получали согласно способам, описанным в примерах А и С, с использованием 2.0, 1.0, 13.0 и 5-фторпиколиналидегида.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (шир.s, 1H), 8,35-8,43 (m, 2H), 7,81-7,87 (m, 1H), 7,57-7,64 (m, 2H), 7,52 (t, J=8,56 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=8,56, 2,20 Гц, 2H), 5,15-5,23 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,59-3,69 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 2,34 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 515,0 ($M+H$)⁺.

Пример 349.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



349.0

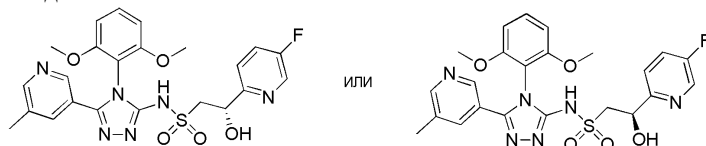
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 349.0.

Рацемат 348.0 очищали путем сверхкритической флюидной хроматографии на два энантиомера (условия разделения: колонка IA (2×15 см), 25% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 65 мл/мин, 220 нм. Об. пробы: 0,5 мл, 1 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Титульное соединение 349.0 представляло собой первый пик, выходящий из хиральной колонки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,47 (шир.s, 1H), 8,48 (d, J=3,32 Гц, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (td, J=8,81, 2,90 Гц, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 6,82 (d, J=8,50 Гц, 2H), 5,51 (шир.s, 1H), 4,96-5,07 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (dd, J=14,10, 3,32 Гц, 1H), 3,22 (dd, J=14,10, 8,50 Гц, 1H), 3,17 (d, J=5,18 Гц, 1H), 2,22-2,26 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 514,9 ($M+H$)⁺.

Пример 350.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



350.0

(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиридинил)-2-гидроксиэтансульфонамид, 350.0.

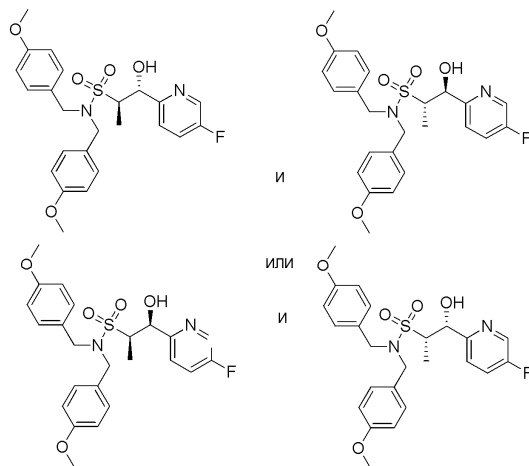
Соединение согласно примеру 350.0 представляло собой пик, элюируемый вторым при обработке 348.0 в условиях СФХ, описанных в примере 349.0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,38-13,55 (m, 1H), 8,44-8,51 (m, 2H), 8,20 (d, J=1,87 Гц, 1H), 7,71 (td, J=8,81, 2,90 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,50 Гц, 2H), 5,53 (шир.s, 1H), 4,97-5,07 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (dd, J=14,10, 3,32 Гц, 1H), 3,19-3,26 (m, 1H), 3,17 (d, J=5,18 Гц, 1H),

2,25 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 514,9 (M+H)⁺.

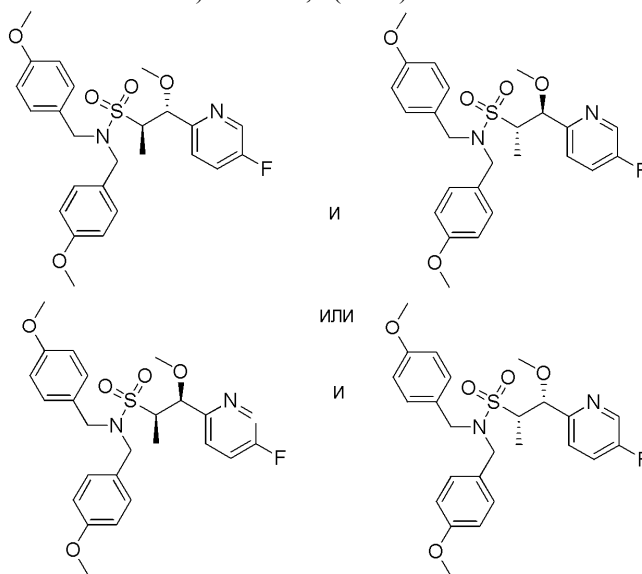
Пример 351.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



351.1

(1R,2R)-(5-Фторпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 351.1. Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере С. Титульное соединение 351.1 представляет собой основной диастереомер, выделенный из реакционной смеси.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 475,0 (M+H)⁺.



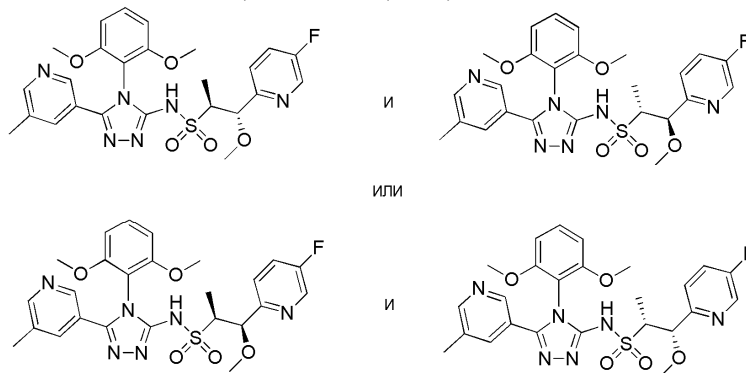
351.2

(1R,2R)-1-(5-Фторпиридин-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 351.2.

(1R,2R)-(5-Фторпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или

(1S,2R)-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид (351.1, 943 мг, 1,99 ммоль) перегоняли в виде азеотропа с толуолом. Добавляли метилтетрагидрофуран (20 мл) и охлаждали реакционную смесь до -78°C . Затем добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1,0 М в ТГФ, 2,39 мл, 2,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем по каплям добавляли метилиодид (373 мкл, 5,96 ммоль) при -78°C . Затем смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C . Затем нагревали реакционную смесь до -15°C и перемешивали в течение 1 ч. Анализ ЖХМС показывал, что взаимодействие проходило на $>95\%$. В холодный раствор добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали реакционную смесь EtOAc и концентрировали в вакууме. Объединяли остаток с продуктом взаимодействия, которое проводили в пересчете на 500 мг вещества согласно указанному способу, и очищали совместно на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep Gold, элюируя с градиентом 0-45% смесями EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 351.2 (1,34 г, выход 90%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 489,0 ($M+H$)⁺.



351.0

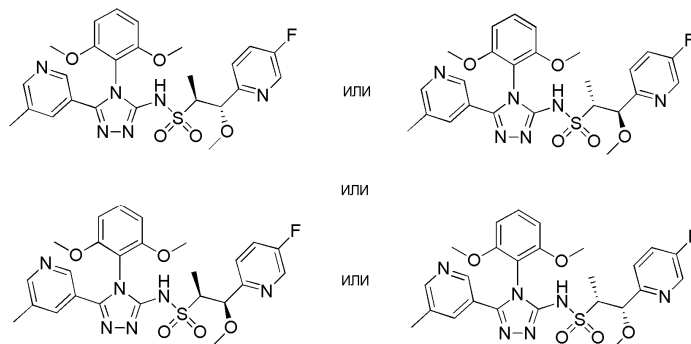
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 351.0.

Титульное соединение 351.0 получали согласно способам, описанным в примере С, и способам, описанным в примере А, получали 351.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 11,19 (шир.s, 1H), 8,43 (d, J=2,93 Гц, 2H), 8,33 (d, J=1,56 Гц, 1H), 7,58-7,68 (m, 1H), 7,35-7,52 (m, 3H), 6,68 (dd, J=8,61, 4,11 Гц, 2H), 4,98 (d, J=2,54 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,41 (qd, J=7,04, 2,54 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,13 (d, J=7,04 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 543,0 ($M+H$)⁺.

Пример 352.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



352.0

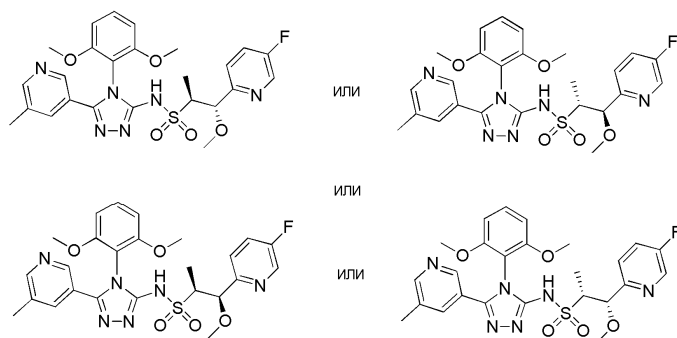
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 352.0.

Проводили хиральное разделение рацемата 351.0 на два энантиомера путем сверхкритической флюидной хроматографии. Использовали следующие условия разделения: колонка: Chiralpak AD-H, 2,1×15 см; подвижная фаза: 50% IPA/50% CO₂; расход: 80 г/мин; давление на выходе СФХ: 100 бар (10 МПа); длина волны: 274 нм; образец растворяли в концентрации 25 мг/мл в 1:1 MeOH:ДХМ; вводили 1,0 мл раствора образца или 25 мг на каждую пробу препарата. Титульное соединение 352.0 представляло собой первый пик, выходящий из хиральной колонки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40-8,49 (m, 2H), 8,32 (d, J=1,57 Гц, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,62 (td, J=8,61, 2,93 Гц, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 6,79 (d, J=8,61 Гц, 2H), 4,95-5,03 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (qd, J=7,04, 2,54 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (d, J=7,04 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 543,0 (M+H)⁺.

Пример 353.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



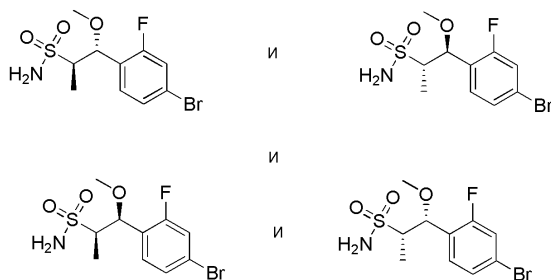
353.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 353.0. Соединение согласно примеру 353.0 представляло собой второй пик, элюируемый из колонки при обработке 351.0 в условиях СФХ, описанных в примере 352.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40-8,49 (m, 2H), 8,27-8,35 (m, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,62 (td, J=8,61, 2,93 Гц, 1H), 7,41-7,53 (m, 2H), 6,79 (d, J=8,61 Гц, 2H), 5,00 (d, J=2,54 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (qd, J=7,01, 2,45 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (d, J=7,04 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 543,0 (M+H)⁺.

Пример 354.0. Получение (1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, и (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, и (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, и (1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.

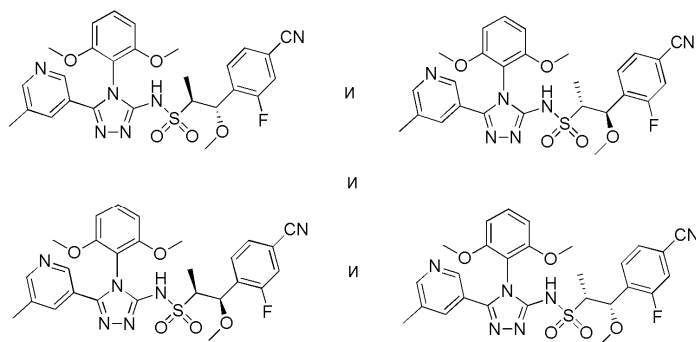


354.1

(1R,2S)-1-(4-Бром-2-фторфенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(4-бром-2-фторфенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 354.1.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере С, с использованием 5.0 и 4-бром-2-фторбензальдегида.

ЖХМС-ИЭР, пол. m/z : 347,9 ($M+Na$)⁺.



354.0

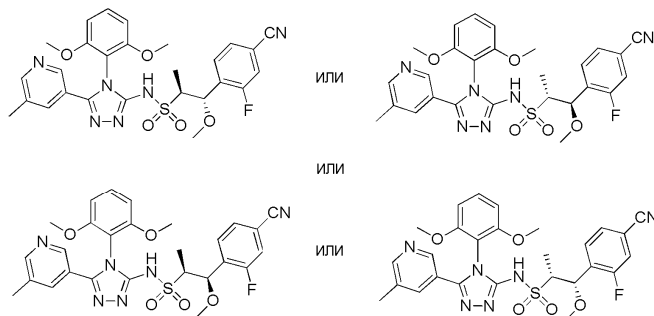
(1R,2S)-1-(4-Циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, и (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, и (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, и (1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 354.0.

Титульное соединение получали с применением 354.1, 1.0 и 3.11 согласно способу, описанному в примере А. Титульное соединение 354.0 получали в виде смеси 3:1 диастереомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,34-8,41 (m, 1H), 7,81-7,87 (m, 1H), 7,47-7,63 (m, 4H), 6,79-6,85 (m, 2H), 5,24 (d, J=2,54 Гц, 1H), 3,79 (m, J=9,80 Гц, 6H), 3,03-3,24 (m, 4H), 2,31-2,37 (m, 3H), 1,04-1,23 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 567,0 ($M+H$)⁺.

Пример 355.0. Получение (1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



355.0

(1R,2S)-1-(4-Циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 355.0.

Рацемат соединения 354.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии на четыре изомера. Элюируемый четвертым пик содержался в недостаточном количестве и не был охарактеризован.

Условия разделения:

Стадия 1: хиральная очистка (159 мг): проводили на системе СФХ Thar 80, 400×30 мм колонка AD-H, 28 г/мин EtOH (чистый)+52 г/мин CO₂, 35% соразтворителя, 80 г/мин. Температура = 22°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 275 нм. Вводили 1,3 мл раствора 159 мг образца в 17 мл MeOH:ДХМ 10:7; с=9,35 мг/мл, 12,15 мг на пробу. Цикл = 11 мин, время анализа = 20 мин.

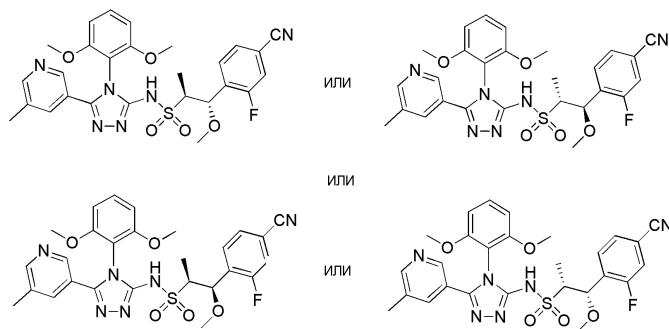
Стадия 2: хиральная очистка (94 мг): проводили на системе СФХ Thar 80, 250×21+150×21 мм колонки AD-H, 15 г/мин EtOH (чистый)+45 г/мин CO₂, 25% соразтворителя, 60 г/мин. Температура = 22°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 275 нм. Вводили 0,15 мл раствора 92 мг образца в 6 мл (5:1) MeOH:ДХМ; с=15,3 мг/мл, т.е. 2,3 мг на пробу. Цикл = 10 мин, время анализа = 22 мин.

Стадия 3: хиральная очистка (20,5 мг): проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка CC4, 40 г/мин MeOH (20 mM NH₃)+40 г/мин CO₂, 50% соразтворителя, 80 г/мин. Температура = 22°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 275 нм. Вводили 0,3 мл раствора 20,5 мг образца в 4 мл MeOH; с=5,1 мг/мл, т.е. 1,5 мг на пробу. Цикл = 4,7 мин, время анализа = 9,6 мин. Титульное соединение 355.0 представляло собой элюируемый первым пик основного диастереомера после хирального разделения (стадия 2, пик 2).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,32 (шир.s, 1H), 7,71 (шир.s, 1H), 7,45-7,64 (m, 4H), 6,80 (d, J=8,41 Гц, 2H), 5,18-5,30 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,12-3,23 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,85 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 567,0 (M+H)⁺.

Пример 356.0. Получение (1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



356.0

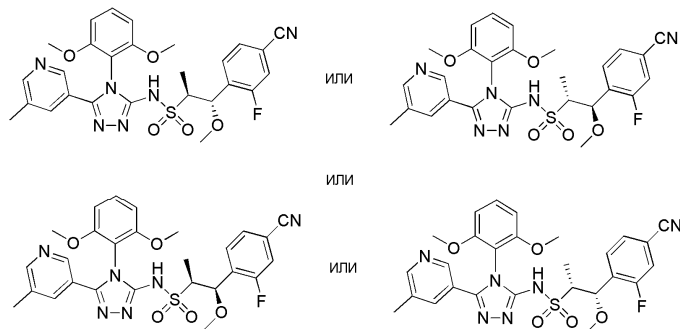
(1R,2S)-1-(4-Циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 356.0.

Соединение согласно примеру 356.0 представляло собой второй пик основного диастереомера после хирального разделения (стадия 1, пик 2) при обработке 354.0 в условиях СФХ, описанных в примере 355.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (d, J=1,37 Гц, 1H), 8,32 (m, J=2,00 Гц, 1H), 7,71 (d, J=0,78 Гц, 1H), 7,53-7,62 (m, 3H), 7,50 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,61 Гц, 2H), 5,24 (d, J=2,74 Гц, 1H), 3,15-3,22 (m, 4H), 2,26-2,33 (m, 3H), 1,19 (d, J=7,04 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 567,0 (M+H)⁺.

Пример 357.0. Получение (1R,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



357.0

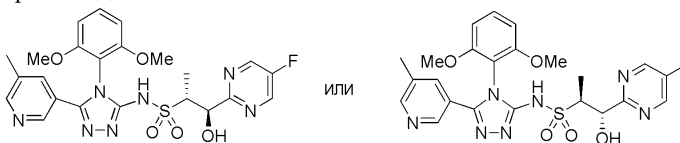
(1R,2S)-1-(4-Циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-1-(4-циано-2-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 357.0.

Соединение согласно примеру 357.0 представляло собой первый пик неосновного диастереомера после хирального разделения (стадия 3, пик 2) при обработке 354.0 в условиях СФХ, описанных в примере 355.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (шир.с, 1H), 8,31 (шир.с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,48-7,61 (м, 4H), 6,76-6,84 (м, 2H), 4,86-4,89 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,39-3,47 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,27-2,32 (м, 3H), 1,06 (d, J=7,05 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 567,0 (M+H)⁺.

Пример 358.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



358.0

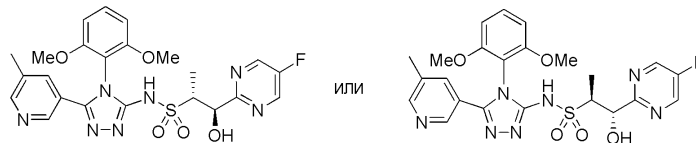
(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 358.0.

В раствор 21.0 (88 мг, 0,14 ммоль) в EtOH (1,4 мл) добавляли 12н. водный раствор HCl (57 мл, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ до завершения взаимодействия и затем разделяли в воде и EtOAc (2х). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-5% IPA в ДХМ) с получением рацемата спиртового продукта (52 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. Затем проводили очистку путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов. Проводили на системе СФХ Thar 350, 250×30 мм колонка AD-H, 48 г/мин IPA (чистый) + 72 г/мин CO₂ (40% соразтворителя 100 г/мин). Давление на выходе = 100 бар (10 МПа); температура = 19°C; длина волны = 215 нм. Вводили 0,8 мл раствора 50 мг образца в 8 мл (5:3) MeOH:ДХМ, т.е. 6,2 мг/мл, что давало 5,0 мг на пробу. Цикл = 8,3 мин, время анализа = 15 мин. Элюируемый первый пик представлял собой 358.0 (13,0 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,03 (шир.с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,48 (шир.с, 1H), 8,35 (шир.с, 1H), 7,73 (шир.с, 1H), 7,43 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=8,2, 6,2 Гц, 2H), 5,07 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,69-3,84 (м, 7H), 2,34 (с, 3H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 530,2 ($M+H$)⁺.

Пример 359.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



359.0

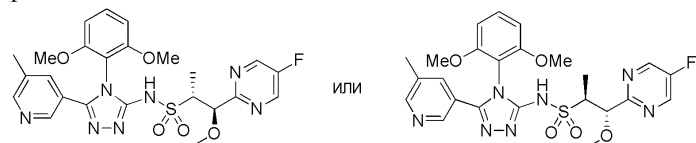
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 359.0.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 358.0, приводило к получению элюируемого вторым пика 359.0 (11,3 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ : 11,03 (шир.с, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,48 (шир.с, 1H), 8,35 (шир.с, 1H), 7,76 (шир.с, 1H), 7,43 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=8,3, 6,1 Гц, 2H), 5,07 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,70-3,85 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 530,2 ($M+H$)⁺.

Пример 360.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



360.0

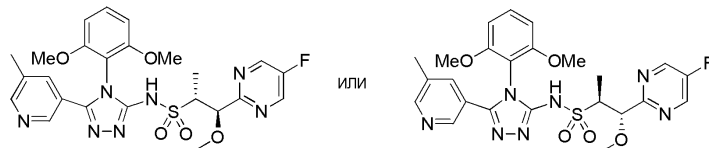
(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 360.0.

В смесь 1:1 продуктов, описанных в примерах 359.0 и 358.0 (83 мг, 0,16 ммоль), в ТГФ (1,6 мл) добавляли гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (31 мг, 0,78 ммоль), непосредственно после этого йодметан (20 мкл, 0,31 ммоль) при помощи шприца. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч и затем гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали ДХМ (3×) и сушили объединенные органические слои над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-10% IPA в ДХМ) с получением рацемата простого метилового эфира в качестве продукта (15 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. Затем проводили очистку путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов. Хиральная очистка (15 мг): проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка CC4, 40 г/мин MeOH (чистый) + 40 г/мин CO₂, 50% соразтворителя, 80 г/мин. Температура = 25°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 215 нм. Вручную вводили 0,5 мл раствора 15 мг образца в 3 мл MeOH; c=5,0 мг/мл, 2,5 мг на пробу. Время анализа = 25 мин. Элюируемый первым пик представлял собой соединение согласно примеру 360 (1,5 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ : 8,63 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,69 (шир.с, 1H), 7,40 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,58-6,66 (m, 2H), 4,82 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,71-3,82 (m, 7H), 3,24 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,24 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 544,1 ($M+H$)⁺.

Пример 361.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



361.0

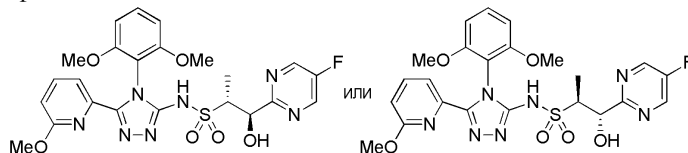
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 361.0.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 360.0, приводило к получению элюируемого вторым пика 361.0 (4,4 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,63 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,59-6,67 (m, 2H), 4,82 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,69-3,83 (m, 7H), 3,24 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,23 (d, $J=7,3$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 544,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 362.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



362.0

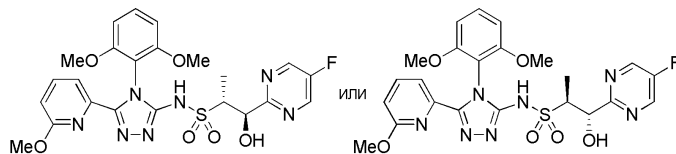
(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 362.0.

Согласно способу, описанному в примере А, проводили сочетание 20.0 (700 мг, 2,00 ммоль), 6-метоксипиридиногидрида (402 мг, 2,40 ммоль) и 1.0 (411 мг, 2,10 ммоль). После завершения взаимодействия реакционную смесь оставляли охлаждаться и гасили реакцию непосредственно 7н. раствором аммиака в MeOH (2,29 мл, 16,0 ммоль). Концентрировали полученную смесь и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (элюент: от чистых гексанов до чистого EtOAc) с получением рацемата спиртового продукта (551 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. 50 мг рацемата спирта очищали путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов. IC (2×15 см) 40% EtOH/ CO_2 , 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, 220 нм. Об. пробы: 1 мл, 5 мг/мл EtOH. Элюируемый первым пик обозначали как соединение согласно примеру 362.0 (18,0 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 11,00 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,54-7,69 (m, 2H), 7,34 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1H), 6,56-6,66 (m, 2H), 5,07 (dd, $J=6,6$, 5,1 Гц, 1H), 3,68-3,80 (m, 7H), 3,17 (s, 3H), 1,27 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 546,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 363.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



363.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 363.0.

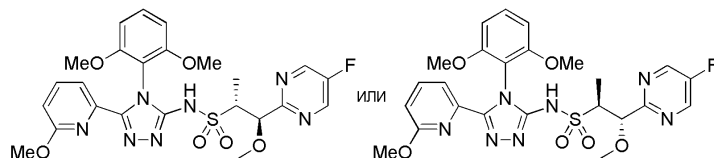
метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 363.0.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 362.0, приводило к получению элюируемого вторым пика, который обозначали как соединение согласно примеру 363.0 (16,1 мг).

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,02 (шир.с, 1Н), 8,60 (с, 2Н), 7,56-7,66 (м, 2Н), 7,36 (t, J=8,4 Гц, 1Н), 6,73 (dd, J=7,7, 1,3 Гц, 1Н), 6,56-6,66 (м, 2Н), 5,07 (d, J=6,6 Гц, 1Н), 3,68-3,80 (м, 7Н), 3,18 (с, 3Н), 1,29 (d, J=7,1 Гц, 3Н).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 546,0 (M+H)⁺.

Пример 364.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



364.0

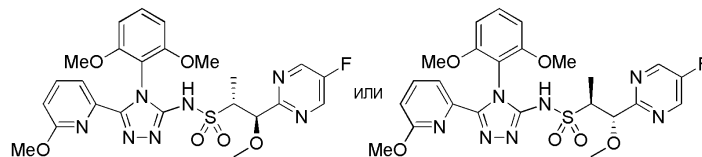
(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, 364.0.

В смесь 1:1 продуктов, описанных в примерах 362.0 и 363.0 (200 мг, 0,37 ммоль), в ТГФ (3,7 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле (73 мг, 1,83 ммоль)), непосредственно после этого йодметан (69 мкл, 1,10 ммоль) при помощи шприца. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и затем гасили реакцию насыщенным водным раствором хлоридом аммония. Смесь экстрагировали EtOAc (3×) и сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-10% IPA в ДХМ) с получением неочищенного продукта. Затем повторно очищали неочищенный продукт путем обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (Sunfire 10 мкм колонка C18, элюент: 35-55% ACN в воде в течение 20 мин, где оба растворителя содержали 0,1% ТФУ) с получением рацемата простого метилового эфира в качестве продукта (51 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. Затем проводили очистку путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов. Препаративный способ: способ анализа: AS-H (2×25 см) 20% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 65 мл/мин, 220 нм, об. пробы: 1 мл, 4 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH. Элюируемый первым пик (364.0, 15,0 мг).

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,30 (шир.с, 1Н), 8,64 (с, 2Н), 7,58-7,69 (м, 2Н), 7,33 (t, J=8,6 Гц, 1Н), 6,71 (d, J=7,8 Гц, 1Н), 6,57-6,66 (м, 2Н), 4,84 (d, J=6,6 Гц, 1Н), 3,74-3,82 (м, 4Н), 3,71 (с, 3Н), 3,25 (с, 3Н), 3,18 (с, 3Н), 1,23 (d, J=7,1 Гц, 3Н).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 560,2 (M+H)⁺.

Пример 365.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



365.0

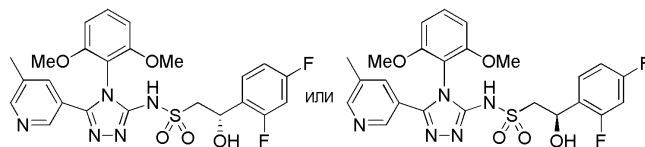
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 365.0.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 364.0, приводило к получению элюируемого вторым пика (365.0, 16,7 мг).

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,63 (с, 2Н), 7,55-7,67 (м, 2Н), 7,31 (t, J=8,4 Гц, 1Н), 6,69 (dd, J=7,7, 1,3 Гц, 1Н), 6,56-6,65 (м, 2Н), 4,83 (d, J=6,8 Гц, 1Н), 3,72-3,81 (м, 4Н), 3,69 (с, 3Н), 3,23 (с, 3Н), 3,17 (с, 3Н), 1,22 (d, J=7,3 Гц, 3Н).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 560,2 (M+H)⁺.

Пример 366.0. Получение (S)-2-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (R)-2-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



366.0

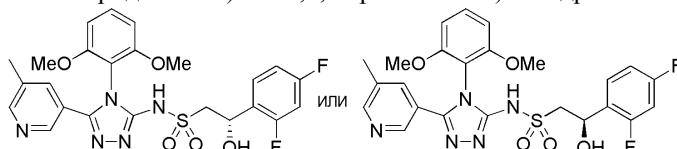
(S)-2-(2,4-Дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (R)-2-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 366.0.

Согласно способу, описанному в примере В, проводили сочетание 23.0 (100 мг, 0,42 ммоль) и 2.0 (190 мг, 0,51 ммоль) с получением рацемата спиртового продукта (120 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. Затем проводили очистку путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов. Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, 35% IPA, 274 нм, 193 бар (19,3 МПа). Элюируемый первым пик (366.0, 42,7 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,00 (шир.с, 1H), 8,47 (шир.с, 1H), 8,34 (шир.с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,37-7,57 (m, 2H), 6,87 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,77 (t, J=10,0 Гц, 1H), 6,64 (t, J=9,3 Гц, 2H), 5,41 (dd, J=8,2, 2,7 Гц, 1H), 4,40 (шир.с, 1H), 3,67-3,85 (m, 6H), 3,22-3,42 (m, 2H), 2,34 (с, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 532,1 (M+H)⁺.

Пример 367.0. Получение (S)-2-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (R)-2-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



367.0

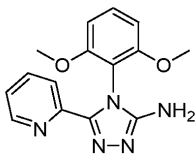
(S)-2-(2,4-Дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (R)-2-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 367.0.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 366.0, приводило к получению элюируемого вторым пика (367.0, 40,6 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 10,99 (шир.с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,34-7,56 (m, 2H), 6,87 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,77 (t, J=10,0 Гц, 1H), 6,64 (t, J=9,3 Гц, 2H), 5,42 (dd, J=8,3, 3,0 Гц, 1H), 4,40 (шир.с, 1H), 3,68-3,85 (m, 6H), 3,23-3,40 (m, 2H), 2,33 (с, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 532,1 (M+H)⁺.

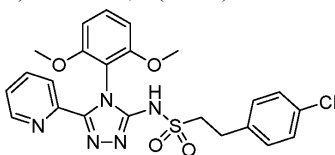
Пример 368.0. Получение 2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамида.



368.1

4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-амин, пример 368.1. При помощи того же способа, что применяли в синтезе согласно примеру 2.04, используя пиколиногидразид, получали 368.1.

ЖХМС-ИЭР (положительный ион) m/z: 298,2 (M+H)⁺.



368.0

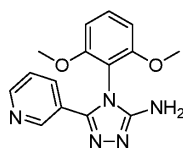
2-(4-Хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфон-амид, пример 368.0.

В раствор 368.1 (22 мг, 0,074 ммоль) и ТЭА (51,5 мкл, 0,370 ммоль) в ДХМ (370 мкл) добавляли 2-(4-хлорфенил)этансульфонилхлорид (коммерчески доступен в SynChem Inc., 35,4 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ. Затем дополнительно добавляли два эквивалента сульфонилхлорида и один эквивалент ТЭА. После завершения взаимодействия разбавляли смесь ДХМ и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением оранжевого маслянистого вещества. Очистка остатка путем препаративной ОФ-ВЭЖХ (55% ACN , вода, 0,1% ТФУ, изократическое элюирование) с применением колонки Sunfire™ Prep C18 OBD, 10 мкм, 30×150 мм (Waters, Milford, MA), 30 мл/мин, приводила к получению продукта. Выделяли вещество в виде свободного основания в стандартных условиях с получением 368.0 (5 мг, 13%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,34 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,79-7,86 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,44 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,74 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 500,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 369.0. Получение 2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамида.

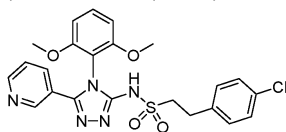


369.1

4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-амин, пример 369.1.

При помощи того же способа, что применяли в синтезе согласно примеру 2.04, используя никотиногидразид, получали соединение согласно примеру 369.1.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 298,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



369.0

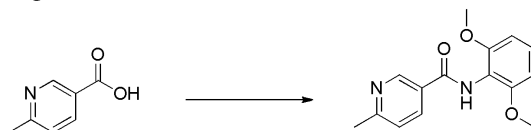
2-(4-Хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид, пример 369.0.

Используя 369.1, при помощи способа, описанного в примере 368.0, получали 369.0 (50 мг, 22%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,54-8,67 (m, 2H), 7,87 (dt, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=8,0, 5,1$ Гц, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 6,81 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 500,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

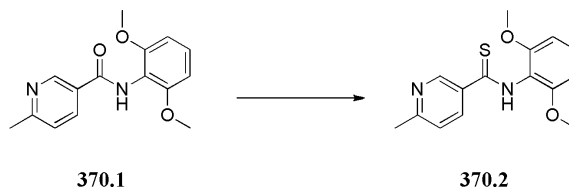
Пример 370.0. Получение 2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамида.



370.1

N-(2,6-Диметоксифенил)-6-метилникотинамид, пример 370.1. В перемешиваемый раствор 6-метилникотиновой кислоты (3,1 г, 22,8 ммоль) и ТЭА (9,5 мл, 68,5 ммоль) в ДМФ (76 мл) добавляли НАТУ (9,6 г, 25,1 ммоль). Через 3 мин добавляли 2,6-диметоксианилин (3,5 г, 22,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия. Реакцию гасили смесью насыщенного водного бикарбоната натрия и солевого раствора, затем экстрагировали смесь EtOAc (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 25-100% EtOAc /гексаны) с получением 370.1 (4,2 г, выход 68%) в виде бежевого твердого вещества.

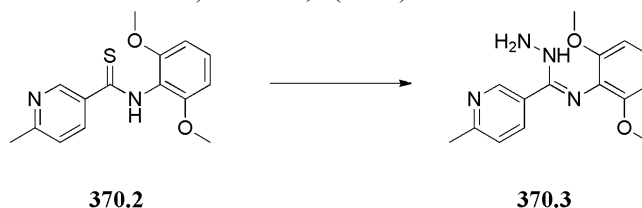
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 273,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



N-(2,6-Диметоксифенил)-6-метилпиридин-3-карботиоамид, пример 370.2.

В раствор 370.1 (4,2 г, 15,6 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли гексаметилдисилоксан (10,7 мл, 49,9 ммоль) и пентасульфид дифосфора (694 мг, 3,1 ммоль). Полученную суспензию грели при 100°C в течение 16 ч до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия. Концентрировали реакционную смесь и разделяли в воде и EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 370.2 (4,5 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества.

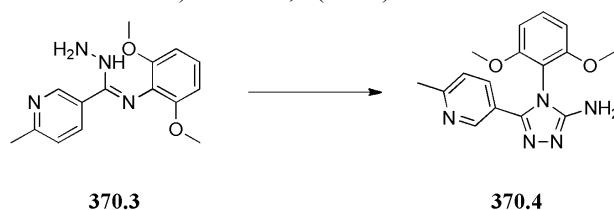
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 289,2 ($M+H$)⁺.



(Z)-N''-(2,6-Диметоксифенил)-6-метилникотинимидогидразид, пример 370.3.

В раствор 370.2 (2,42 г, 8,39 ммоль) в ТГФ (56 мл) добавляли раствор гидрата гидразина (80 мас.%, 3,3 мл, 84 ммоль). Полученную суспензию грели при температуре обратной конденсации в течение 1 ч до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь разделяли в солевом растворе и EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на колонке с нейтральным оксидом алюминия (элюент: 0-10% MeOH в ДХМ) с получением 370.3 (1,29 г, выход 54%) в виде беловатого твердого вещества.

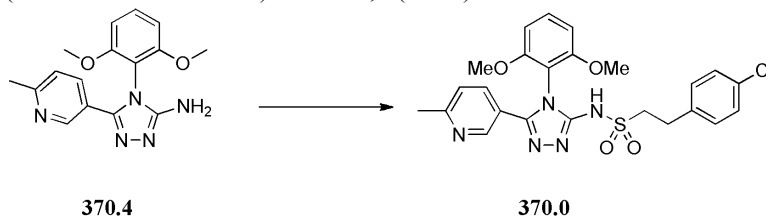
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 287,2 ($M+H$)⁺.



4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-амин, пример 370.4.

В раствор 370.3 (1,29 г, 4,51 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли раствор бромида цианогена (5 М, 2,70 мл, 13,5 ммоль). Полученный красный раствор грели при 60°C в течение 4 ч и затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Реакцию гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали смесь EtOAc (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire 5 мкм C18, элюент: 5-40% ACN в воде в течение 35 мин, где оба растворителя содержали 0,1% ТФУ) с получением 370.4 (428 мг, выход 31%) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 312,2 ($M+H$)⁺.



2-(4-Хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид, пример 370.0.

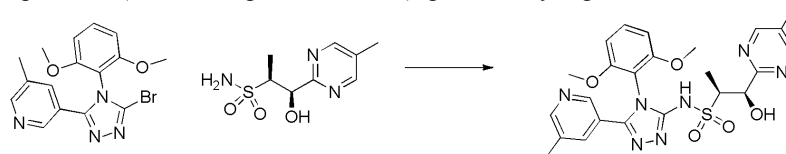
В раствор 370.4 (48 мг, 0,15 ммоль) и ТЭА (107 мкл, 0,77 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 2-(4-хлорфенил)этансульфонилхлорид (96 мг, 0,40 ммоль). Полученный раствор перемешивали при КТ в течение 2,5 дня, после чего анализ ЖХМС указывал на прохождение частичной конверсии. Реакционную смесь разделяли в насыщенном водном бикарбонате натрия и EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем обращенно-фазовой

препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire 5 мкм C18, элюент: 20-50% ACN в воде в течение 35 мин, где оба растворителя содержали 0,1% ТФУ) с получением 370.0 (9,6 мг, выход 12%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,53 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,96 (dd, $J=8,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,52 (dt, $J=8,5, 4,3$ Гц, 2H), 7,28 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,17 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,20-3,28 (m, 2H), 2,94-3,07 (m, 2H), 2,61 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 514,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 371.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



2.0

11.0

371.0

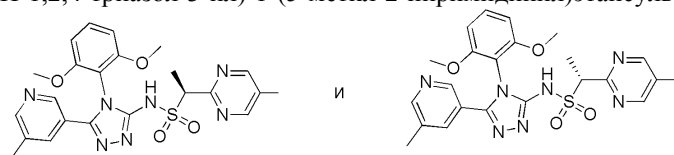
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 371.0.

Смесь (1R,2S)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, 11.0 (253 мг, 1,09 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридина, 2.0 (575 мг, 1,53 ммоль), и диоксана (6 мл) нагревали до 60°C, после чего раствор становился гомогенным. Раствор оставляли охлаждаться до КТ и обрабатывали Cs_2CO_3 (918 мг, 2,82 ммоль) и рацематом транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,35 мл, 2,22 ммоль). Затем продували раствор N_2 в течение 10 мин, после чего обрабатывали йодидом меди(I) (130 мг, 0,68 ммоль) и перемешивали на масляной бане при 80°C. Через 3 дня охлаждали реакционную смесь до КТ и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество фильтровали через шприц-фильтр и затем очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenex Gemini (10 мкм, C18, 110 Å, Axia, 100×50 мм), элюируя с расходом 90 мл/мин и линейным градиентом 10-35% смесью ACN (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 мин. Целевые фракции выливали в 10% $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{ДХМ}$ и экстрагировали $\text{CHCl}_3/\text{PrOH}$ (9:1) с получением (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (371.0, 60 мг, выход 10%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,58 (s, 2H), 8,46 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,66 (s, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,07 (шир.s, 1H), 3,81-3,91 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,21 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 526,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 372.0. Получение (1R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамида и (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамида.



372.0

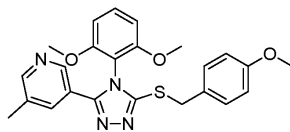
(1R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид и (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид, 372.0.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 371.0, приводило к получению побочного продукта. Фракции выливали в 10% $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{ДХМ}$ и экстрагировали $\text{CHCl}_3:\text{iPrOH}$ (9:1) с получением (1R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамида и (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамида 372.0.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 11,08 (шир.s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,47 (s, $J=3,8$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,65 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 496,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 373.0. Получение 4-(3-хлор-2,6-диметоксифенил)-N-(2-(4-хлорфенил)этил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-сульфонамида.



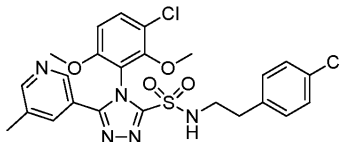
373.1

3-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-((4-метоксибензил)тио)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин, пример 373.1.

В раствор 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридина, пример 2.0 (231 мг, 0,62 ммоль), в 1,2-диметоксигтане (2,0 мл) добавляли ацетат палладия (II) (11 мг, 0,049 ммоль), (R)-(-)-1-[(S)-2-(дициклогексилфосфино)ферроцен]этил-ди-трет-бутилфосфин (24,2 мг, 0,044 ммоль, Strem Chemicals, Inc.), 4-метокси-альфа-толуолтиол (0,10 мл, 0,65 ммоль, техн., 90%, Sigma-Aldrich) и трет-бутоксид натрия (2,0 М в ТГФ, 0,63 мл, 1,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 2 ч анализ ЖХ-МС указывал на израсходование исходного вещества. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ и разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные слои в EtOAc концентрировали в вакууме и наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep® (12 г), элюируя смесями 0-50% EtOAc:EtOH (3:1) в гептане, с получением титульного соединения (373.1, 26 мг, выход 9,42%) в виде маслянистого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,39 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,62 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 6H), 2,32 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 449,1 (M+H)⁺.



373.0

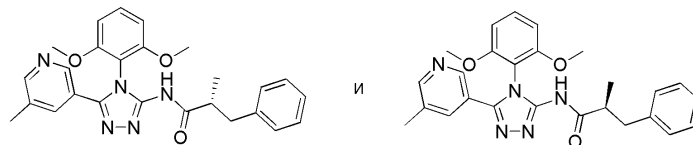
4-(3-Хлор-2,6-диметоксифенил)-N-(2-(4-хлорфенил)этил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-сульфонамид, пример 373.0.

В выдерживаемый при 0°C раствор 3-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-((4-метоксибензил)тио)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридина (26 мг, 0,058 ммоль) в смеси ACN/AcOH/H₂O (0,40 мл/0,015 мл/0,010 мл) по частям добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (25,6 мг, 0,13 ммоль). После выдерживания при 0°C в течение 3 ч анализ ЖХ-МС указывал на то, что взаимодействие происходило не полностью. Таким образом, реакцию смесь обрабатывали дополнительным количеством 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоина (13 мг) и перемешивали на ледяной бане. Через 45 мин концентрировали реакцию смесь в вакууме, помещали в ДХМ (3 мл) и охлаждали на ледяной бане. После перемешивания в течение 5 мин медленно добавляли 5% раствор NaHCO₃ (3 мл) и перемешивали раствор на ледяной бане в течение 15 мин. Отделяли органический слой. Реакционную смесь обрабатывали 2-(4-хлорфенил)-этиламинам (8,11 мкл, 0,058 ммоль, Sigma-Aldrich) и ТЭА (8,06 мкл, 0,058 ммоль) и перемешивали при КТ. Через 16 ч разбавляли реакцию смесь водой и повторно экстрагировали водный слой ДХМ (10 мл). Концентрировали объединенные слои в ДХМ в вакууме и наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep® (4 г), элюируя смесями 0-50% EtOAc:EtOH (3:1) в гептане. Вещество повторно очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenex Luna (5 мкм, фенил-гексил, 100 Å, 100×30 мм), элюируя с расходом 45 мл/мин и линейным градиентом 10-90% смесями ACN (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 12 мин, с получением соли ТФУ титульного соединения (373.0, 12 мг, 31%) после лиофилизации.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,60 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,47 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,53 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 6,83 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,20 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,97 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 548,2, 550,1 (M+H)⁺.

Пример 374.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метил-3-фенилпропанамида и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метил-3-фенилпропанамида.



374.0

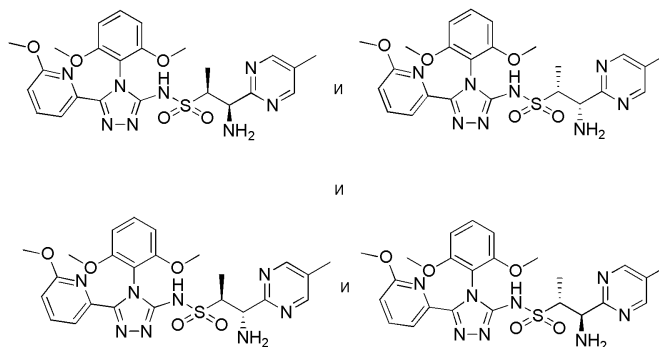
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метил-3-фенилпропанамида и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метил-3-фенилпропанамида, пример 374.0.

В раствор 4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-амин, пример 2.04 (191 мг, 0,61 ммоль), и ДХМ (5 мл) добавляли смесь (S)-2-метил-3-фенилпропановой кислоты и (R)-2-метил-3-фенилпропановой кислоты (100,9 мг, 0,61 ммоль), НАТУ (304 мг, 0,80 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,21 мл, 1,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ. Через 2 дня разбавляли реакционную смесь ДХМ (10 мл) и промывали водой (10 мл). Слой в ДХМ наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep® (12 г), элюируя смесями 0-70% EtOAc:EtOH (3:1) в гептане, с получением титльного соединения (374.0, 80 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,41 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,42 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,11-7,25 (m, 5H), 6,63 (dd, $J=8,5$, 5,0 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,06 (шир.s, 1H), 2,55 (dd, $J=13,2$, 8,1 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,44-1,54 (m, 1H), 1,08 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 458,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 375.0. Получение (1R,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

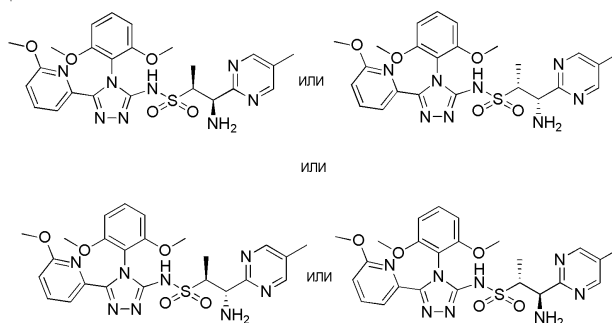


375.0

(1R,2S)-1-Амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 375.0.

В смесь N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида (421,1, 90 мг, 0,17 ммоль) и ацетата аммония (120 мг, 1,55 ммоль) в MeOH (0,75 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (11 мг, 0,175 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1,5 ч. Удаляли растворитель и очищали остаток путем хроматографии на 10 г колонке Biotage Ultra, элюируя с градиентом 0-50% смесями 3:1 EtOAc/EtOH в ДХМ, с получением титульного соединения 375.0 (59 мг, 0,11 ммоль, выход 65,4%) в виде белого твердого вещества.

Пример 376.0. Получение (1R,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



376.0

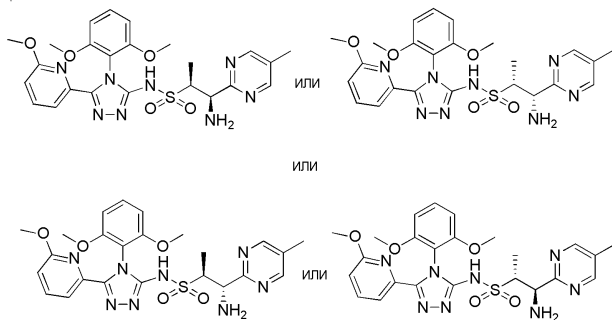
(1R,2S)-1-Амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 376.0.

Проводили хиральную очистку смеси диастереомеров, полученную в примере 375.0. Использовали следующие условия: (AD-H (21×150 мм, S/N=3242, обращенная фаза) 5 мкм, органический модификатор: 30% EtOH с 20 mM NH₃. F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=179 бар (17,9 МПа)), получали чистые энантиомеры. Элюируемый первым пик представлял собой соединение согласно примеру 376.0.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,55 (s, 2H), 7,55-7,69 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,71 (dd, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 6,55-6,67 (m, 2H), 4,35 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,14 (d, J=6,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 541,0 (M+H)⁺.

Пример 377.0. Получение (1R,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



377.0

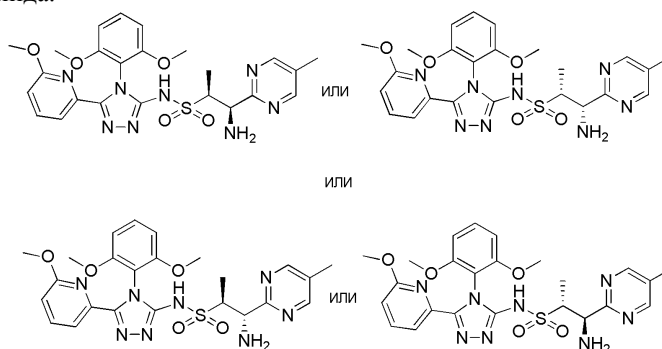
(1R,2S)-1-Амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 377.0.

Проводили хиральную очистку смеси четырех диастереомеров, описанной в примере 375.0, при помощи способа, описанного в примере 376.0. Элюируемый вторым пик представлял собой соединение согласно примеру 377.0.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,55 (s, 2H), 7,55-7,69 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,71 (dd, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 6,55-6,67 (m, 2H), 4,35 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,14 (d, J=6,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 541,0 (M+H)⁺.

Пример 378.0. Получение (1R,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



378.0

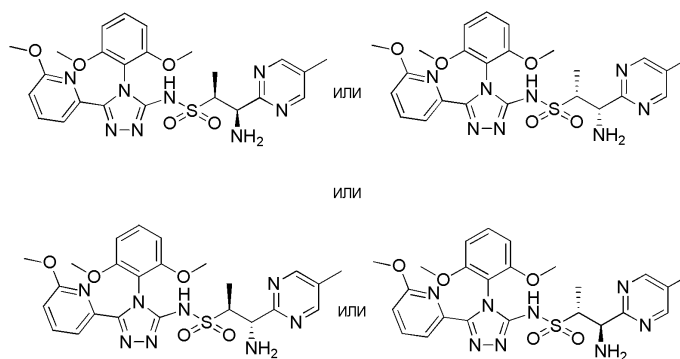
(1R,2S)-1-Амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 378.0.

Проводили хиральную очистку смеси диастереомеров, полученной в примере 375.0, соединение согласно примеру 378.0 получали в виде пика, элюируемого третьим. Использовали следующие условия: (AD-H (21×150 мм, S/N=3242, обращенная фаза) 5 мкм, органический модификатор: 30% EtOH с 20 mM NH₃, F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=179 бар (17,9 МПа)).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,54 (s, 2H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,32 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=11,5, 8,4 Гц, 2H), 4,35 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,17-1,23 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 541,0 (M+H)⁺.

Пример 379.0. Получение (1R,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



379.0

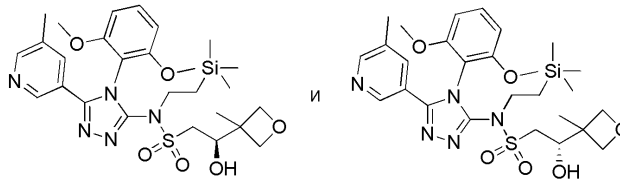
(1R,2S)-1-Амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 379.0.

Проводили хиральную очистку смеси диастереомеров, описанной в примере 375.0, получали соединение согласно примеру 379.0 в виде пика, элюируемого четвертым. Использовали следующие условия: (AD-H (21×150 мм, S/N=3242, обращенная фаза) 5 мкм, органический модификатор: 30% EtOH с 20 mM NH₃, F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=179 бар (17,9 МПа)).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,54 (s, 2H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,32 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=11,5, 8,4 Гц, 2H), 4,35 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,17-1,23 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 541,0 (M+H)⁺.

Пример 381.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метилоксетан-3-ил)этансульфонамида и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метилоксетан-3-ил)этансульфонамида.



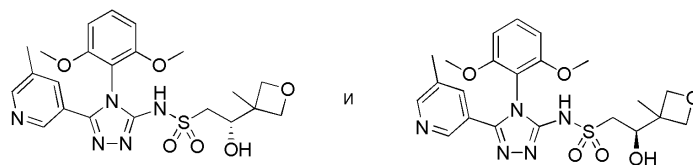
6.0

381.1

(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метилоксетан-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метилоксетан-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)-этил)этансульфонамид, 381.1.

В 20 мл сцинтилляционной пробирке растворяли 6.0 (0,200 г, 0,41 ммоль) в метилтетрагидрофуране (2 мл) и охлаждали на бане сухой лед-ацетон. Затем по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 0,195 мл, 0,488 ммоль) и перемешивали смесь при указанной температуре в течение 20 мин. По каплям добавляли 3-метилоксетан-3-карбальдегид (0,039 мл, 0,45 ммоль, Advanced ChemBlocks) и перемешивали реакционную смесь при медленном нагревании охлаждающей бани. Через 5 ч гасили реакцию путем добавления полунасыщенного водного хлорида аммония (0,3 мл). Смесь разделяли в полунасыщенном водном хлориде аммония (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические фазы сушили путем пропускания через картридж для экстракции Chem Elute, элюируя EtOAc (2×20 мл). Концентрировали органическое вещество и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-70% смесями 3:1 EtOAc/EtOH в гексанах) с получением 381.1 (0,040 г, 0,067 ммоль, выход 16,5%) в виде желтой пасты.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 590,0 (M+H)⁺.

**381.0**

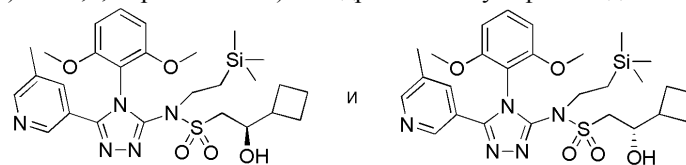
(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метилоксетан-3-ил)этансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метилоксетан-3-ил)этансульфонамид, пример 381.0.

В перемешиваемый раствор 381.1 (0,038 г, 0,064 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли триметилсилилдифторид трис-(диметиламино)серы (0,035 г, 0,13 ммоль, SynQuest Laboratories). Смесь помещали в нагревательный блок при 110°C и перемешивали в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество триметилсилилдифторида трис-(диметиламино)-серы (0,033 г, 0,12 ммоль) при комнатной температуре и затем перемешивали смесь при 110°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ и затем разделяли в воде (10 мл) и 10% IPA в хлороформе (10 мл). Водную фазу экстрагировали 10% IPA в хлороформе (10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным водным хлоридом натрия (20 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-50% смесями 3:1 EtOAc/EtOH в ДХМ) и лиофилизировали с получением 381.0 (7,4 мг, 0,015 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,03 (шир.с, 1H), 8,52-8,28 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=4,9, 8,6 Гц, 2H), 4,61 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,45 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,33 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (d, J=5,8 Гц, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 489,9 (M+H)⁺.

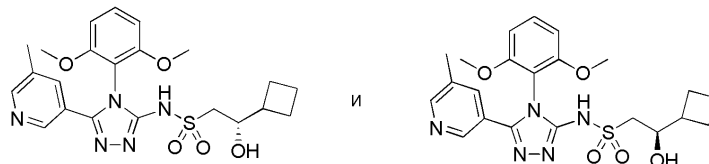
Пример 382.0. Получение (R)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (S)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

**382.1**

(R)-2-Циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (S)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, 382.1.

Указанное вещество получали аналогично соединению, описанному в примере 381.1, с применением 1-циклобутанальдегида (коммерчески доступен в Astatech, Inc.).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 574,0 (M+H)⁺.

**382.0**

(R)-2-Циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (S)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, 382.0. Титульное соединение получали аналогично соединению, описанному в примере 381.0, с применением 382.1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,02 (шир.с, 1H), 8,46 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=4,5, 8,5 Гц, 2H), 4,03 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (шир.с, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10-1,73 (m, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 474,0 (M+H)⁺.

Пример 383.0. Получение рацемата (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпириимидин-2-ил)этансульфонамида и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпириимидин-2-ил)этансульфонамида.

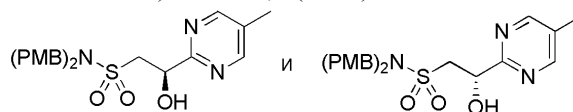


14.02

383.1

5-Метилпириимидин-2-карбальдегид, пример 383.1. В 500 мл круглодонную колбу помещали соединение согласно примеру 14.02 (рацемат, 1,50 г, 8,93 ммоль), диоксан (60 мл) и воду (15 мл). Светло-желтый раствор охлаждали на бане лед-вода. Добавляли периодат натрия (4,81 г, 22,5 ммоль) и удаляли охлаждающую баню. Затем перемешивали белую смесь при КТ в течение 1,5 ч. Добавляли ДХМ (100 мл) и фильтровали смесь через слой MgSO_4 . Осадок на фильтре промывали дополнительным количеством ДХМ (400 мл). Концентрировали фильтрат и затем перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2×10 мл) с получением 383.1 (0,914 г, 7,48 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 123,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

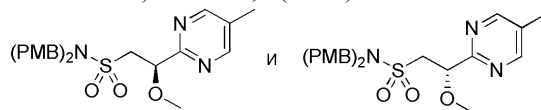


383.2

(R)-2-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпириимидин-2-ил)этансульфонамид и (S)-2-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпириимидин-2-ил)этансульфонамид, пример 383.2.

В 250 мл круглодонную колбу помещали 13.0 (2,50 г, 7,45 ммоль) и ТГФ (30 мл) и охлаждали на бане сухой лед-ацетон до тех пор, пока внутренняя температура не достигала -75°C . Затем медленно добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 3,28 мл, 8,20 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже -72°C , в течение 15 мин. Затем перемешивали смесь на охлаждающей бане в течение 20 мин. Медленно добавляли 383.1 (0,910 г, 7,45 ммоль) в ТГФ (12 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -71°C , в течение 15 мин. Желтую смесь перемешивали при медленном нагревании охлаждающей бани, и температура повышалась до КТ в течение ночи. Затем гасили реакцию 2 мл нас. NH_4Cl и разделяли в полунасыщенном водном хлориде аммония (50 мл) и EtOAc (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (40 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл) и насыщенным водным хлоридом натрия (50 мл). Органическую фазу сушили путем пропускания через картридж для экстракции Chem Elute, элюируя EtOAc (2×10 мл). Концентрировали органическую фазу и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-50% смесей 3:1 EtOAc/EtOH в гексанах) с получением 383.2 (1,45 г, 3,17 ммоль, выход 43%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 457,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



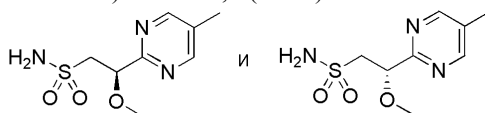
383.3

(R)-2-Метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпириимидин-2-ил)этансульфонамид и (S)-2-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпириимидин-2-ил)этансульфонамид, пример 383.3.

В 250 мл круглодонную колбу помещали 383.2 (1,44 г, 3,15 ммоль) и метилтетрагидрофуран (40 мл) с получением светло-желтой суспензии. Смесь охлаждали на бане сухой лед-ацетон. Когда внутренняя температура достигала -71°C , медленно добавляли KHMDS (1,0 М в ТГФ, 3,46 мл, 3,46 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже -69°C , в течение 8 мин. Смесь перемешивали на охлаждающей бане и оставляли нагреваться до -65°C . Медленно добавляли метил-трифторметансульфонат (Matrix Scientific, 0,520 мл, 4,72 ммоль), чтобы внутренняя температура не превышала -64°C , в течение 8 мин. Смесь перемешивали при -67 - -68°C в течение 20 мин. Затем гасили реакцию путем добавления 30 мл полунасыщенного NH_4Cl . Удаляли охлаждающую баню и оставляли смесь нагреваться до КТ. Добавляли EtOAc (20 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (70 мл) и насыщенным водным хлоридом натрия (70 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-60% смесей EtOAc в гексанах). Смешанную фракцию повторно очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-50% смесей ацетон/гексаны) с получением 383.3 (0,225 г, 0,48 ммоль, выход 15%) в виде прозрачного маслянистого ве-

щества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 471,9 ($M+H$)⁺.

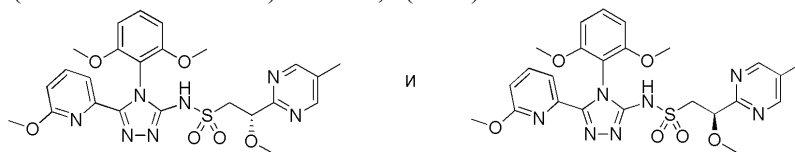


383.4

(R)-2-Метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид и (S)-2-метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид, пример 383.4.

В 20 мл скintилляционную пробирку помещали 383.3 (0,224 г, 0,48 ммоль), анизол (Aldrich, 0,20 мл, 1,83 ммоль) и ДХМ (1 мл). Добавляли ТФУ (1,0 мл, 13 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 19 ч. Добавляли дополнительное количество ТФУ (0,5 мл) и продолжали перемешивать при КТ в течение еще 3,5 ч. Затем концентрировали смесь и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-50% смесей 3:1 EtOAc/EtOH в ДХМ) с получением 383.4 (0,081 г, 0,35 ммоль, выход 74%) в виде прозрачной пасты.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 232,0 ($M+H$)⁺.



383.0

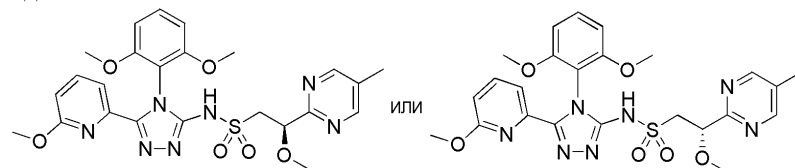
(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид, пример 383.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере А, с применением 383.4 (0,080 г, 0,35 ммоль), 1.0 (0,0685 г, 0,351 ммоль) и 6-метоксипиколиногидразида (Adesis, Inc, 0,060 г, 0,36 ммоль). Получали титульное соединение 383.0 (0,0723 г, 0,13 ммоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 11,27 (шир.s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 6,70 (dd, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,94 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,64-3,85 (m, 8H), 3,32 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 542,0 ($M+H$)⁺.

Пример 384.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамида или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамида.



384.0

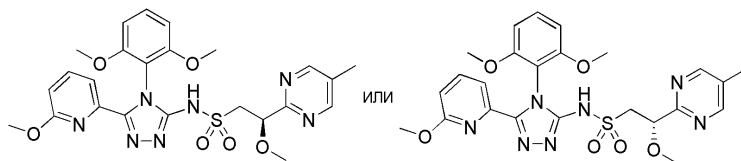
(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид, пример 384.0.

Соединение согласно примеру 383.0 разделяли путем СФХ (Chiralpak AS-H 21,2×250 мм, 30% MeOH (20 mM NH₃) в CO₂, расход 70 мл/мин), получали два энантиомера. Соединение согласно примеру 384.0 представляло собой пик, элюируемый первым.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 8,61 (s, 2H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,31 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,94 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,71-3,73 (m, 6H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 541,9 ($M+H$)⁺.

Пример 385.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамида или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамида.



385.0

(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид, пример 385.0.

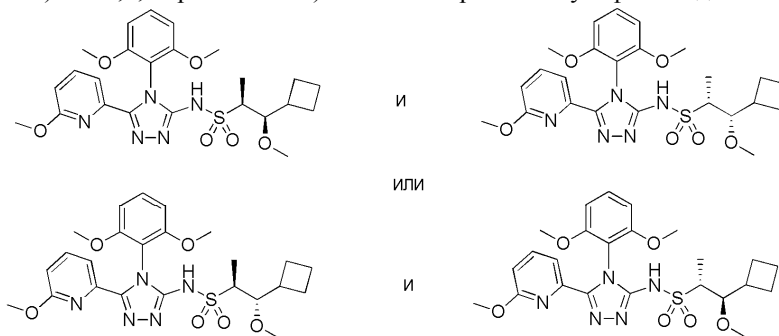
Соединение согласно примеру 383.0 разделяли путем СФХ (Chiralpak AS-H 21,2×250 мм, 30% MeOH (20 mM NH₃) в CO₂, расход 70 мл/мин), получали два энантиомера. Соединение согласно примеру 385.0 представляло собой пик, элюируемый вторым.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,61 (s, 2H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,31 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=1,5, 7,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,94 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Один протон не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 542,0 (M+H)⁺.

Пример 386.0. Получение (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



386.0

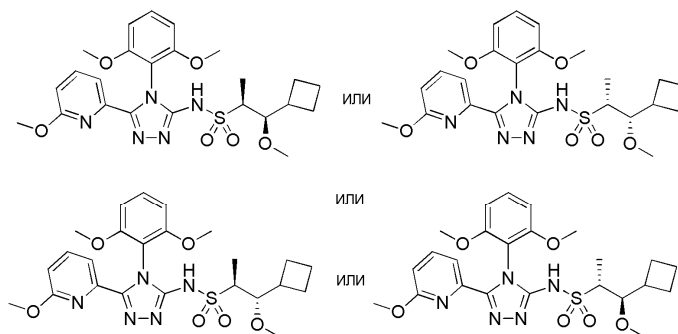
(1R,2S)-1-Циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 386.0.

Соединение согласно примеру 386.0 получали согласно способу, описанному в примере А, с применением 1.0, 3.18 и 24.0. Получали соединение согласно примеру 386.0.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 10,92 (шир.s, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,33 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,2, 1,9 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=8,5, 4,7 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31 (dd, J=7,1, 3,1 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,72 (d, J=4,2 Гц, 1H), 1,88-2,14 (m, 2H), 1,65-1,83 (m, 4H), 1,22 (d, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 518,0 (M+H)⁺.

Пример 387.0. Получение (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



387.0

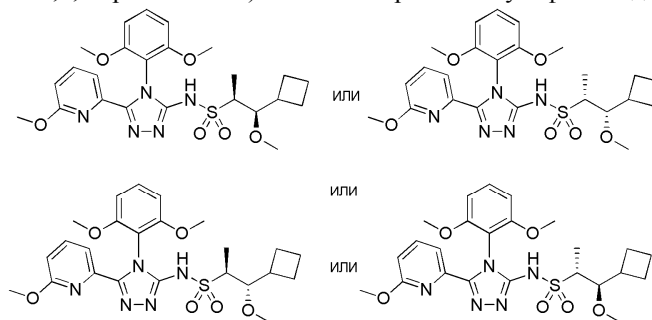
(1R,2S)-1-Циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 387.0.

Соединение согласно примеру 386.0 очищали путем хиральной СФХ (ОХ, 21 мм × 15 см, 5 мм, 40% MeOH в 20 mM NH₃, 60% диоксида углерода, F=70 мл/мин) с получением двух энантиомеров. Элюируемый первым пик обозначали как соединение согласно примеру 387.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 10,96 (шир.с, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,33 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=2,3, 6,9 Гц, 1H), 6,65-6,56 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,30 (dd, J=3,1, 7,1 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,81-2,65 (m, 1H), 2,15-1,87 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,22 (d, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 518,0 (M+H)⁺.

Пример 388.0. Получение (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



388.0

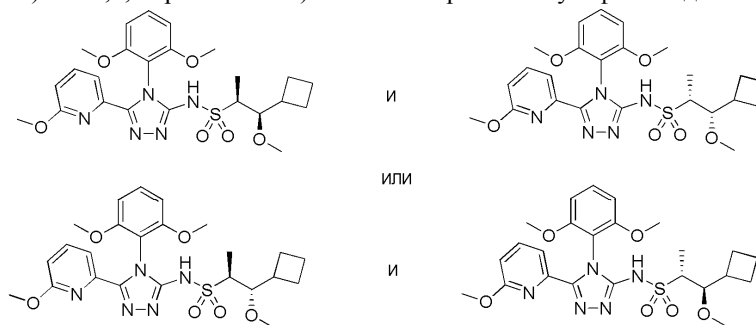
(1R,2S)-1-Циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 388.0.

Соединение согласно примеру 386.0 очищали путем хиральной СФХ (ОХ, 21 мм × 15 см, 5 мм, 40% MeOH с 20 mM NH₃, 60% диоксида углерода, F=70 мл/мин) с получением двух энантиомеров. Элюируемый вторым пик представлял собой соединение согласно примеру 388.0.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 10,96 (шир.с, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,33 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=2,2, 6,9 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=4,6, 8,6 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (t, J=3,7 Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,30 (dd, J=3,1, 7,2 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,82-2,64 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,83-1,64 (m, 4H), 1,22 (d, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 518,0 (M+H)⁺.

Пример 389.0. Получение (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



389.0

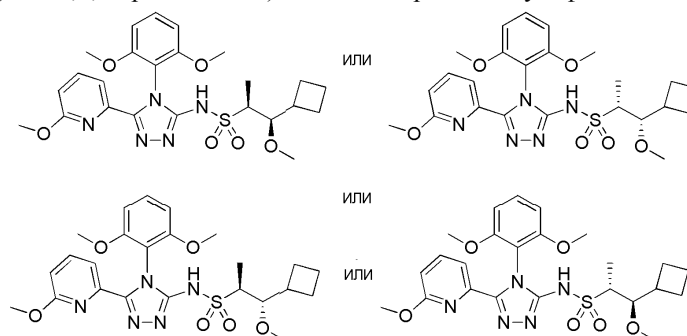
(1R,2S)-1-Циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 389.0.

Титульное соединение 389.0 получали аналогично соединению согласно примеру 386.0 с использованием 24.02 в качестве исходного.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 10,99 (шир.s, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,70 (dd, $J=2,0$, 7,1 Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,84 (dd, $J=1,5$, 8,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 2,00-1,69 (m, 5H), 1,27 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 518,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 390.0. Получение (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



390.0

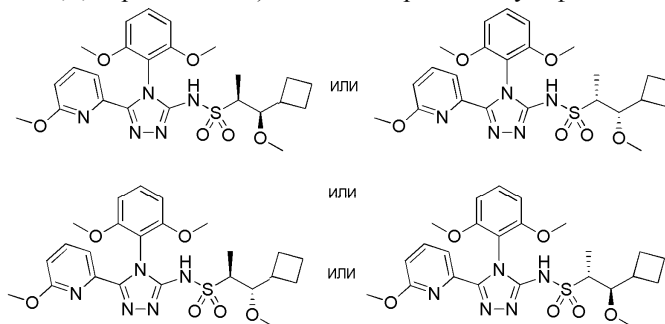
(1R,2S)-1-Циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 390.0.

Соединение согласно примеру 389.0 очищали путем хиральной СФХ (ОХ, 21 мм $\times$ 15 см, 5 мм, 50% MeOH с 20 mM NH_3 , 50% диоксида углерода, $F=70$ мл/мин) с получением двух энантиомеров, элюируемый первым пик представлял собой соединение согласно примеру 390.0.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 11,01 (шир.s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 6,70 (dd, $J=2,2$, 6,9 Гц, 1H), 6,59 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,83 (dd, $J=1,5$, 8,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H), 2,00-1,67 (m, 5H), 1,27 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 518,0 ($M+H$)⁺.

Пример 391.0. Получение (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



391.0

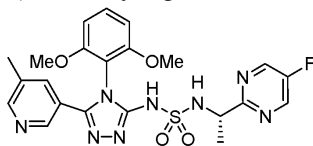
(1R,2S)-1-Циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 391.0.

Соединение согласно примеру 389.0 очищали путем хиральной СФХ (ОХ, 21 мм × 15 см, 5 мм, 50% MeOH с 20 mM NH₃, 50% диоксида углерода, F=70 мл/мин) с получением двух энантиомеров, второй пик представлял собой соединение согласно примеру 391.0.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 11,54-10,52 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 6,70 (dd, J=2,2, 7,0 Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,83 (dd, J=1,5, 8,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (dq, J=1,5, 7,1 Гц, 1H), 2,48-2,30 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 1H), 2,00-1,70 (m, 5H), 1,27 (d, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 518,0 ($M+H$)⁺.

Пример 392.0. Получение (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фторпиримидин-2-ил)этан-1-сульфамида.



392.0

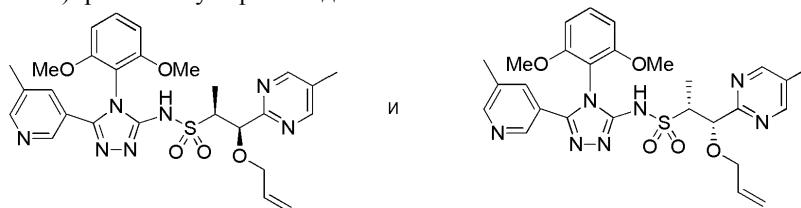
(S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фторпиримидин-2-ил)этан-1-сульфамид, пример 392.0. Согласно способу, описанному в примере В, проводили сочетание 17.0 (75 мг, 0,34 ммоль) и 2.0 (105 мг, 0,28 ммоль).

После очистки путем хроматографии на силикагеле проводили дополнительную очистку путем ахиральной сверхкритической флюидной хроматографии с получением 392.0 (1,3 мг, выход 1%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 8,66 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=8,2, 6,1 Гц, 2H), 4,67 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 515,2 ($M+H$)⁺.

Пример 393.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

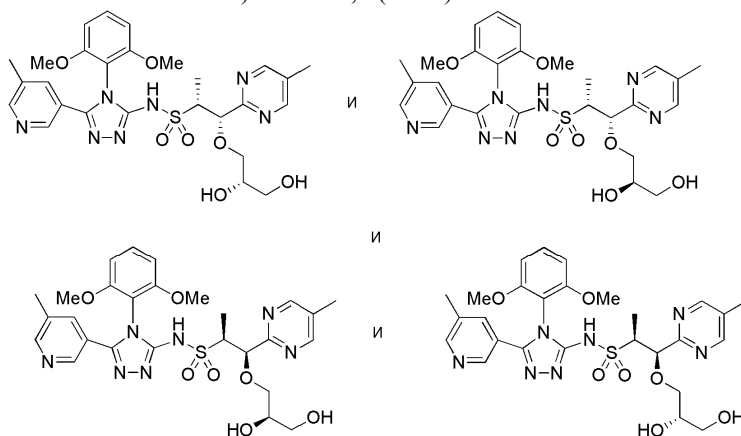


393.1

(1S,2R)-1-(Аллилокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-1-(аллилокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 393.1.

Согласно способу, описанному в примере В, проводили сочетание 25.0 (370 мг, 1,36 ммоль) и 2.0 (715 мг, 1,91 ммоль) с получением 393.1 (553 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 566,0 ($M+H$)⁺.

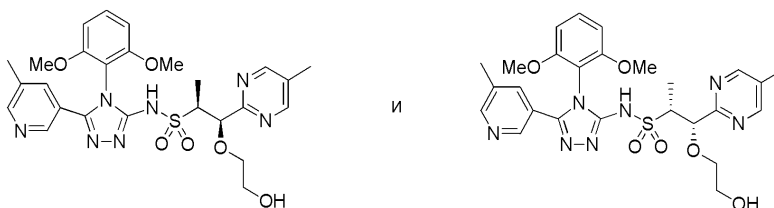


393.2

(1S,2R)-1-((S)-2,3-Дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-((S)-2,3-дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 393.2.

В раствор 393.1 (530 мг, 0,94 ммоль) в смеси ацетона (11,4 мл) и воды (4 мл) добавляли тетраоксид осмия (4 мас.% раствор в воде (286 мкл, 0,05 ммоль)) и N-оксид 4-метилморфолина (384 мг, 3,28 ммоль). Полученную оранжевую суспензию перемешивали при КТ в течение 23,5 ч и затем частично концентрировали на ротационном испарителе для удаления ацетона. Водный остаток разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-5% MeOH в ДХМ в течение 35 мин) с получением 393.2 (451 мг, выход 81%) в виде светло-бежевого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 599,9 ($M+H$)⁺.

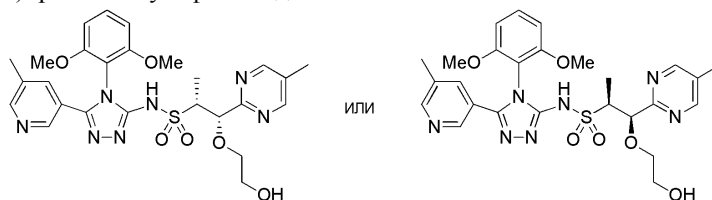


393.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 393.0.

В раствор 393.2 (540 мг, 0,90 ммоль) в смеси ТГФ (12 мл) и воды (4 мл) добавляли периодат натрия (539 мг, 2,52 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при КТ в течение 1,5 ч и затем фильтровали, промывая фильтрат ДХМ. Частично концентрировали смесь на роторном испарителе для удаления органических растворителей, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением альдегида в виде бежевого твердого вещества. В ледяной раствор полученного таким образом альдегида в MeOH (15 мл) добавляли боргидрид натрия (153 мг, 4,05 ммоль). Наблюдали выделение газа. Полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 3 ч и затем добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (306 мг, 9,10 ммоль). После перемешивания в течение еще 1,3 ч при 0°C гасили реакцию 1н. раствором HCl (20 мл). Частично концентрировали смесь на роторном испарителе для удаления MeOH, затем экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-15% MeOH в ДХМ в течение 35 мин) с получением рацемата спиртового продукта 393.0 (220 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества.

Пример 394.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



394.0

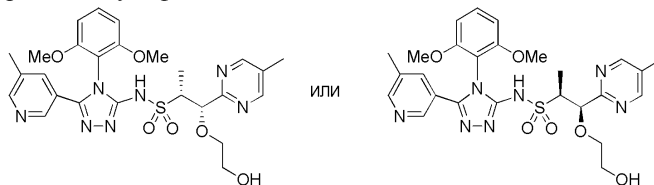
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 394.0.

Проводили очистку 393.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов. Chiralpak ASH, 250×30 мм, 5 мкм, 30% MeOH, 120 мл/мин, 274 нм. Элюируемый первым пик представлял собой соединение согласно примеру 394.0 (108,5 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,22 (шир.с, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,32 (d, J=1,4 Гц, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,53-3,68 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 570,0 (M+H)⁺.

Пример 395.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



395.0

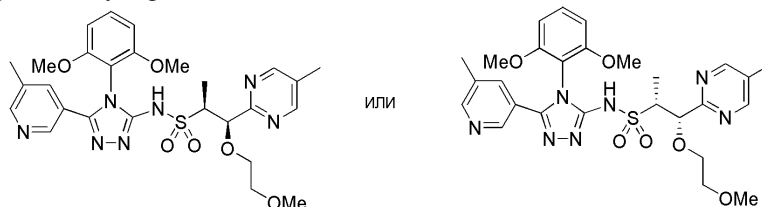
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 395.0.

Проводили очистку 393.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов, как описано в примере 394.0. Элюируемый вторым пик представлял собой соединение согласно примеру 395.0 (111 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 11,24 (шир.s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,57-6,66 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,55-3,68 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,28 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 570,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 396.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



396.0

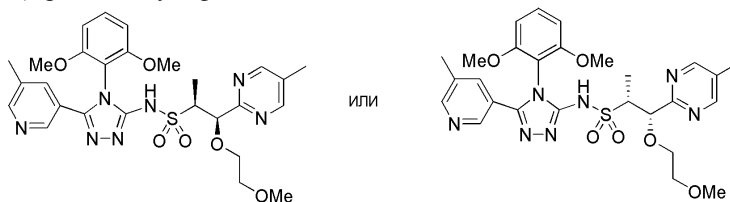
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 396.0.

В выдерживаемый при -78°C раствор 394.0 (59 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (3,2 мл) медленно при помощи шприца добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1,0 М раствор в ТГФ (218 мкл, 0,22 ммоль)). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C нагревали реакционную смесь до -35°C и перемешивали еще 5 мин. Затем повторно охлаждали реакционную смесь до -78°C и медленно при помощи шприца добавляли метил-трифторметансульфонат (12 мкл, 0,11 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 25 мин и затем добавляли дополнительное количество метил-трифторметансульфоната (6 мкл, 0,05 ммоль). После выдерживания в течение еще 15 мин при -78°C гасили реакцию смесью 2,5:1 насыщенного водного хлорида аммония и воды (7 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (4 $\times$). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-13% MeOH в ДХМ в течение 45 мин) с получением 396.0 (23,7 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 11,71 (шир.s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (шир.s, 1H), 7,40 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=9,4$ Гц, 2H), 5,13 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,53-3,65 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,40 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 584,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 397.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



397.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 397.0.

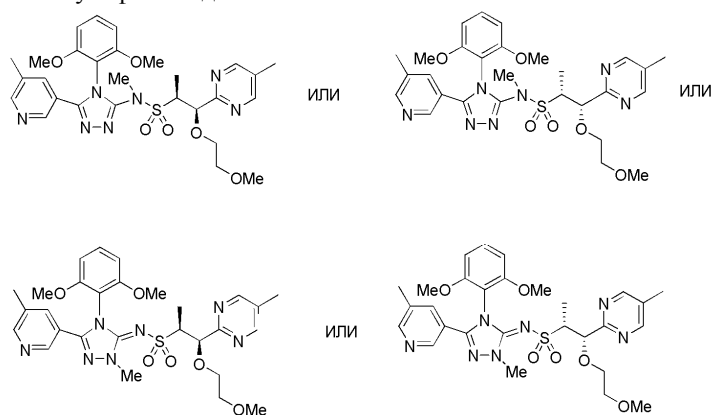
В выдерживаемый при -78°C раствор 395.0 (40,9 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (3 мл) медленно при помощи шприца добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1 М раствор в ТГФ (151 мкл, 0,15 ммоль)). После перемешивания в течение 40 мин при -78°C нагревали реакционную смесь до 35°C и перемешивали еще 7 мин. Затем повторно охлаждали реакционную смесь до -78°C и медленно добавляли метил-трифторметансульфонат (9 мкл, 0,08 ммоль) при помощи шприца. Полученный желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 2,25 ч и затем добавляли дополнительное количество метил-трифторметансульфоната (3 мкл, 0,03 ммоль). После выдерживания в течение еще 60 мин при -78°C гасили реакцию смесью 2,5:1 насыщенного водного хлорида аммония и воды (7 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (4 $\times$). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концен-

трировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-8% MeOH в ДХМ в течение 45 мин) с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт дополнительно очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Luna 5 мкм C18, элюент: 20-60% ACN в воде в течение 40 мин, где оба растворителя содержали 0,1% ТФУ) с получением 397.0 (16,5 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,72 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,45 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,67 (dd, $J=8,6, 3,9$ Гц, 2H), 5,19 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,48-3,63 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,37 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 584,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 398.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-N-метил-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-N-метил-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2S,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-илиден)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-илиден)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



398.0

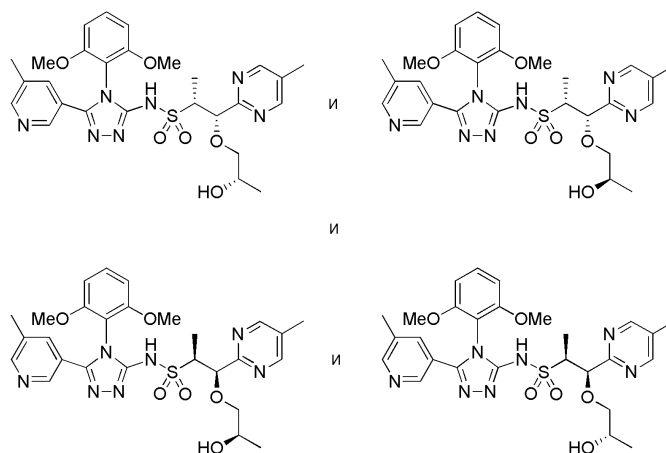
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-N-метил-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-N-метил-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2S,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-илиден)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-1-метил-3-(5-метилпиримидин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-илиден)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 398.0.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 397.0, приводило к получению побочного продукта 398.0 (12,5 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,74 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,44 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,64 (dd, $J=15,1, 8,6$ Гц, 2H), 4,90 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,41-3,57 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 598,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 399.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

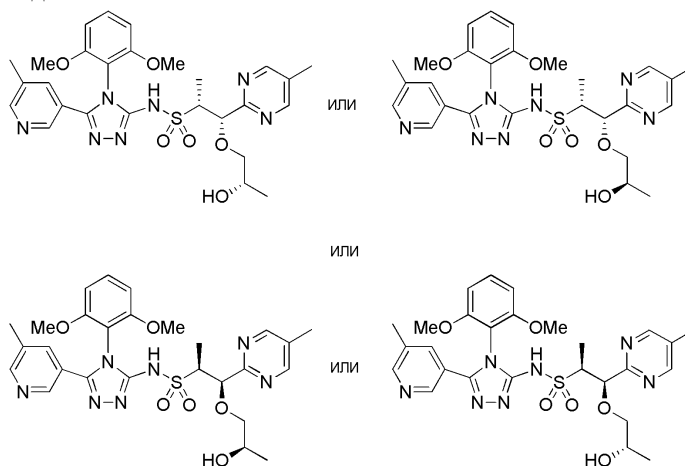


399.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 399.0.

В раствор 393.2 (685 мг, 1,14 ммоль) в смеси ТГФ (15 мл) и воды (5 мл) добавляли периодат натрия (684 мг, 3,20 ммоль). Полученную светло-желтую суспензию перемешивали при КТ в течение 60 мин и затем фильтровали, промывая фильтрат ДХМ. Частично концентрировали смесь на роторном испарителе для удаления органических растворителей, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением альдегида в виде белого твердого вещества. В выдерживаемый при -78°C раствор альдегида в ТГФ (40 мл) добавляли бромид метилмагния (1,4 М раствор в смеси 3:1 толуол/ТГФ (3,26 мл, 4,6 ммоль)). Полученный желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч и затем нагревали до 0°C и перемешивали еще 1,75 ч. После этого нагревали реакционную смесь до КТ и перемешивали еще 18 ч. Реакцию гасили насыщенным водным хлоридом аммония (50 мл) и затем экстрагировали смесь хлороформом (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-12% MeOH в ДХМ в течение 40 мин) с получением спиртового продукта в виде смеси диастереомеров 399.0 (157 мг, выход 24%).

Пример 400.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



400.0

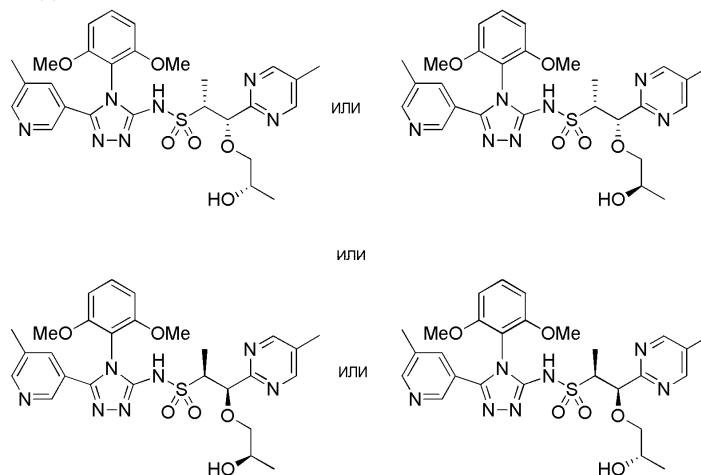
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 400.0.

Проводили очистку 399.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения всех четырех изомерных продуктов. Образец очищали путем препаративной СФХ. Для разделения всех изомеров требовалось несколько стадий очистки, что указано в описании. Вещество очищали путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии 399.0 на AD-H при 213 бар (21,3 МПа) с получением трех элюируемых пиков. Элюируемый третьим пик повторно очищали путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии на колонке ОХ-Н при 186 бар (18,6 МПа) для разделения двух конечных стереоизомеров. Элюируемый первым пик представлял собой соединение согласно примеру 400.0 (6,3 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,57 (s, 2H), 8,44 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,32 (s, 1H), 3,87-4,03 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (dd, $J=10,6$, 2,0 Гц, 1H), 3,24 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,27 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,00 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 584,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 401.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



401.0

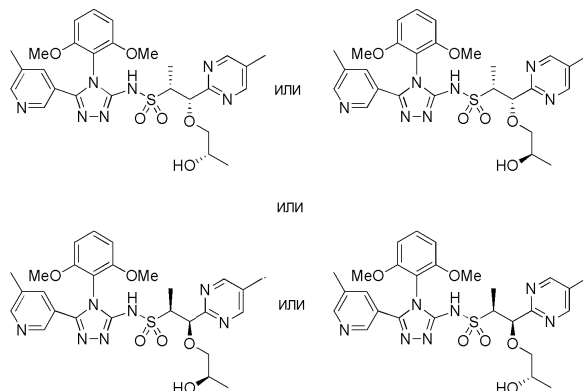
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 401.0.

Проводили очистку 399.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения всех энантиомерных продуктов, как описано в примере 400.0. Элюируемый вторым пик представлял собой соединений согласно примеру 401.0 (29 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 11,32 (шир.s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,46 (шир.s, 1H), 8,34 (шир.s, 1H), 7,74 (шир.s, 1H), 7,40 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,62 (dd, $J=8,6$ Гц, 1,0 Гц, 2H), 5,27 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 3,74-3,94 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,11 (t, $J=9,8$ Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,29 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,02 (d, $J=6,3$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 584,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 402.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



402.0

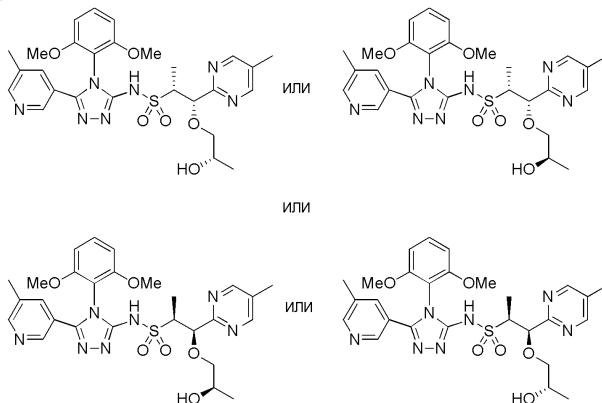
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 402.0.

Проводили очистку 399.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения всех четырех энантиомерных продуктов, как описано в примере 400.0. Элюируемый третьим пик представлял собой соединение согласно примеру 402.0 (5,1 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,57 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,30 (s, 1H), 3,88-4,05 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (dd, $J=10,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,24 (t, $J=9,9$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,27 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,01 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 584,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 403.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



403.0

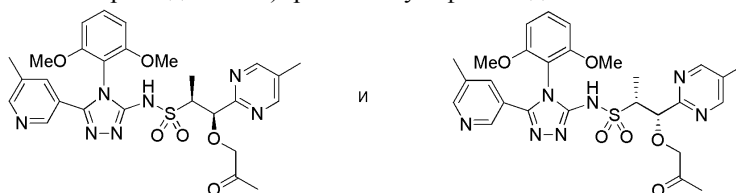
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 403.0.

Проводили очистку 399.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения всех четырех энантиомерных продуктов, как описано в примере 400.0. Элюируемый четвертым пик представлял собой соединение согласно примеру 403.0 (25,3 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,31 (шир.s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,46 (шир.s, 1H), 8,34 (шир.s, 1H), 7,72 (шир.s, 1H), 7,40 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,27 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,74-3,94 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,11 (t, J=9,7 Гц, 1H), 2,33 (s, 6H), 1,28 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,02 (d, J=6,5 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 584,2 (M+H)⁺.

Пример 404.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

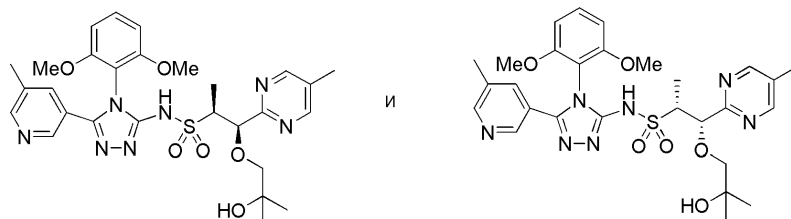


404.1

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-(2-оксопропокси)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-(2-оксопропокси)пропан-2-сульфонамид, пример 404.1.

В раствор смеси 399.0 (57,7 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (335 мг, 0,79 ммоль). Полученный бесцветный раствор перемешивали при КТ в течение 1,25 ч и затем гасили реакцию путем добавления насыщенного водного раствора тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (10 мл). Смесь перемешивали в течение 7 мин и затем экстрагировали ДХМ (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: градиент от чистого ДХМ до 12% MeOH в ДХМ в течение 45 мин) с получением 404.1 (39,3 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 582,0 (M+H)⁺.



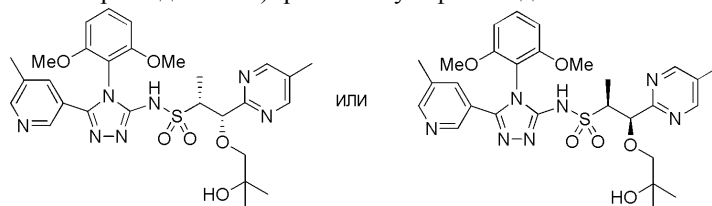
404.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 404.0.

В выдерживаемый при -78°C раствор 404.1 (39,3 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям при помощи шприца добавляли бромид метилмагния (1,4 М раствор в смеси 3:1 толуол/ТГФ (290 мкл, 0,41 ммоль)). Полученный светло-желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 7,25 ч и затем гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Полученную смесь экстрагировали хлороформом (4×) и сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 1-12% MeOH в ДХМ в течение 45 мин) с получением рацемата спиртового продукта 404.0 (20,3 мг, выход 50%).

в виде белого твердого вещества.

Пример 405.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



405.0

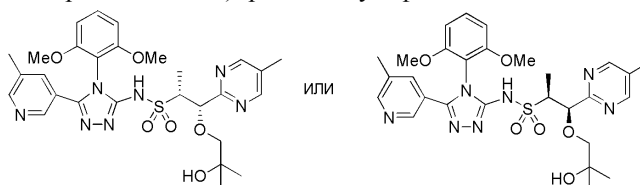
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 405.0.

Проводили очистку 404.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов. Элюируемый первым пик представлял собой соединение согласно примеру 405.0 (6,0 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,57 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,27 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,88 (qd, $J=6,9$, 2,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,39-3,52 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,33 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 598,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 406.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



406.0

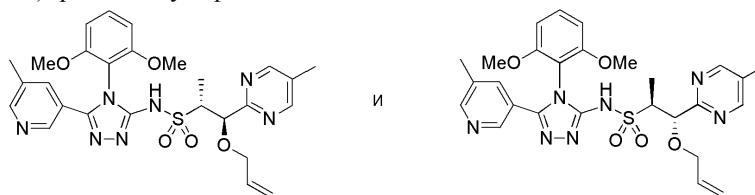
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 406.0.

Проводили очистку 404.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов. Элюируемый вторым пик представлял собой соединение согласно примеру 406.0 (7,0 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,57 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,28 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,88 (qd, $J=6,9$, 2,6 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,33 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 598,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 407.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтоксипропан-2-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтоксипропан-2-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



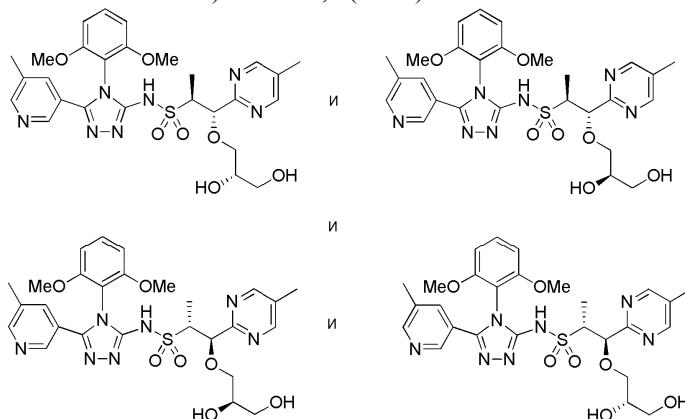
407.1

(1S,2S)-1-(Аллилокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(аллилокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 407.1.

Согласно способу, описанному в примере В, проводили сочетание 26.0 (391 мг, 1,44 ммоль) и 2.0 (757 мг, 2,02 ммоль) с получением 407.1 (600 мг, выход 74%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 566,0 ($M+H$)⁺.

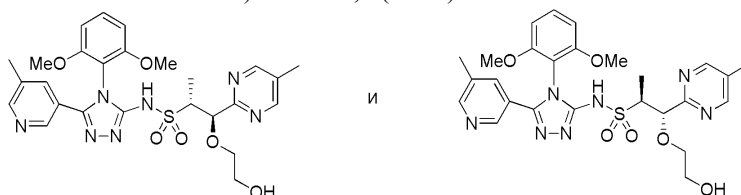


407.2

(1S,2S)-1-((S)-2,3-Дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-((S)-2,3-дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 407.2.

В раствор 407.1 (600 мг, 1,06 ммоль) в смеси ацетона (12 мл) и воды (4 мл) добавляли тетраоксид осмия (4 мас.% раствор в воде (389 мкл, 0,06 ммоль)) и N-оксид 4-метилморфолина (435 мг, 3,71 ммоль). Полученную оранжевую суспензию перемешивали при КТ в течение 28 ч и затем частично концентрировали на ротормном испарителе для удаления ацетона. Водный остаток разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (7×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-15% MeOH в ДХМ в течение 35 мин) с получением 407.2 (505 мг, выход 79%) в виде светло-бежевого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 599,9 ($M+H$)⁺.

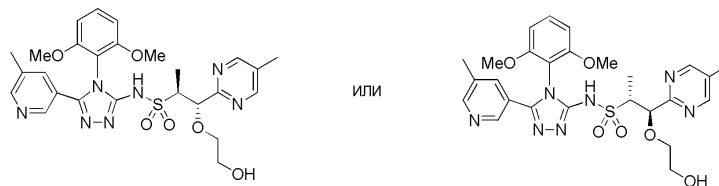


407.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 407.0.

В раствор соединения согласно примеру 407.2 (199 мг, 0,33 ммоль) в смеси ТГФ (6 мл) и воды (2 мл) добавляли периодат натрия (199 мг, 0,93 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при КТ в течение 1 ч и затем фильтровали, промывая фильтрат ДХМ. Смесь частично концентрировали на ротормном испарителе для удаления органических растворителей, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением альдегида в виде желтого твердого вещества. В ледяной раствор альдегида в MeOH (6 мл) добавляли боргидрид натрия (126 мг, 3,32 ммоль). Наблюдали выделение газа. Полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 35 мин и затем гасили реакцию 1н. раствором HCl (7 мл). Смесь частично концентрировали на ротормном испарителе для удаления MeOH и затем экстрагировали ДХМ (5×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-15% MeOH в ДХМ в течение 40 мин) с получением рацемата спиртового продукта 407.0 (115 мг, выход 61%) в виде беловатого твердого вещества.

Пример 408.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



408.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 408.0.

Проводили очистку 407.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов. Элюируемый первым пик представлял собой соединение согласно примеру 408.0 (41 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 11,78 (шир.с, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (шир.с, 1H), 7,40 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,63 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,75 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81-3,90 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43-3,61 (m, 4H), 2,34 (d, $J=8,4$ Гц, 6H), 1,24 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 570,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 409.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



409.0

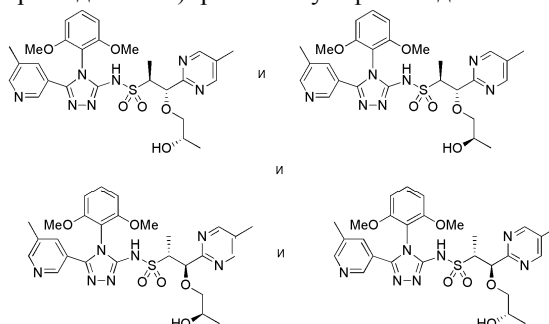
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 409.0.

Проводили очистку 407.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов. Элюируемый вторым пик представлял собой соединение согласно примеру 409.0 (32 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 11,79 (шир.с, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (шир.с, 1H), 7,40 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,63 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 4,75 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,60 (m, 4H), 2,35 (d, $J=6,2$ Гц, 6H), 1,24 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 570,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 410.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

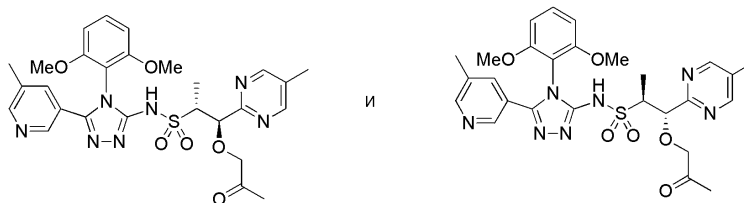


410.1

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((R)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 410.1.

В раствор 407.2 (281 мг, 0,47 ммоль) в смеси ТГФ (6 мл) и воды (2 мл) добавляли периодат натрия (281 мг, 1,31 ммоль). Полученную бежевую суспензию перемешивали при КТ в течение 55 мин и затем фильтровали, промывая фильтрат ДХМ. Смесь частично концентрировали для удаления органических растворителей и затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением альдегида в виде бежевого твердого вещества. В выдерживаемый при -78°C раствор альдегида в ТГФ (12 мл) добавляли бромид метилмагния (1,4 М раствор в смеси 3:1 толуол/ТГФ (838 мкл, 1,17 ммоль)) при помощи шприца. Полученный оранжевый раствор перемешивали при -78°C в течение 70 мин и затем нагревали до 0°C и перемешивали еще 50 мин. Реакционную смесь повторно охлаждали до -78°C и добавляли дополнительное количество бромида метилмагния (1,4 М раствор в смеси 3:1 толуол/ТГФ (670 мкл, 0,94 ммоль)) и ТГФ (5 мл). После выдерживания в течение 30 мин при -78°C нагревали реакционную смесь до КТ и перемешивали еще 15 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали смесь хлороформом (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-15% MeOH в ДХМ в течение 35 мин) с получением 410.1 (140 мг, выход 51%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 584,0 (M+H)⁺.

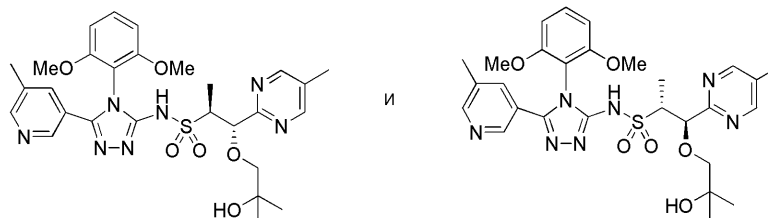


410.2

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-(2-оксопропокси)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-(2-оксопропокси)пропан-2-сульфонамид, пример 410.2.

В раствор соединения согласно примеру 410.1 (140 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (416 мг, 0,98 ммоль). Полученный светло-желтый раствор перемешивали при КТ в течение 6 ч и затем гасили реакцию путем добавления насыщенного водного раствора тиосульфата натрия (5 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (5 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем экстрагировали ДХМ (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-15% MeOH в ДХМ в течение 35 мин) с получением 410.2 (112 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 581,9 (M+H)⁺.



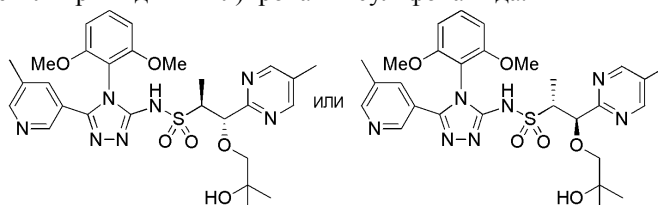
410.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 410.0.

В выдерживаемый при -78°C раствор 410.2 (112 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям при помощи шприца добавляли бромид метилмагния (1,4 М раствор в смеси 3:1 толуол/ТГФ (550 мкл,

0,77 ммоль)). Полученный светло-желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 4,25 ч и затем нагревали до 0°C и перемешивали еще 2 ч. После этого нагревали реакционную смесь до КТ и перемешивали еще 7 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали смесь хлороформом (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 1-15% MeOH в ДХМ в течение 35 мин) с получением рацемата спиртового продукта 410.0 (27,5 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества.

Пример 411.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



411.0

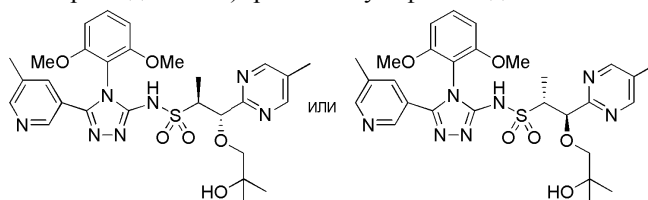
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 411.0.

Проводили очистку 410.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов, полученных согласно примеру 410.0. Chiralpak ADH (250×20 мм), 20% EtOH, 70 мл/мин, 274 нм. Элюируемый первым пик представлял собой соединение согласно примеру 411.0 (6,8 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,63 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,79 (шир.s, 1H), 7,40 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,63 (dd, $J=16,2$, 8,2 Гц, 2H), 4,77 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,31 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,18 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,35 (s, 6H), 1,23 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,13 (d, $J=6,3$ Гц, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 598,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 412.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



412.0

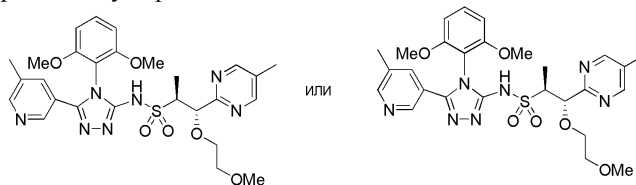
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 412.0.

Проводили очистку 410.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов, как описано в примере 411.0. Элюируемый вторым пик представлял собой соединение согласно примеру 412.0 (7,8 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,63 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,74 (шир.s, 1H), 7,39 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,62 (dd, $J=16,1$, 8,3 Гц, 2H), 4,77 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,31 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,18 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,35 (d, $J=5,5$ Гц, 6H), 1,23 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,13 (d, $J=6,1$ Гц, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 598,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 413.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



413.0

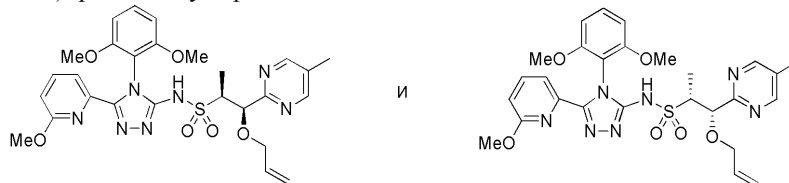
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 413.0.

В выдерживаемый при -78°C раствор 408.0 (7,3 мг, 0,013 ммоль) в ТГФ (2,6 мл) медленно при помощи шприца добавляли бис-(триметилсилил)-амид калия (1,0 М раствор в ТГФ (29 мкл, 0,03 ммоль)). После перемешивания в течение 10 мин при -78°C нагревали реакционную смесь до 35°C и перемешивали еще 7 мин. Затем повторно охлаждали реакционную смесь до -78°C и медленно при помощи шприца добавляли метил-трифторметансульфонат (2,3 мкл, 0,02 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 2,75 ч и затем гасили реакцию смесью 2,5:1 насыщенного водного хлорида аммония и воды (7 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Luna 5 мкм C18, элюент: 20-60% АСН в воде в течение 35 мин, где оба растворителя содержали 0,1% ТФУ) с получением 413.0 (3,9 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,69 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,44 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=19,2, 8,4$ Гц, 2H), 4,86 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,46-3,58 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,31 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 584,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Пример 414.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

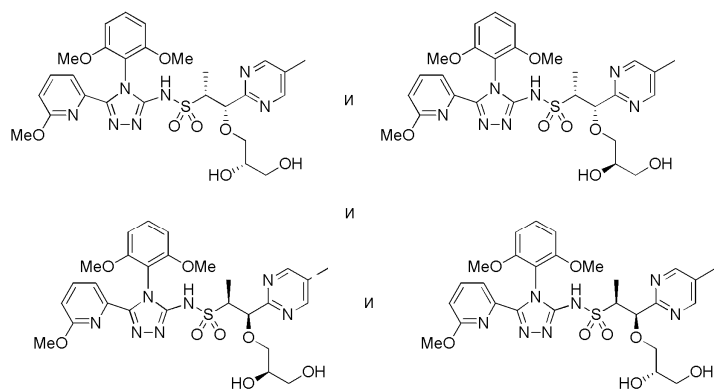


414.1

(1S,2R)-1-(Аллилокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(аллилокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 414.1.

Согласно способу, описанному в примере А, проводили сочетание 25.0 (209 мг, 0,77 ммоль), 6-метоксипиридиногидразида (135 мг, 0,81 ммоль) и соединения согласно примеру 1.0 (152 мг, 0,79 ммоль) с получением 414.1 (234 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 582,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

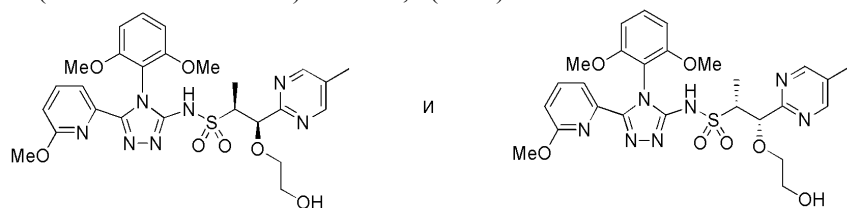


414.2

(1S,2R)-1-((S)-2,3-Дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-((S)-2,3-дигидроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 414.2.

В раствор 414.1 (234 мг, 0,40 ммоль) в смеси ацетона (9 мл) и воды (3 мл) добавляли каталитическое количество твердого тетраоксида осмия и N-оксид 4-метилморфолина (165 мг, 1,41 ммоль). Полученный коричневый раствор перемешивали при КТ в течение 26 ч и затем частично концентрировали на роторном испарителе для удаления ацетона. Водный остаток разбавляли водой и экстрагировали хлороформом (5×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 3-15% MeOH в ДХМ в течение 35 мин) с получением 414.2 (116 мг, выход 37%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 616,1 (M+H)⁺.

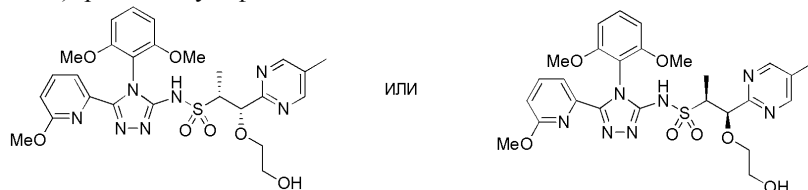


414.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 414.0.

В раствор 414.2 (116 мг, 0,17 ммоль) в смеси ТГФ (6 мл) и воды (2 мл) добавляли периодат натрия (133 мг, 0,62 ммоль). Белую суспензию перемешивали при КТ в течение 2,5 ч и затем фильтровали, промывая фильтрат ДХМ. Смесь частично концентрировали на роторном испарителе для удаления органических растворителей, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением альдегида в виде белого твердого вещества. В ледяной раствор альдегида в MeOH (5 мл) добавляли боргидрид натрия (52 мг, 1,37 ммоль). Наблюдали выделение газа. Полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (117 мг, 3,08 ммоль). После перемешивания в течение еще 40 мин при 0°C гасили реакцию 1н. раствором HCl (8 мл). Смесь частично концентрировали на роторном испарителе для удаления MeOH и затем экстрагировали ДХМ (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 0-12% MeOH в ДХМ в течение 45 мин) с получением рацемата спиртового продукта 414.0 (71 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

Пример 415.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



415.0

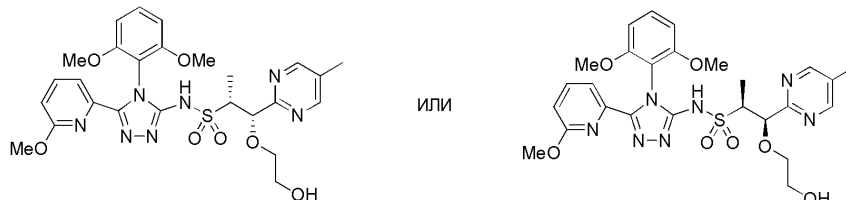
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 415.0.

Проводили очистку 414.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов. Способ препаративной СФХ № 1: колонка: Chiralpak AS-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 67:33 (А:В), А: жидкий CO₂, В: MeOH, расход: 70 мл/мин, 220 нм, давление на входе 213 бар (21,3 МПа), способ препаративной СФХ № 2 (повторная очистка фракции, соответствующей 1 пику): колонка: Whelk O-1 (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 70:30 (А:В), А: жидкий CO₂, В: MeOH, расход: 70 мл/мин, 220 нм, давление на входе 165-172 бар (16,5-17,2 МПа). Элюируемый первым пик представлял собой соединение согласно примеру 415.0 (22,8 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,65 (s, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,32 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 6,57-6,64 (m, 2H), 5,35 (d, J=2,3 Гц, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,75 (m, 3H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 586,1 (M+H)⁺.

Пример 416.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



416.0

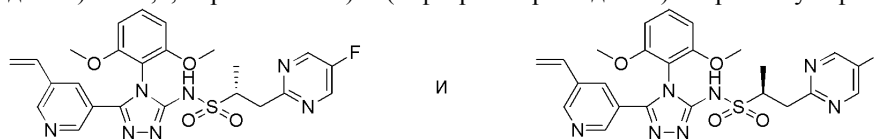
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 416.0.

Проводили очистку 414.0 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух энантиомерных продуктов, как описано в примере 415.0. Элюируемый вторым пик представлял собой соединение согласно примеру 416.0 (27,3 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,67 (s, 2H), 7,54-7,67 (m, 2H), 7,32 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 6,57-6,64 (m, 2H), 5,36 (шир. s, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,77 (m, 3H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 586,1 (M+H)⁺.

Пример 417.0. Получение (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этилен-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этилен-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



417.0

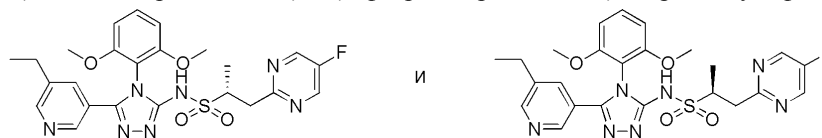
(2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-этинил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этинил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 417.0.

В 10 мл круглодонную колбу помещали соединение 146.0 (0,231 г, 0,40 ммоль), пинаколиновый эфир винилбороновой кислоты (0,143 мл, 0,80 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), трициклогексилфосфин (0,022 г, 0,080 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0,037 г, 0,040 ммоль, коммерчески доступен в Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, USA) и повторно заполняли аргоном. В реакционную смесь при помощи шприца добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и 1,3 М водный фосфат калия (0,922 мл, 1,198 ммоль). Полученную реакционную смесь грели при 90°C и отслеживали путем ТСХ и ЖХ-МС. Через 18 ч охлаждали реакционную смесь до КТ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc и сушили над MgSO₄. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гептанах, с получением титульного соединения 417.0 (0,106 г, 0,20 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,61 (шир.s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (t, J=8,51 Гц, 1H), 6,55-6,72 (m, 3H), 5,73 (d, J=17,61 Гц, 1H), 5,44 (d, J=10,96 Гц, 1H), 3,82 (ddd, J=9,88, 6,65, 4,40 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (dd, J=14,87, 4,69 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=14,77, 9,88 Гц, 1H), 1,32 (d, J=6,85 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 525,8 (M+H)⁺.

Пример 418.0. Получение (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



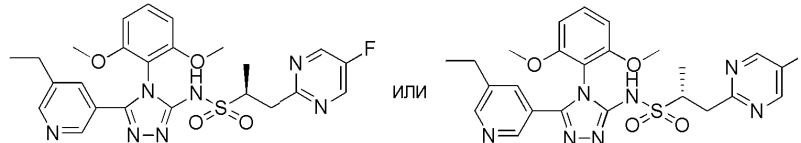
418.0

(2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 418.0.

В круглодонную колбу добавляли соединение 417.0 (0,065 г, 0,12 ммоль) и палладий на подложке активированного угля (0,013 г, 6,18 мкмоль) (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA). Добавляли смесь EtOH (2,5 мл) и ДХМ (2,5 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи в атмосфере Н₂. Фильтровали реакционную смесь через шприц-фильтр (Whatman 0,45 мкм ПТФЭ с GMF (микростекловолокно)). Концентрировали фильтрат в вакууме с получением неочищенного продукта. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гептанах, с получением титульного соединения 418.0 (0,034 г, 0,064 ммоль, выход 52%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 527,8 (M+H)⁺.

Пример 419.0. Получение (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



419.0

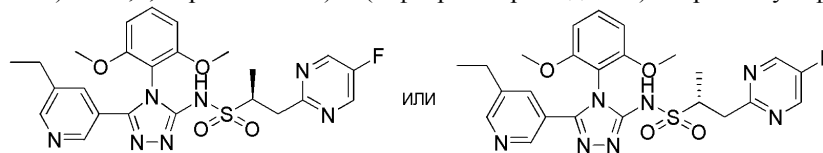
(2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 419.0.

Рацемат соединения 418.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (колонка 250×21 мм IA, Thar 80, 18 г/мин MeOH (+20 mM NH₃)+37 г/мин CO₂, 33% сорастворителя, 55 г/мин. Температура = 24°C; давление на выходе = 100 бар (10 МПа); длина волны = 215 нм; объем пробы=0,2 мл раствора 20 мг образца в 4 мл MeOH (25% ДХМ). Получали два энантиомера. Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J=2,15$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J=2,15$ Гц, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,39 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=8,46$ Гц, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (d, $J=3,72$ Гц, 1H), 3,10 (dd, $J=14,77$, 9,88 Гц, 1H), 2,61 (q, $J=7,63$ Гц, 2H), 1,32 (d, $J=6,85$ Гц, 3H), 1,15 (t, $J=7,63$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 527,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 420.0. Получение (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



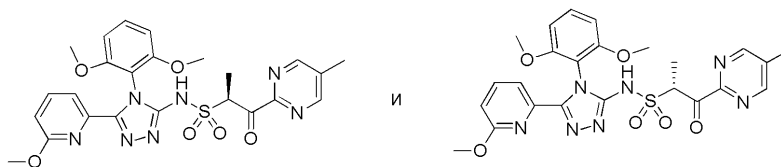
420.0

(2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 420.0. Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым при обработке соединения 418.0 в условиях СФХ, описанных в примере 419.0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,54 (s, 2H), 8,39-8,48 (m, 2H), 7,59 (t, $J=2,15$ Гц, 1H), 7,39 (t, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,61 (dd, $J=8,51$, 0,88 Гц, 2H), 3,81 (ddd, $J=9,88$, 6,75, 4,30 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (d, $J=4,50$ Гц, 1H), 3,10 (dd, $J=14,77$, 9,88 Гц, 1H), 2,61 (q, $J=7,76$ Гц, 2H), 1,32 (d, $J=6,85$ Гц, 3H), 1,15 (t, $J=7,63$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 527,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 421.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



421.1

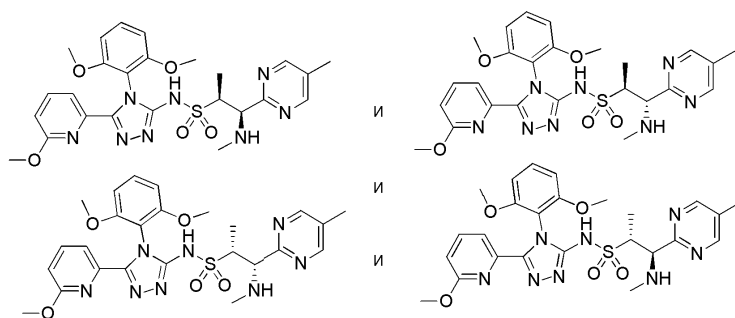
(S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид и (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид, пример 421.1.

Согласно общему способу, описанному в примере А, с применением 19.0, 1.0 и 3.18 получали 421.1.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,67-8,76 (m, 2H), 7,47 (dd, $J=8,3$, 7,5 Гц, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,56-6,68 (m, 3H), 6,43-6,54 (m, 1H), 4,41 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,75-3,80 (m, 3H), 3,67-3,75 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,40-2,48 (m, 3H), 1,38 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Один протон, доступный для обмена, не наблюдали.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 539,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

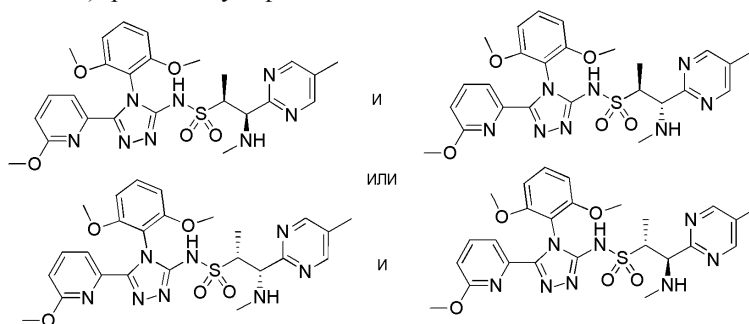


421.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 421.0.

В раствор 421.1 (0,150 г, 0,278 ммоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли метиламин (0,30 мл, 2,86 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), 2 капли AcOH и цианоборгидрид натрия (0,040 г, 0,61 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Полученную смесь грели при 60°C в атмосфере N₂ в течение 18 ч. В реакционную смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,120 г, 0,57 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO) и грели реакционную смесь еще 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Остаток разделяли в EtOAc (60 мл) и насыщенном водном NaHCO₃ (30 мл). Водный слой экстрагировали 10% iPrOH в CHCl₃ (50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный таким образом продукт 421.0 очищали путем колоночной хроматографии (40 г оксида кремния, 0-4% MeOH в ДХМ) с получением двух диастереомеров.

Пример 422.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



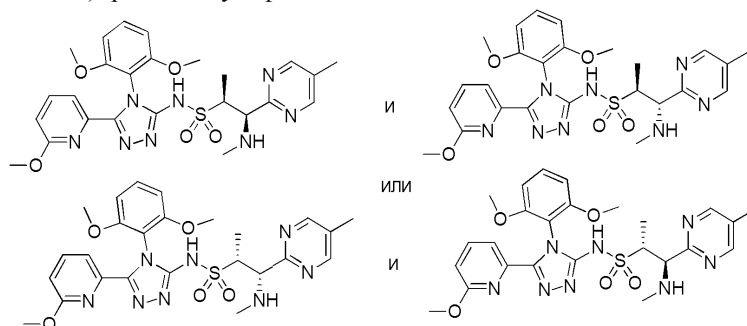
422.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 422.0.

Согласно описанию примера 421.0 разделяли диастереомеры путем очистки на силикагеле с получением элюируемого первым диастереомера, который представлял собой титульное соединение.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 2H), 7,55-7,66 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 6,65-6,73 (m, 1H), 6,60 (dd, J=8,5, 4,7 Гц, 2H), 4,55 (d, J=3,1 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (qd, J=7,1, 3,0 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,31 (d, J=2,6 Гц, 6H), 1,29 (s, 3H). Два доступных для обмена протона не наблюдали. МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 555,0 (M+H)⁺.

Пример 423.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



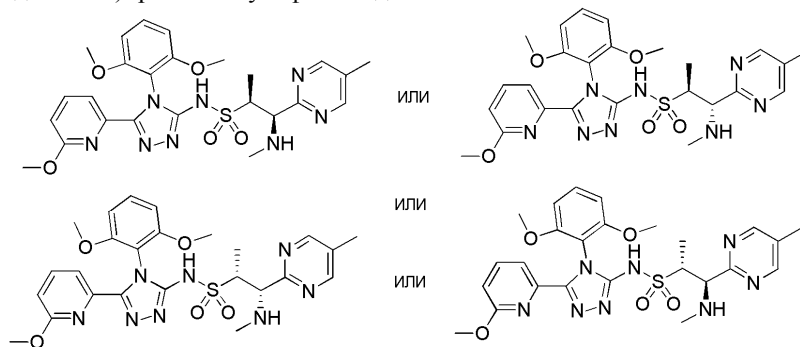
423.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 423.0.

Согласно описанию примера 421.0 разделяли диастереомеры путем очистки на силикагеле с получением элюируемого вторым диастереомера, который представлял собой соединение согласно примеру 423.0.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,52-8,60 (m, 2H), 7,54-7,66 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,69 (dd, $J=7,0, 2,2$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,08 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (dd, $J=8,8, 7,0$ Гц, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,28-2,35 (m, 3H), 2,13-2,20 (m, 3H), 1,11 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). Два доступных для обмена протона не наблюдали. МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 554,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 424.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



424.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 424.0.

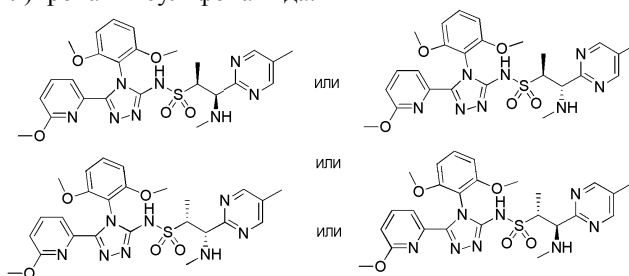
Элюируемую первой смесь диастереомеров 422.0 разделяли путем препаративной СФХ (колонка ОХ (5 мкм, 21 мм × 25 см, 5 мкм, S/N=2121, обычное направление колонки), элюировали 50% жидким CO₂ в 50% MeOH с 0,2% изопропиламина, расход 50 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%; элюируемый первым пик представлял собой соединение согласно примеру 424.0.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,60 (t, J=7,4 Гц, 2H), 4,56 (d, J=3,1 Гц, 1H), 3,64-3,75 (m, 7H), 3,17 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,25-1,34 (m, 4H).

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 555,2 (M+H)⁺.

Пример 425.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



425.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 425.0.

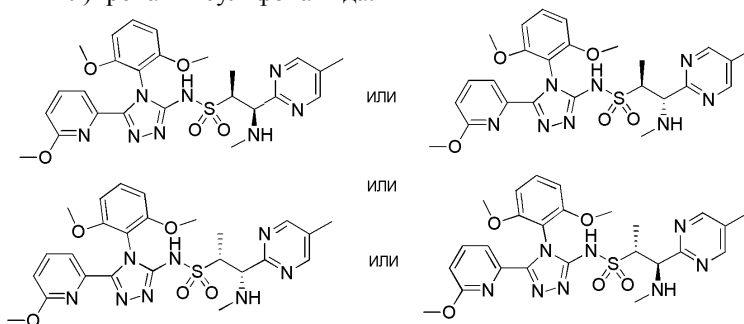
Пик, элюируемый вторым в способе, описанном в примере 424.0, представлял собой соединение согласно примеру 425.0.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 2H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,65-6,74 (m, 1H), 6,55-6,65 (m, 2H), 4,56 (d, J=3,1 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,32 (m, 6H), 1,29 (d, J=7,2 Гц, 4H).

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 554,8 (M+H)⁺.

Пример 426.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



426.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 426.0.

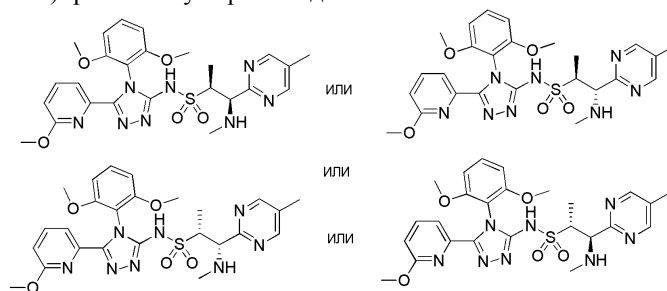
Вторую смесь диастереомеров 423.0 разделяли путем препаративной СФХ (колонка ОХ (5 мкм, 21 мм × 25 см, 5 мкм, S/N=2121, обычное направление колонки), элюировали 50% жидким CO₂ в 50% MeOH с 0,2% изопропиламина, расход 50 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. Элюируемый первым пик представлял собой соединение согласно примеру 426.0.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,65-6,72 (m, 1H), 6,60 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,08 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,56-3,70 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,23-1,28 (m, 1H), 1,10 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 555,0 (M+H)⁺.

Пример 427.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



427.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 427.0.

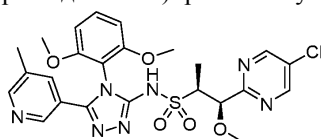
Пик, элюируемый вторым в способе, описанном в примере 426.0, представлял собой соединение 427.0.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,69 (dd, J=6,9, 2,2 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,03-4,11 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,17 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 555,0 (M+H)⁺.

Пример 428.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-фенилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

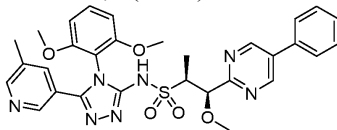


428.1

(1R,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 428.1. Согласно общему способу, описанному в примере А, с применением 14.3, 1.0 и 3.11 получали 428.1.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 11,08 (шир.s, 1H), 8,61-8,82 (m, 2H), 8,44 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,57-7,70 (m, 1H), 7,34-7,47 (m, 1H), 6,55-6,66 (m, 2H), 4,91-5,03 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 7H), 3,26-3,40 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,32-1,46 (m, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 559,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).



428.0

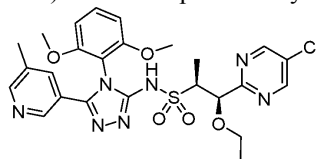
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-фенилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 428.0.

В 25 мл круглодонную колбу добавляли (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид (428.1, 0,050 г, 0,089 ммоль), фенолбороновую кислоту (0,035 г, 0,287 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), фосфат калия (0,060 г, 0,283 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), (AmPhos) хлорид 1,1-бис-[(ди-трет-бутил-п-метиламинофенил)палладия(II)] (8,0 мг, 0,011 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), 1,4-диоксан (2,0 мл) и воду (0,70 мл). Полученную смесь продували аргоном 2 мин и затем присоединяли холодильник и грели смесь при 85°C в атмосфере N_2 в течение 20 ч. Затем охлаждали реакционную смесь до КТ и разделяли в воде (10 мл) и 10% iPrOH в CHCl_3 (20 мл). Водный слой экстрагировали 10% iPrOH в CHCl_3 (15 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (40 г оксида кремния, 2-5% MeOH в ДХМ) с получением (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-фенилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (428.0, 0,040 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 11,21 (шир.s, 1H), 8,92-9,01 (m, 2H), 8,44 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,28-8,38 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,39 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,08 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 6H), 3,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,41-1,45 (m, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 602,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 429.0. Получение (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида.



429.0

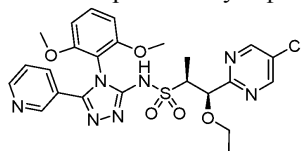
(1R,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, пример 429.0.

Согласно общему способу, описанному в примере А, с применением 14.7, 1.0 и 3.11 получали 429.0.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 11,08 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,60 (dd, $J=8,5$, 4,1 Гц, 2H), 5,00 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 6H), 3,39-3,59 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,07-1,19 (m, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 573,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 430.0. Получение (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида.



430.0

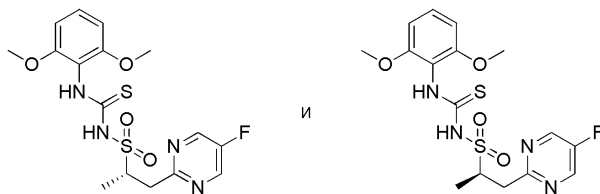
(1R,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, пример 430.0.

Согласно общему способу, описанному в примере А, с применением 14.7 и 1.0 и никотиногидразид-да получали 430.0.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 11,10 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,58-8,65 (m, 2H), 7,73 (dt, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,60 (dd, $J=8,6$, 4,8 Гц, 2H), 5,00 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,74-3,77 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,39-3,61 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 3H), 1,10-1,19 (m, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 559,8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 431.0. Получение (S)-N-((2,6-диметоксифенил)карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (R)-N-((2,6-диметоксифенил)карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



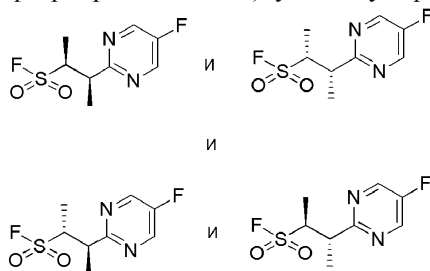
431.0

(S)-N-((2,6-Диметоксифенил)карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-((2,6-диметоксифенил)карбамотиоил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 431.0.

В раствор 9.0 (1,8 г, 8,21 ммоль) в ДМФ (10 мл) по частям добавляли карбонат цезия (0,99 мл, 12,32 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин, после чего по частям добавляли 2-изотиоцианато-1,3-диметоксibenзол 1.0 (1,68 г, 8,62 ммоль). Затем перемешивали полученную смесь при КТ и отслеживали путем ЖХМС. После завершения взаимодействия добавляли 20 мл воды и подкисляли смесь путем добавления водного раствора HCl (2,0н., 6,16 мл, 12,32 ммоль) до pH ~5. Собирали полученный осадок, трижды промывали водой и сушили в вакууме с получением 431.0 (3,37 г, 8,13 ммоль, выход 99%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 415,1 (M+H)⁺.

Пример 432.0. Получение (2S,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонилфторида и (2R,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонилфторида и (2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонилфторида и (2R,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонилфторида.



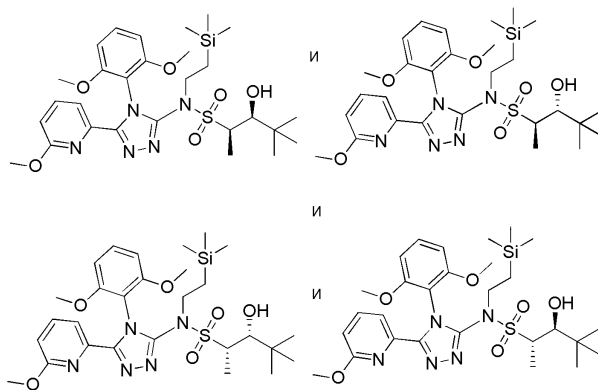
432.0

(2S,3S)-3-(5-Фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонилфторид, и (2R,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонилфторид и (2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонилфторид, и (2R,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонилфторид, пример 432.0.

В раствор (2S,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонокислоты и (2R,3S)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонокислоты и (2R,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонокислоты (0,389 г, 1,66 ммоль) (получали при помощи общих способов, описанных в примерах 7.0 и 10.0) в ДХМ (8 мл, 1,66 ммоль) по каплям добавляли трифторид (диэтиламино)серы (0,44 мл, 3,32 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) при 0°C. Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли силикагель для гашения реакции. Концентрировали смесь и остаток помещали непосредственно в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep, элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением 432.0 (0,264 г, 1,12 ммоль, выход 67%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 237,1 (M+H)⁺.

Пример 433.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида, и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида, и (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида, и (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида.

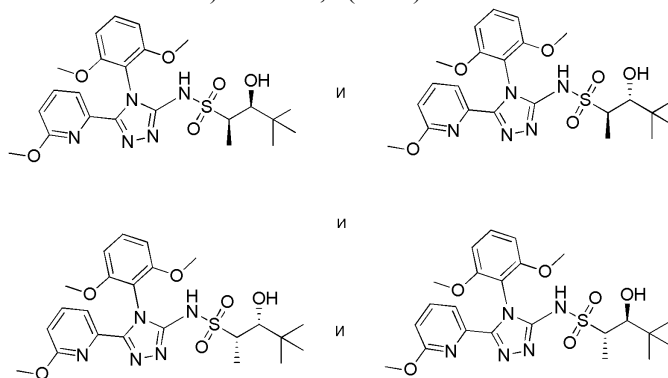


433.1

(2R,3S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-N-(2-(триметилсилил)этил)пентан-2-сульфонамид, и (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-N-(2-(триметилсилил)этил)пентан-2-сульфонамид, и (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-N-(2-(триметилсилил)этил)пентан-2-сульфонамид, и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-N-(2-(триметилсилил)этил)пентан-2-сульфонамид, пример 433.1.

В перемешиваемый раствор 5.0 (200 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (1,9 мл) при -78°C добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 231 мкл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли пивальдегид (0,064 мл, 0,58 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при -78°C . Затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония для гашения реакции и нагревали полученную смесь до КТ. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Полученное таким образом вещество очищали на силикагеле, элюируя 0-20% смесями EtOAc в гексане, с получением целевого соединения 433.1 (0,165 г, 0,27 ммоль, выход 71%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 606,3 ($M+H$)⁺.



433.0

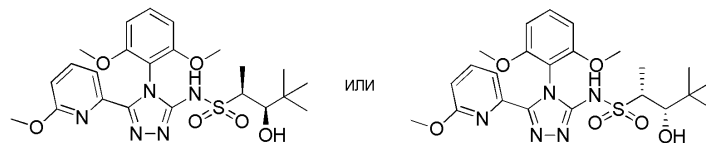
(2R,3S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид, и (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид, и (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид, и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид, пример 433.0.

В пробирку, содержащую 433.1 (0,165 г, 0,27 ммоль), добавляли ДМФ (1,36 мл), затем дифтортри-метилсиликат трис-(диметиламино)сульфония, TASF (0,225 г, 0,82 ммоль). Смесь осторожно грели при 60°C при перемешивании. Через 4 ч охлаждали смесь до КТ и добавляли воду. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом продукт очищали на силикагеле, элюируя 0-70% смесями EtOAc в гептанах, с получением 433.0 в виде белого твердого вещества (38,6 мг, 0,076 ммоль, выход 28%) в виде рацемической смеси диастереомеров с отношением 2,6:1 (что определяли путем ^1H ЯМР, син:-анти-).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 10,98 (шир.s, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 2H), 4,12 (d, $J=4,9$ Гц, 0,28H), 3,93 (dd, $J=0,7, 2,4$ Гц, 0,72H), 3,77 (s, 2,16H), 3,72 (d, $J=1,7$ Гц, 1,68H), 3,69 (s, 2,16H), 3,36 (dd, $J=4,9, 6,8$ Гц, 0,28H), 3,20-3,16 (m, 0,72H), 3,15 (s, 3H), 3,12 (t, $J=7,0$ Гц, 0,28H), 2,72 (d, $J=2,4$ Гц, 0,72H), 1,40 (d, $J=6,8$ Гц, 0,84H), 1,33 (d, $J=7,1$ Гц, 2,16H), 0,93 (s, 2,52H), 0,91 (s, 6,48H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 506,3 ($M+H$)⁺.

Пример 434.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида.



434.0

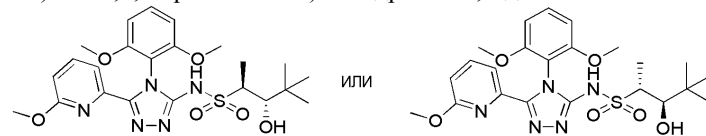
(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид, пример 434.0.

Смесь диастереомеров 433.0 очищали на колонке AD-H, элюируя в изократическом режиме 20% EtOH (+20 mM NH₃), с получением элюируемого первым пика, представляющего собой 434.0 (э.и. 99%, 0,035 г, 0,069 ммоль).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,67-7,59 (m, 2H), 7,40 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=1,1, 7,9 Гц, 1H), 6,70-6,65 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,87-2,71 (m, 1H), 1,34 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,91 (s, 9H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 506,3 ($M+H$)⁺.

Пример 435.0. Получение (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида.



435.0

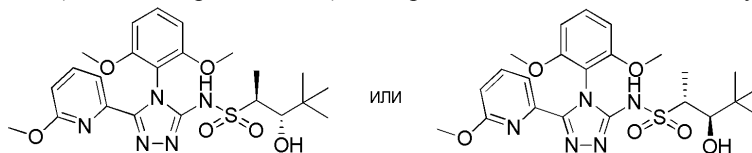
(2S,3S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид, пример 435.0.

Смесь диастереомеров 433.0 очищали на колонке AD-H, элюируя в изократическом режиме 20% EtOH (+20 mM NH₃), с получением элюируемого вторым пика, представляющего собой 435.0 (э.и. 98%, 0,008 г, 0,016 ммоль).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 11,19-10,85 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,39 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=1,0, 8,1 Гц, 1H), 6,67 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,13 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (dd, J=4,3, 6,7 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,14-3,10 (m, 1H), 1,41 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,93 (s, 9H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 506,3 ($M+H$)⁺.

Пример 436.0. Получение (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида.



436.0

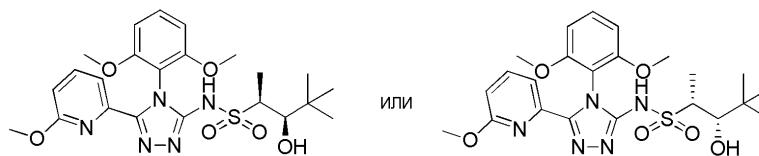
(2S,3S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид, пример 436.0.

Смесь диастереомеров 433.0 очищали на колонке AD-H, элюируя в изократическом режиме 20% EtOH (+20 mM NH₃), с получением смеси двух диастереомеров, элюируемых в виде перекрывающихся пиков (элюируемые третьим и четвертым пиками соответственно). Смесь дополнительно очищали на колонке AD-H, элюируя в изократическом режиме 30% MeOH (+20 mM NH₃), с получением элюируемого вторым пика, представляющего собой 436.0 (э.и. 95,2%, 0,0104 г, 0,021 ммоль).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,65-7,58 (m, 2H), 7,38 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,70 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,36 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,19-3,09 (m, 4H), 1,40 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,93 (s, 9H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 506,3 ($M+H$)⁺.

Пример 437.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамида.



437.0

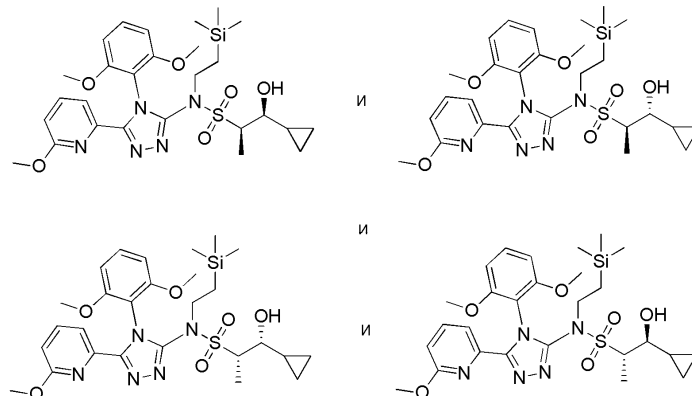
(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамид, пример 437.0.

Смесь диастереомеров 433.0 очищали на колонке AD-H, элюируя в изократическом режиме 20% EtOH (+20 mM NH₃), с получением смеси двух диастереомеров, элюируемых в виде перекрывающихся пиков (элюируемые третьим и четвертым пики, соответственно). Смесь дополнительно очищали на колонке AD-H, элюируя в изократическом режиме 30% MeOH (+20 mM NH₃), с получением элюируемого первым пика, представляющего собой 437.0 (э.и. 95,2%, 0,0104 г, 0,021 ммоль).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,67-7,58 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=1,2, 7,8 Гц, 1H), 6,67 (t, J=9,0 Гц, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,19 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,91 (s, 9H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 506,3 (M+H)⁺.

Пример 438.0. Получение (2R,3S)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (2S,3S)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (2R,3R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (2S,3R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.

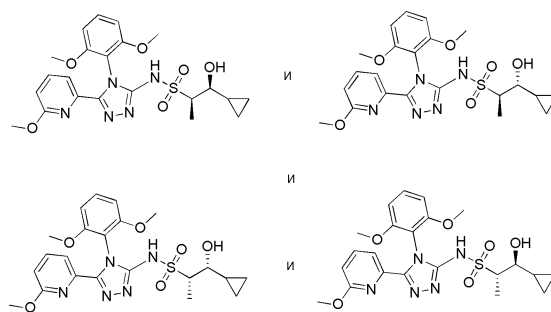


438.1

(2R,3S)-1-Циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (2R,3R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (2S,3S)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (2S,3R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, пример 438.1.

В перемешиваемый раствор N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамида 5.0 (200 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (1924 мкл) при -78°C добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 231 мкл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли циклопропанкарбальдегид (0,040 г, 0,58 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при -78°C. Затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония для гашения реакции и нагревали реакционную смесь до КТ. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Полученное таким образом вещество очищали на силикагеле, элюируя 0-20% EtOAc в гексане, с получением целевого соединения 438.1 (0,135 г, 0,23 ммоль, выход 60%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 590,3 (M+H)⁺.



438.0

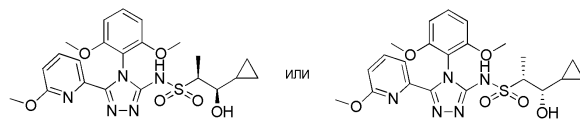
(2R,3S)-1-Циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (2S,3S)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (2R,3R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (2S,3R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 438.0.

В пробирку, содержащую 438.1 (0,165 г, 0,27 ммоль), добавляли ДМФ (1,14 мл), затем дифтортриметилсиликат трис-(диметиламино)сульфония, TASF (0,189 г, 0,69 ммоль). Смесь осторожно нагревали до 60°C и продолжали перемешивать. Через 4 ч охлаждали смесь до КТ и добавляли воду. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гептане, с получением 438.0 в виде белого твердого вещества (100 мг, 0,20 ммоль, выход 89%), которое представляло собой рацемическую смесь диастереомеров с отношением ~2:1 (при определении путем ¹H ЯМР, син:-анти-).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 10,96 (шир.с, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,39 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=1,0, 8,3 Гц, 1H), 6,70-6,64 (m, 2H), 4,02 (d, J=2,0 Гц, 0,3H), 3,77 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,46-3,42 (m, 0,7H), 3,20-3,16 (m, 0,3H), 3,16-3,13 (m, 3H), 3,12 (d, J=1,2 Гц, 0,7H), 3,10 (dd, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 1,40-1,36 (m, 3H), 0,92-0,81 (m, 1H), 0,59-0,29 (m, 3H), 0,18-0,10 (m, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 490,3 (M+H)⁺.

Пример 439.0. Получение (1R,2S)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



439.0

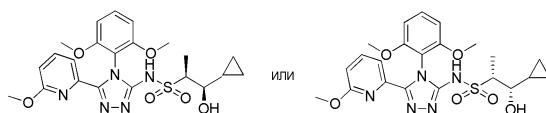
(1R,2S)-1-Циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 439.0.

Смесь диастереомеров 438.0 очищали на системе СФХ Thar 350, 250×30 мм колонки IC, 55 г/мин MeOH (+20 mM NH₃)+45 г/мин CO₂, 55% сорбентителя, 100 г/мин. Давление на выходе = 100 бар (10 МПа); температура = 22°C; длина волны = 297 нм. Вводили 0,4 мл раствора 100 мг образца в 11 мл (6:5) MeOH:ДХМ (9,1 мг/мл), т.е. 3,6 мг на пробу, с получением элюируемого первым пика, представляющего собой 439.0 (э.и. 99%, 0,024 г, 0,048 ммоль).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 10,95 (шир.с, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=1,0, 8,1 Гц, 1H), 6,67 (ddd, J=0,9, 8,5, 15,8 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,44 (dd, J=1,1, 8,4 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,09 (dq, J=1,2, 7,0 Гц, 1H), 1,38 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,86 (tq, J=5,1, 8,1 Гц, 2H), 0,57-0,51 (m, 1H), 0,45-0,33 (m, 2H), 0,18-0,09 (m, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 490,3 (M+H)⁺.

Пример 440.0. Получение (1R,2S)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



440.0

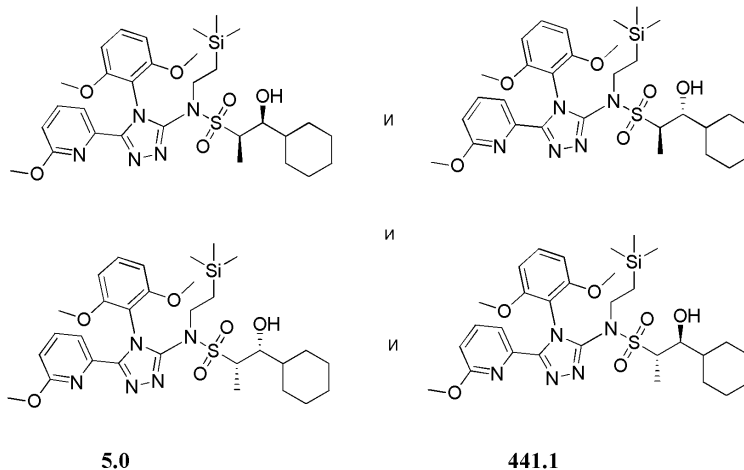
(1R,2S)-1-Циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 440.0.

Смесь диастереомеров 438.0 очищали на системе СФХ Thar 350, 250×30 мм колонки IC, 55 г/мин MeOH (+20 mM NH₃)+45 г/мин CO₂, 55% соразтворителя, 100 г/мин. Давление на выходе = 100 бар (10 МПа); температура = 22°C; длина волны = 297 нм. Вводили 0,4 мл раствора 100 мг образца в 11 мл (6:5) MeOH:ДХМ (9,1 мг/мл), т.е. 3,6 мг на пробу, с получением элюируемого четвертым пика, представляющего собой 440.0 (э.и. 98%, 0,024 г, 0,048 ммоль).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 10,95 (шир.s, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=1,0, 8,1 Гц, 1H), 6,70-6,63 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,44 (dd, J=1,0, 8,3 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 1,38 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,91-0,79 (m, 4H), 0,57-0,51 (m, 1H), 0,44-0,34 (m, 2H), 0,18-0,11 (m, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 490,3 (M+H)⁺. Неосновные диастереомеры не выделяли.

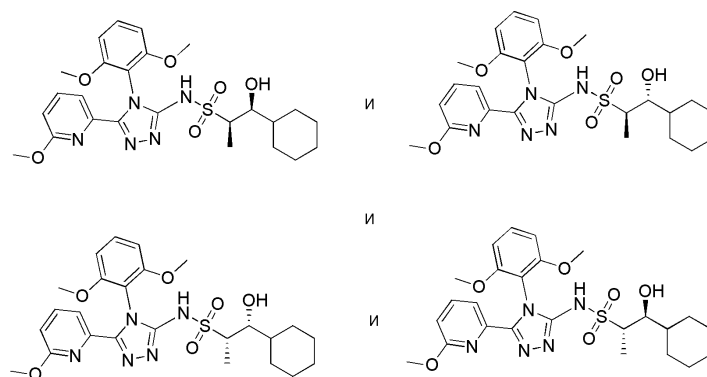
Пример 441.0. Получение (2R,3S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (2S,3S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (2R,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (2S,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



(2R,3S)-1-Циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (2R,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (2S,3S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (2S,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, пример 441.1.

В перемешиваемый раствор N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамида 5.0 (200 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (1,92 мл) при -78°C добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 231 мкл, 0,577 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли циклогексанкарбальдегид (0,040 г, 0,577 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при -78°C. Затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония для гашения реакции и нагревали реакционную смесь до КТ. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Полученное таким образом вещество очищали на силикагеле, элюируя 0-20% смесями EtOAc в гексане, с получением целевого соединения 441.1 (0,169 г, 0,27 ммоль, выход 70%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 632,3 (M+H)⁺.



441.0

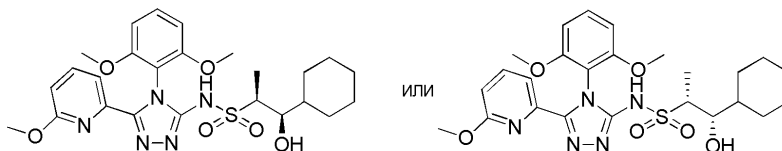
(2R,3S)-1-Циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (2S,3S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (2R,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (2S,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 441.0.

В пробирку, содержащую 441.1 (0,169 г, 0,27 ммоль), добавляли ДМФ (1,34 мл), затем дифтортри-метилсиликат трис-(диметиламино)аммония, TASF (0,221 г, 0,80 ммоль). Смесь осторожно нагревали до 60°C и продолжали перемешивать. Через 4 ч охлаждали смесь до КТ и добавляли воду. Затем экстрагировали реакционную смесь EtOAc и концентрировали в вакууме. Продукт очищали на силикагеле, элюируя 0-70% смесями EtOAc в гептане, с получением 441.0 в виде белого твердого вещества (110 мг, 0,207 ммоль, выход 77%), представляющего собой смесь диастереомеров в отношении ~3,3:1 (что определяли путем ¹H ЯМР, син-:анти-).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 10,98 (шир.с, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 6,71 (dd, J=0,7, 8,1 Гц, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 3,83 (dd, J=0,9, 9,2 Гц, 0,8H), 3,76 (s, 2,4H), 3,72 (d, J=5,1 Гц, 1,2H), 3,70 (s, 2,4H), 3,58 (d, J=8,6 Гц, 0,2H), 3,15 (s, 3H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,05 (d, J=13,0 Гц, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,63 (d, J=10,5 Гц, 1H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,33-1,08 (m, 6H), 0,89 (d квинт., J=3,4, 12,6 Гц, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 532,3 (M+H)⁺.

Пример 442.0. Получение (1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



442.0

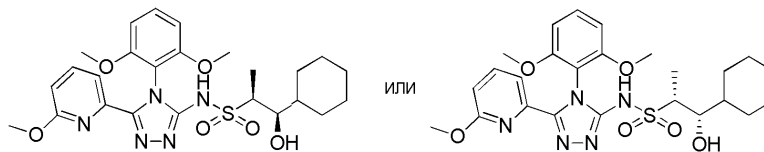
(1R,2S)-1-Циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 442.0.

Смесь диастереомеров 441.0 очищали на оборудовании СФХ на колонке AS-H, 25% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа); 70 мл/мин, 220 нм; с получением элюируемого первым пика 442.0 (э.и. 99%, 0,037 г, 0,070 ммоль).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,66-7,59 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=1,5, 7,6 Гц, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 3,86 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,10 (q, J=6,8 Гц, 1H), 2,07 (d, J=13,0 Гц, 1H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,63 (d, J=11,0 Гц, 1H), 1,51 (d, J=12,5 Гц, 1H), 1,35-1,10 (m, 7H), 0,97-0,83 (m, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 532,3 (M+H)⁺.

Пример 443.0. Получение (1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



443.0

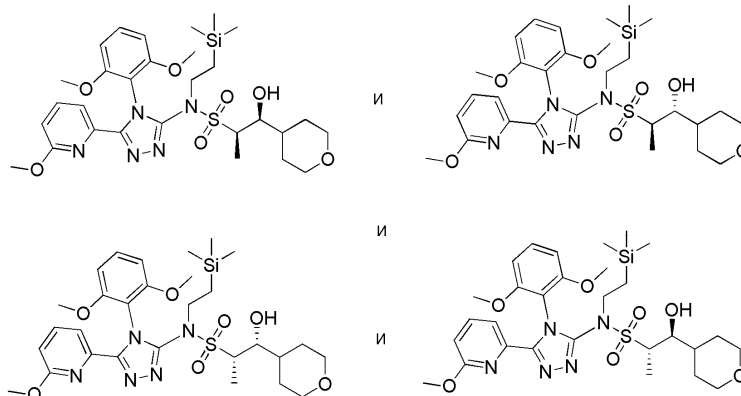
(1R,2S)-1-Циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 443.0.

Смесь диастереомеров 441.0 очищали на оборудовании СФХ на колонке AS-H, 25% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа); 70 мл/мин, 220 нм; с получением элюируемого четвертым пика, представляющего собой 443.0 (э.и. 99%, 0,036 г, 0,068 ммоль).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,67-7,59 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=1,3, 7,5 Гц, 1H), 6,67 (t, J=8,4 Гц, 2H), 3,86 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,11 (q, J=6,8 Гц, 1H), 2,07 (d, J=12,7 Гц, 1H), 1,71 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,63 (d, J=11,2 Гц, 1H), 1,51 (d, J=12,5 Гц, 1H), 1,36-1,10 (m, 7H), 0,97-0,83 (m, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 532,3 (M+H)⁺.

Пример 444.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида.

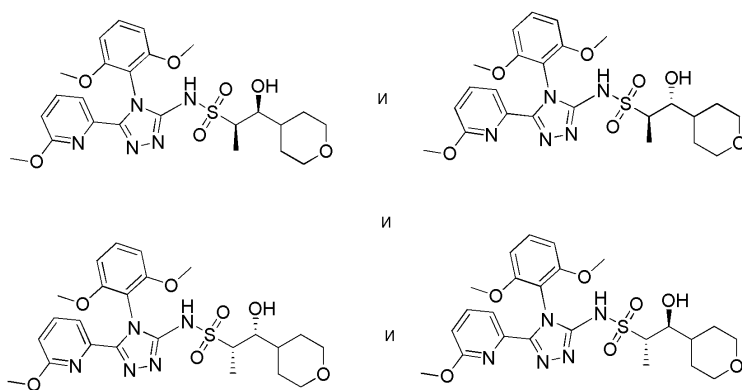


444.1

(2R,3S)-1-Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (2R,3R)-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (2S,3S)-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, и (2S,3R)-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, пример 444.1.

В перемешиваемый раствор N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамида 5.0 (200 мг, 0,389 ммоль) в ТГФ (1,92 мл) при 78°C добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 231 мкл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли 4-формилтетрагидропиран (Frontier Scientific, 0,066 г, 0,577 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при -78°C. Затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония для гашения реакции и нагревали реакционную смесь до КТ. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Полученное таким образом вещество очищали на силикагеле, элюируя 0-20% смесями EtOAc в гексане, с получением целевого соединения 444.1 (0,17 г, 0,27 ммоль, выход 70%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 634,4 (M+H)⁺.



444.0

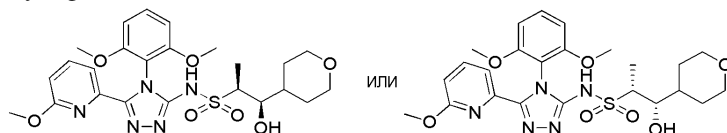
(2R,3S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид, и (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид, и (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид, и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид, пример 444.0.

В пробирку, содержащую 444.1 (0,17 г, 0,27 ммоль), добавляли ДМФ (1,34 мл), затем дифторотриметилсиликат трис-(диметиламино)сульфония, TASF (0,222 г, 0,81 ммоль). Смесь осторожно нагревали до 60°C и продолжали перемешивать. Через 4 ч охлаждали смесь до КТ и добавляли воду. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле, элюируя 0-70% смесью EtOAc в гептанах, с получением 444.0 в виде белого твердого вещества (100 мг, 0,19 ммоль, выход 70%), представляющего собой смесь диастереомеров в отношении ~3,3:1 (что определяли путем ¹H ЯМР, син-:анти-).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 10,98 (шир.s, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,72 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 4,03-3,85 (m, 3H), 3,76 (s, 2,3H), 3,73 (s, 0,7H), 3,71 (s, 0,7H), 3,70 (s, 2,3H), 3,59-3,52 (m, 0,3H), 3,30 (tt, J=2,7, 11,8 Гц, 2H), 3,21 (d, J=1,4 Гц, 0,7H), 3,15 (s, 3H), 3,10-2,99 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 1H), 1,61-1,46 (m, 1H), 1,36-1,16 (m, 5H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 534,2 (M+H)⁺.

Пример 445.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида.



445.0

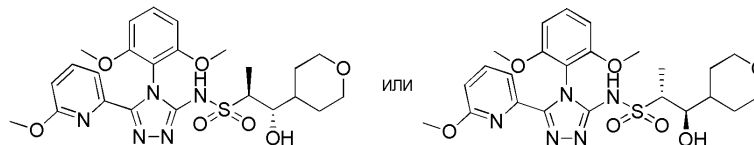
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид, пример 445.0.

Смесь диастереомеров 444.0 очищали на оборудовании СФХ на колонке IA-H, 25% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа); 60 мл/мин, 220 нм; с получением элюируемого первым пика, который представлял собой смесь двух диастереомеров. Полученную смесь дополнительно очищали на оборудовании СФХ на колонке AS-H, 25% EtOH/CO₂, 100 бар (10 МПа); 65 мл/мин, 220 нм; с получением элюируемого вторым пика, представляющего собой 445.0 (э.и. 99%, 0,035 г, 0,066 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,39 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 3,95-3,89 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 3H), 3,07-2,99 (m, 1H), 1,91 (dd, J=1,9, 13,6 Гц, 1H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 5H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 534,2 (M+H)⁺.

Пример 446.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида.



446.0

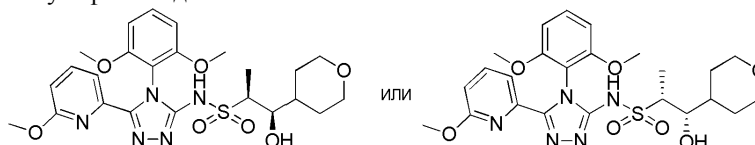
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид, пример 446.0.

Смесь диастереомеров 444.0 очищали на оборудовании СФХ на колонке ІА-Н, 25% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа); 60 мл/мин, 220 нм; с получением элюируемого первым пика, который представлял собой смесь двух диастереомеров. Полученную смесь дополнительно очищали на оборудовании СФХ на колонке AS-Н, 25% EtOH/CO₂, 100 бар (10 МПа); 65 мл/мин, 220 нм; с получением элюируемого вторым пика, представляющего собой 446.0 (э.и. 99%, 0,023 г, 0,043 ммоль).

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,68-7,56 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (dd, J=3,4, 8,1 Гц, 1H), 3,38-3,24 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,08 (квинт., J=7,2 Гц, 1H), 1,83-1,65 (m, 2H), 1,59 (dq, J=4,5, 12,3 Гц, 1H), 1,43-1,32 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 534,2 (M+H)⁺.

Пример 447.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида.



447.0

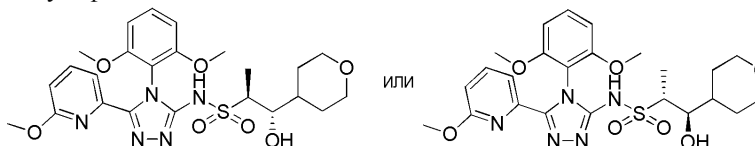
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид, пример 447.0.

Смесь диастереомеров 444.0 очищали на оборудовании СФХ на колонке ІА-Н, 25% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа); 60 мл/мин, 220 нм; с получением элюируемого вторым пика, представляющего собой 447.0 (э.и. 98%, 0,035 г, 0,066 ммоль).

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,67-7,56 (m, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,37 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,73-6,61 (m, 3H), 3,97-3,84 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,36-3,23 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,10-2,96 (m, 2H), 1,92 (d, J=13,1 Гц, 1H), 1,54 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,42-1,14 (m, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 534,2 (M+H)⁺.

Пример 448.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамида.



448.0

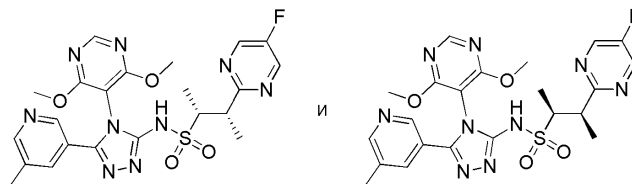
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропансульфонамид, пример 448.0.

Смесь диастереомеров 444.0 очищали на оборудовании СФХ на колонке ІА-Н, 25% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа); 60 мл/мин, 220 нм; с получением элюируемого третьим пика, представляющего собой 448.0 (э.и. 97%, 0,010 г, 0,019 ммоль).

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,61 (d, J=9,4 Гц, 2H), 7,38 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,74-6,61 (m, 3H), 3,91 (d, J=10,6 Гц, 2H), 3,71 (d, J=4,5 Гц, 6H), 3,58 (dd, J=3,3, 7,0 Гц, 1H), 3,38-3,25 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,11 (d, J=7,2 Гц, 1H), 1,83-1,51 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 534,2 (M+H)⁺.

Пример 449.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида и (2R,3S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



449.0

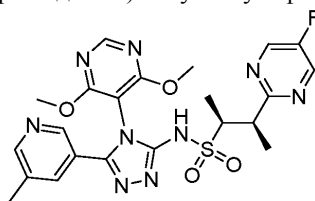
(2S,3R)-N-(4-(4,6-Диметокси-5-пиримидинил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид и (2R,3S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 449.0.

В раствор 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидина (0,047 г, 0,24 ммоль) и 10.1 (э.и. 80%, 0,05 г, 0,214 ммоль) в АСН (0,43 мл) добавляли карбонат цезия (0,091 г, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли нитрат серебра(I) (0,073 г, 0,43 ммоль) и 5-метилникотиногидразид (0,032 г, 0,21 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 10 мин при 23°C. Затем фильтровали реакционную смесь через небольшой слой силикагеля и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество помещали в 1,4-диоксан (2,14 мл) и добавляли ТФУ (0,099 мл, 1,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Затем концентрировали реакционную смесь в вакууме и нейтрализовали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали EtOAc, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество очищали на силикагеле, элюируя 0-50% смесями EtOAc/EtOH (3/1) в гексанах, с получением 449.0 (э.и. 80%, 0,041 г, выход 36%).

¹Н ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 11,07 (шир.s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,51-8,47 (m, 2H), 8,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (dt, J=0,9, 2,1 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,81-3,69 (m, 2H), 2,32 (d, J=0,7 Гц, 3H), 1,35 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 530,3 (M+H)⁺.

Пример 450.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



450.0

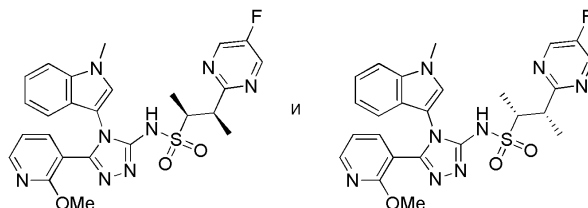
(2S,3R)-N-(4-(4,6-Диметокси-5-пиримидинил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 450.0.

Смесь диастереомеров 449.0 очищали на системе СФХ Thar 80, 250×21 мм колонка AD-Н, 14 г/мин EtOH (20 mM аммиака)+40 г/мин CO₂, 27% сорастворителя, 55 г/мин. Температура = 22°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 215 нм. Вводили 0,3 мл раствора 40 мг образца в 4 мл MeOH/ДХМ (50% ДХМ), c=10 мг/мл, т.е. 3 мг на пробу. Цикл = 5,5 мин, время анализа = 12 мин, с получением 450.0 (э.и. 99%, 19,0 мг, 0,036 ммоль).

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 11,08-10,83 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,51-8,47 (m, 2H), 8,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (dt, J=0,8, 2,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,82-3,67 (m, 2H), 2,32 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 530,3 (M+H)⁺.

Пример 451.0. Получение (2S,3R)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамида и (2R,3S)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамида.



451.0

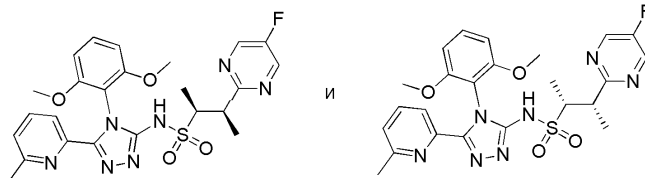
(2S,3R)-3-(5-Фтор-2-пиримидинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид и (2R,3S)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид, пример 451.0.

В раствор 1.3 (0,05 г, 0,27 ммоль) и 10.1 (э.и. 80%, 0,062 г, 0,27 ммоль) в ACN (0,531 мл) добавляли карбонат цезия (0,113 г, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли нитрат серебра(I) (0,090 г, 0,53 ммоль) и 6-метоксипиколиногидразид (0,044 г, 0,27 ммоль). Продолжали перемешивать в течение 10 мин при 23°C. Фильтровали реакционную смесь через небольшой слой силикагеля и концентрировали в вакууме. Затем помещали реакционную смесь в 1,4-диоксан (2,65 мл) и добавляли ТФУ (0,123 мл, 1,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Затем в реакционную смесь добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали органические слои в вакууме. Полученное таким образом вещество очищали на силикагеле, элюируя EtOAc/EtOH (3/1) в гексанах, с получением 451.0 (э.и. 80%, 0,082 г, выход 58%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 11,22-10,98 (m, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,30 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,26 (ddd, J=1,0, 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (ddd, J=0,9, 7,1, 7,9 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=0,7, 8,3 Гц, 1H), 3,84-3,79 (m, 3H), 3,75-3,67 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 537,2 (M+H)⁺.

Пример 452.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



452.0

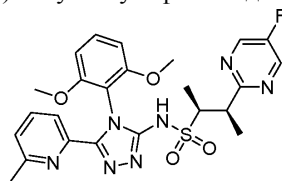
(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 452.0.

В раствор 1.0 (0,046 г, 0,24 ммоль) и 10.1 (э.и. 80%, 0,05 г, 0,21 ммоль) в ACN (0,43 мл) добавляли карбонат цезия (0,091 г, 0,279 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли нитрат серебра(I) (0,073 г, 0,43 ммоль), 6-метилпиколиногидразид (0,032 г, 0,21 ммоль). Продолжали перемешивать в течение 10 мин при 23°C. Затем фильтровали реакционную смесь через небольшой слой силикагеля и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество растворяли в 1,4-диоксане (2,1 мл) и добавляли ТФЭ (0,165 мл, 2,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Затем в реакционную смесь добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали органические слои в вакууме и очищали на силикагеле, элюируя 0-60% EtOAc/EtOH (3/1) в гептанах, с получением 452.0 (э.и. 80%, 0,02 г, выход 17,6%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 11,03 (шир.s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,42 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,68-6,60 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,71-3,70 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,34 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 528,2 (M+H)⁺.

Пример 453.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



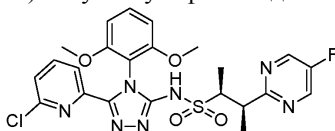
453.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 453.0.

В раствор 1.0 (0,088 г, 0,450 ммоль) и 10.1 (э.и. 99%, 0,1 г, 0,43 ммоль) в ACN (0,86 мл) добавляли карбонат цезия (0,182 г, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли нитрат серебра(I) (0,146 г, 0,86 ммоль) и 6-метилпиколиногидразид (0,065 г, 0,43 ммоль). Продолжали перемешивать в течение 10 мин при 23°C. Затем фильтровали реакционную смесь через небольшой слой силикагеля и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество растворяли в 1,4-диоксане (1,23 мл) и добавляли метансульфокислоту (0,083 мл, 1,29 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 3 ч. Затем осторожно доводили pH до ~7, добавляя по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. После трехкратной экстракции ДХМ объединяли органические слои и затем сушили над безводным сульфатом магния. Полученный таким образом продукт помещали в колонку с силикагелем, затем очищали (0-80% EtOAc/EtOH (3/1) в гексанах) с получением белого твердого 453.0 (0,026 г, 0,049 ммоль, выход 12%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 528,2 (M+H)⁺.

Пример 454.0. Получение (2S,3R)-N-(5-(6-хлор-2-пиридирил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



454.0

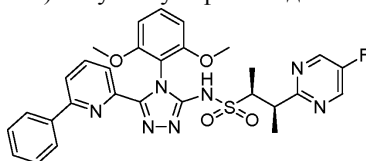
(Z)-2-(6-Хлорпиколиноил)-N'-(2,6-диметоксифенил)-N-(((2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-ил)сульфонил)гидразинкарбоксамид, пример 454.0.

Титульное соединение получали согласно примеру А с применением 1.0, 10.1 (0,15 г, 0,350 ммоль) и 6-хлорпиколиногидразида (0,060 г, 0,350 ммоль) в виде белого твердого 454.0 (0,05 г, 0,091 ммоль, выход 33%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 11,20-11,00 (m, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,80 (dd, J=0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=0,9, 7,9 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=6,7, 7,7 Гц, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 8H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 548,2 (M+H)⁺.

Пример 455.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-фенил-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



455.0

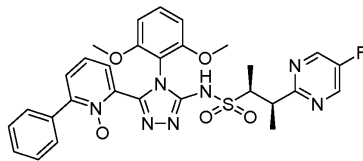
(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-фенил-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 455.0.

В пробирку добавляли 454.0 (0,033 г, 0,060 ммоль), фенилбороновую кислоту (0,015 г, 0,12 ммоль), трициклогексилфосфин (3,38 мг, 0,012 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (5,51 мг, 6,02 мкмоль), затем дегазировали и повторно заполняли азотом. В пробирку добавляли 1,4-диоксан (1,0 мл) и водный трехосновный фосфат калия (0,015 мл, 0,181 ммоль) при помощи шприца. Полученную реакционную смесь грели при 100°C в течение 2 ч. Затем охлаждали реакционную смесь до КТ. Концентрировали органическую фазу при пониженном давлении. Остаток фильтровали через небольшой слой силикагеля, затем помещали в колонку с силикагелем (0-20% EtOAc в гептанах) с получением 455.0 (0,0041 г, 6,77 мкмоль, выход 11,2%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 10,98 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,78 (dd, J=7,6, 8,3 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=0,7, 7,6 Гц, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,95 (dd, J=0,7, 8,3 Гц, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 6,47-6,40 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,27 (d, J=6,6 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 590,0 ($M+H$)⁺.

Пример 456.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(1-оксидо-6-фенил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



456.0

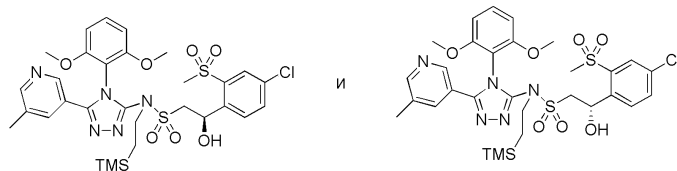
(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(1-оксидо-6-фенил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 456.0.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 455.0, приводило к получению 456.0 (0,0057 г, 9,67 мкмоль, выход 16%).

¹Н ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 11,29-10,92 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,95 (dd, J=0,7, 7,8 Гц, 1H), 7,84 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=0,9, 7,9 Гц, 1H), 7,49 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,76-6,70 (m, 2H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,32 (d, J=6,6 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 606,2 ($M+H$)⁺.

Пример 457.0. Получение (2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

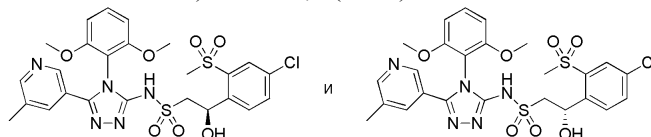


457.1

(2R)-2-(4-Хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 457.1.

В 50 мл круглодонную колбу добавляли 6.0 (276 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (5 мл). По каплям при помощи шприца добавляли трет-бутиллитий (1,7 М раствор в пентане (0,398 мл, 0,676 ммоль)) в атмосфере N₂ при -78°C при перемешивании. Затем перемешивали раствор при -78°C в течение 10 мин, после чего по каплям при помощи шприца добавляли 4-хлор-2-(метилсульфонил)бензальдегид (коммерчески доступен в Matrix Scientific, SC, USA) (136 мг, 0,62 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) в атмосфере N₂ при -78°C при перемешивании. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 23°C на 2 ч, после чего гасили реакцию насыщенным водным NH₄Cl. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединяли органические слои и промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества, который очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент от 0 до 100% смесей EtOAc в ДХМ) с получением 457.1 (160 мг, 0,226 ммоль, выход 40,1%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 708,2 ($M+H$)⁺.



457.0

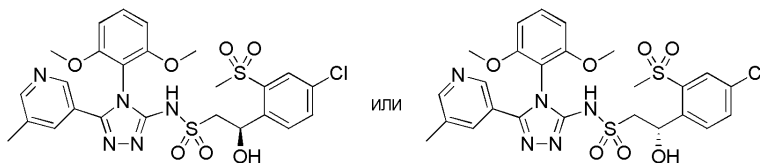
(2R)-2-(4-Хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 457.0.

Титульное соединение получали из 457.1 путем снятия защиты согласно описанию примера 264.0. Титульное соединение 457.0 получали в виде соли ТФУ.

¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (d, J=2,45 Гц, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,74 (dd, J=8,44, 2,32 Гц, 1H), 7,55 (t, J=8,34 Гц, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,01 (dd, J=7,82, 4,40 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,54-3,60 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 608,2 ($M+H$)⁺.

Пример 458.0. Получение (2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



458.0

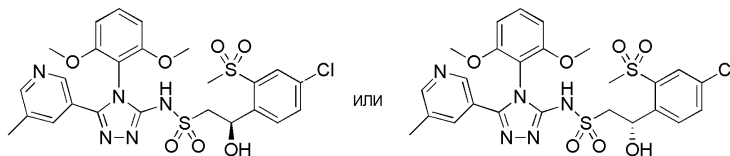
(2R)-2-(4-Хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 458.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки СС4 при обработке 457.0 в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм+150×30 мм колонки СС4, 44 г/мин MeOH (+20 mM NH₃)+36 г/мин CO₂, 55% сорастворителя, 80 г/мин. Температура = 27°C, давление на выходе 99 бар (9,9 МПа), длина волны = 277 нм. Вводили 1,0 мл раствора 80 мг образца в 5 мл MeOH; с=16,0 мг/мл, 16,0 мг на пробу. Цикл = 8,0 мин, время анализа = 22,0 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,41 (шир.с, 1H), 8,30 (шир.с, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=14,5, 8,4 Гц, 2H), 6,03 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 608,2 ($M+H$)⁺.

Пример 459.0. Получение (2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



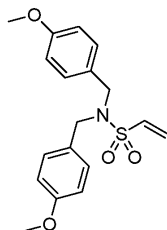
459.0

(2R)-2-(4-Хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 459.0.

Соединение согласно примеру 459.0 представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки СС4 при обработке 457.0 в условиях СФХ, описанных в примере 458.0.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 608,2 ($M+H$)⁺.

Пример 460.0. Получение N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-((6R)-3,6-диметил-2-оксотетрагидро-1(2H)-пиримидинил)этансульфонамида.



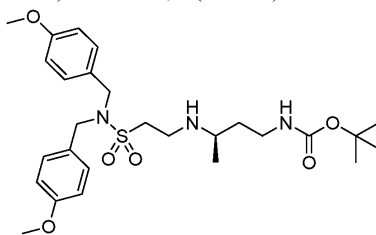
460.1

N,N-бис-(4-Метоксибензил)этансульфонамид, пример 460.1.

В 1 л круглодонную колбу добавляли бис-(4-метоксибензил)амин 12.01 (23,16 г, 90 ммоль) и ТЭА (безводный (43,8 мл, 315 ммоль)) в ДХМ (200 мл). При 0°C (на ледяной бане) по каплям добавляли 2-хлор-1-этансульфонилхлорид (10,41 мл, 99 ммоль) в ДХМ (100 мл) при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч после завершения добавления. Анализ ЖХМС указывал на

завершение взаимодействия. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества, который очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент 0-60% смесей EtOAc в гексанах) с получением 460.1 (23 г, 66,2 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 370,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

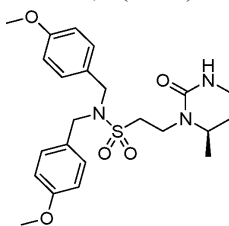


460.2

(R)-трет-Бутил-(3-((2-(N,N-бис-(4-метоксибензил)сульфамонил)этил)амино)-бутил)карбамат, пример 460.2.

В 250 мл круглодонную колбу добавляли 460.1 (0,463 г, 1,33 ммоль) и (R)-трет-бутил-(3-аминобутил)карбамат (коммерчески доступен в J & W PharmLab LLC, PA, USA) (0,251 г, 1,33 ммоль) в MeOH (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Концентрировали раствор реакционной смеси в вакууме с получением неочищенного продукта 460.2 в виде бесцветной пленки, который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 536,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

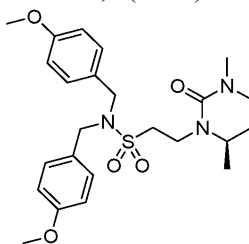


460.3

(R)-N,N-бис-(4-Метоксибензил)-2-(6-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)этансульфон-амид, пример 460.3.

В 250 мл колбу добавляли 460.2 (0,714 г, 1,33 ммоль) в ДХМ (6 мл). Добавляли хлороводородную кислоту (4,0 М раствор в 1,4-диоксане, 5,00 мл, 20,0 ммоль) при 23°C при перемешивании. Затем перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 20 мин. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Затем концентрировали реакционный раствор в вакууме. Остаток дважды выпаривали совместно с толуолом в вакууме перед проведением следующей стадии. В 250 мл круглодонную колбу добавляли неочищенный продукт и DIEA (1,04 мл, 6,66 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл). По каплям добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0,4 М в ДХМ) (3,67 мл, 1,47 ммоль) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали при 23°C в течение 15 ч. Анализ ЖХМС указывал на образование целевого продукта совместно с нециклизованным промежуточным соединением. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 90 мин. После этого анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества, который очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% смесей EtOAc в ДХМ и 24% EtOH в EtOAc) с получением 460.3 (0,42 г, 0,910 ммоль, выход 68,3%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 462,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



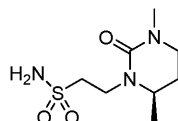
460.4

(R)-2-(3,6-Диметил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамид, пример 460.4.

В 100 мл круглодонную колбу добавляли 460.3 (350 мг, 0,758 ммоль) в ТГФ (7 мл). Добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1,0 М в ТГФ, 1,14 мл, 1,14 ммоль) при -78°C при перемешивании в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин и затем добавляли йодметан (0,061 мл, 0,986 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь и оставляли нагреваться до 23°C на 3 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ при -78°C и затем экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества, который очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% смесей EtOAc в ДХМ) с получением 460.4 (300 мг, 0,631 ммоль, выход 83%) в виде беловатого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1,17 (d, J=6,60 Гц, 3H), 1,58-1,72 (m, 1H), 2,05-2,21 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,04-3,17 (m, 2H), 3,28-3,45 (m, 3H), 3,59-3,69 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,91-4,03 (m, 1H), 4,16-4,32 (m, 4H), 6,79-6,91 (m, 4H), 7,12-7,25 (m, 4H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 476,1 (M+H)⁺.



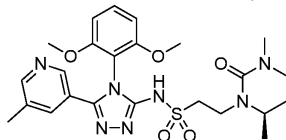
460.5

(R)-2-(3,6-Диметил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)этансульфонамид, пример 460.5.

В 250 мл круглодонную колбу добавляли 460.4 (350 мг, 0,74 ммоль) в ТФУ (7 мл). Добавляли анизол (0,320 мл, 2,94 ммоль) при 23°C при перемешивании в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 19 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали полученное таким образом вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом 0-100% смесями EtOAc в ДХМ с получением 460.5 (180 мг, 0,77 ммоль, выход 100%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 236,1 (M+H)⁺.

Примечание: Очистку проводили на системе CombiFlash, оборудованной детектором ELSD.



460.0

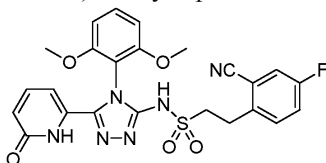
N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-((6R)-3,6-диметил-2-оксотетрагидро-1(2H)-пиримидинил)этансульфонамид, пример 460.0.

Титульное соединение получали из 460.5, 1.0 и 5-метилникотиногидразида при помощи способа, описанного в примере А.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (шир.s, 1H), 7,53 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,6, 1,7 Гц, 2H), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,44 (td, J=12,0, 4,4 Гц, 1H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,13-3,27 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,00-2,12 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,16 (d, J=6,6 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 530,2 (M+H)⁺.

Пример 461.0. Получение 2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-оксо-1,6-дигидро-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамида.



461.0

2-(2-Циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-оксо-1,6-дигидро-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид, пример 461.0.

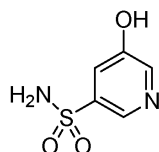
В стеклянный сосуд для микроволнового реактора помещали 200.0 (50 мг) и соль HCl пиридина (1,5 г, коммерчески доступен в Aldrich). Перемешивали реакционную смесь и грели в микроволновом реакторе модели Discover (CEM, Matthews, NC) при 120°C в течение 60 мин. После этого анализ ЖХМС

указывал на образование целевого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевого маслянистого вещества. Полученное таким образом вещество очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с применением 0,1% ТФУ в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, градиент 20-80% в течение 30 мин, с получением титльного соединения 461.0 (5 мг, выход 10%) в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,49-7,57 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 6,84 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,60 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,15 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z , 525,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 462.0. Получение (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида и (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида.



462.1

5-Гидроксипиридин-3-сульфонамид, пример 462.1.

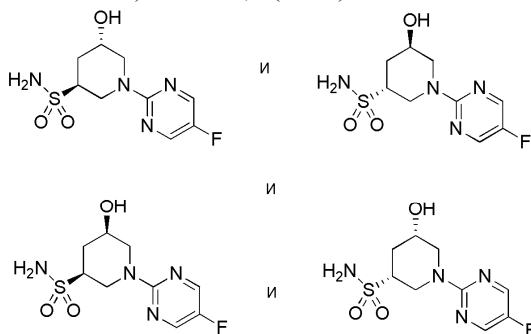
В 100 мл круглодонную колбу добавляли 5-бромпиридин-3-сульфонамид (коммерчески доступен в Enamine, KIEV, Ukraine) (0,486 г, 2,05 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-трипропилбифенил (коммерчески доступен в Strem Chemicals, Inc., MA, USA, 0,079 г, 0,16 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., 0,038 г, 0,041 ммоль). Колбу помещали в вакууме и заполняли раствором гидроксида калия (0,345 г, 6,15 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 мл). Затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в атмосфере N_2 в течение 17 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ. Реакционную смесь разбавляли 1н. HCl и промывали Et_2O . Концентрировали водную фазу в вакууме с получением титльного соединения 462.1 (0,387 г, 2,22 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 175,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ацетат (3R,5R)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамида и ацетат (3S,5R)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамида и ацетат (3R,5S)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамида и ацетат (3S,5S)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамида, пример 462.2.

В 1 л колбу для гидрирования добавляли 462.1 (6,46 г, 37,1 ммоль) и AcOH (250 мл, 4330 ммоль). Добавляли воду (20 мл) в качестве соразворителя. Смесь продували N_2 в течение 2 мин, после чего добавляли гидрат оксида платины(IV) (8,42 г, 37,1 ммоль) в токе N_2 . Колбу помещали во встряхиватель Парра, вакуумировали и дважды заполняли N_2 и затем помещали в вакууме и повторно заполняли газообразным водородом (резервуар). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в атмосфере 50 psi (345 кПа) газообразного водорода в течение 24 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. В смесь добавляли фильтрующий агент марки Celite® (20 г) при перемешивании. Удаляли твердое вещество путем фильтрования после 10-минутного перемешивания. Осадок на фильтре промывали MeOH . Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением 462.2 (8,91 г, выход 100%) в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 181,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

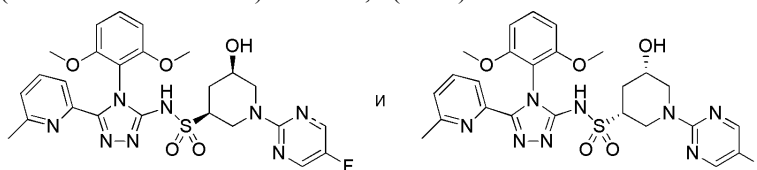


462.3

(3S,5S)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамид и (3S,5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамид, и (3R,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамид, и (3R,5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамид, пример 462.3.

В 500 мл круглодонную колбу добавляли 462.2 (8,91 г, 37,1 ммоль) и основание Хюнига (32,3 мл, 185 ммоль) в ДМФ (80 мл). Затем добавляли 2-хлор-5-фторпиримидин (18,32 мл, 148 ммоль) при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ и затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органические слои промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевого маслянистого вещества. Полученное таким образом вещество очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% смесей EtOAc в ДХМ) с получением 462.3 (3,7 г, 10,93 ммоль, выход 36%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 277,0 (M+H)⁺.



462.0

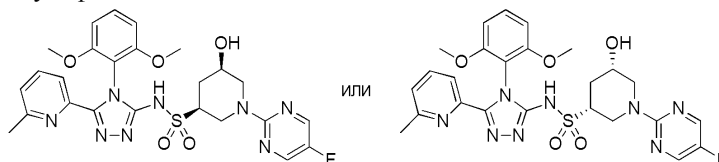
(3R,5S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид и (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, пример 462.0.

Титульное соединение получали из 462.3, 1.0 и 3.4 при помощи способа, описанного в примере А. Титульное соединение 462.0 выделяли в виде солей ТФУ основных диастереомеров.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,30 (s, 2H), 7,72 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=8,6, 4,2 Гц, 2H), 5,07-5,15 (m, 1H), 4,81-4,86 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 6H), 3,55-3,64 (m, 1H), 3,06-3,15 (m, 1H), 2,88 (dd, J=13,0, 11,5 Гц, 1H), 2,47-2,58 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,62-1,73 (m, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 571,3 (M+H)⁺.

Пример 463.0. Получение (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид.



463.0

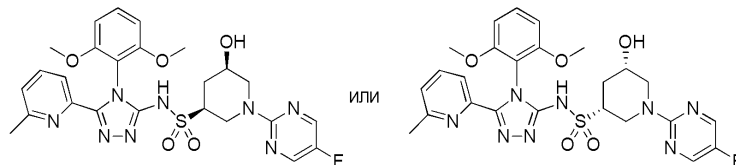
(3R,5S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, пример 463.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки AS-H при обработке 462.0 в следующих условиях СФХ. Проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка AS-H, 44 г/мин MeOH (чистый)+36 г/мин CO₂, 55% соразтворителя, 80 г/мин. Температура = 27°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 240 нм. Вводили 1,0 мл раствора 66 мг образца в 8 мл MeOH; c=8,25 мг/мл, 8,25 мг на пробу. Цикл = 6,0 мин, время анализа = 9 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,29 (s, 2H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=8,6, 3,9 Гц, 2H), 5,09-5,13 (m, 1H), 4,84 (dd, J=12,6, 4,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,09-3,15 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,88-2,89 (m, 1H), 2,54 (dd, J=12,5, 10,5 Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,61-1,75 (m, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 571,3 (M+H)⁺.

Пример 464.0. Получение (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида.



464.0

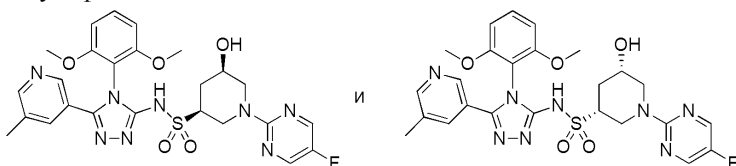
(3R,5S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, пример 464.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки AS-H при обработке 462.0 в условиях СФХ, описанных в примере 463.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,29 (s, 2H), 7,69 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=8,3$, 3,9 Гц, 2H), 5,05-5,17 (m, 1H), 4,77-4,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,49-2,57 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,68 (q, $J=12,0$ Гц, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 571,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 465.0. Получение (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида и (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида.



465.0

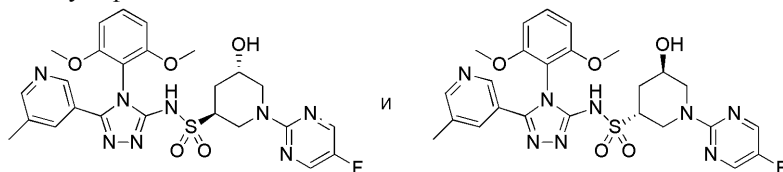
(3R,5S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид и (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, пример 465.0.

Титульное соединение получали из 462.3, 1.0 и 5-метилникотиногидразида (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co., Beijing, China) при помощи способов, описанных в примере А. Титульное соединение 465.0 выделяли в виде солей ТФУ основных диастереомеров.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (t, $J=8,56$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J=8,68$, 3,06 Гц, 2H), 4,92 (dd, $J=13,45$, 3,67 Гц, 1H), 4,61 (dd, $J=13,08$, 4,52 Гц, 1H), 3,72-3,85 (m, 7H), 3,31 (dd, $J=13,20$, 10,03 Гц, 1H), 3,12-3,22 (m, 1H), 2,93 (dd, $J=12,59$, 9,41 Гц, 1H), 2,54 (d, $J=12,72$ Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,86-1,96 (m, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 571,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 466.0. Получение (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида и (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида.



466.0

(3R,5R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид и (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид,

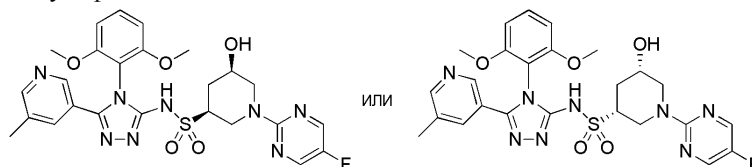
пример 466.0.

Титульное соединение выделяли в виде смеси солей ТФУ неосновных диастереомеров в условиях, описанных в примере 465.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (шир.s, 1H), 8,41 (шир.s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,54 (t, $J=8,44$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J=8,56$, 4,89 Гц, 2H), 5,00 (dt, $J=12,96$, 1,83 Гц, 1H), 4,61 (d, $J=13,69$ Гц, 1H), 4,14 (шир.s, 1H), 3,78-3,85 (m, 6H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (d, $J=13,45$ Гц, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 571,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 467.0. Получение (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида.



467.0

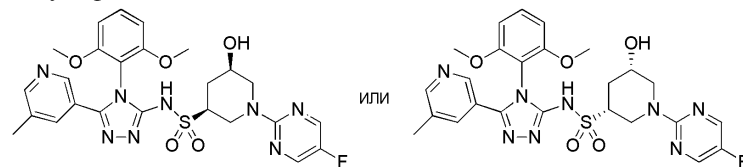
(3R,5S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, пример 467.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки AS-H при обработке 465.0 в следующих условиях СФХ. Проводили на системе СФХ Thar 80, 250×21 мм колонка AS-H, 34 г/мин MeOH (+20 mM NH_3)+46 г/мин CO_2 , 43% соразвителя, 80 г/мин. Температура = 25°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 240 нм. Вводили 1,1 мл раствора 80 мг образца в 22 мл (3:2) MeOH :ДХМ, $c=3,6$ мг/мл, т.е. 4,0 мг на пробу. Цикл = 9,5 мин, время анализа = 13,0 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (шир.s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (t, $J=8,56$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=8,56$, 2,20 Гц, 2H), 5,10 (dd, $J=12,96$, 3,67 Гц, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 6H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,14 (t, $J=11,86$ Гц, 1H), 2,87 (t, $J=12,23$ Гц, 1H), 2,46-2,60 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,66 (q, $J=11,98$ Гц, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 571,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 468.0. Получение (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида.



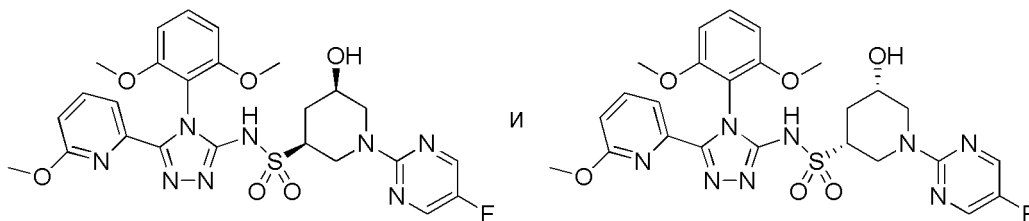
468.0

Получение (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида, пример 468.0. Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки AS-H при обработке 465.0 в условиях СФХ, описанных в примере 467.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (шир.s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (t, $J=8,56$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=8,56$, 2,20 Гц, 2H), 5,10 (dd, $J=12,96$, 3,67 Гц, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 6H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,14 (t, $J=11,86$ Гц, 1H), 2,87 (t, $J=12,23$ Гц, 1H), 2,46-2,60 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,66 (q, $J=11,98$ Гц, 1H).

ЖХМС-ИЭР (пол), m/z : 571,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 469.0. Получение (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида и (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида.



469.0

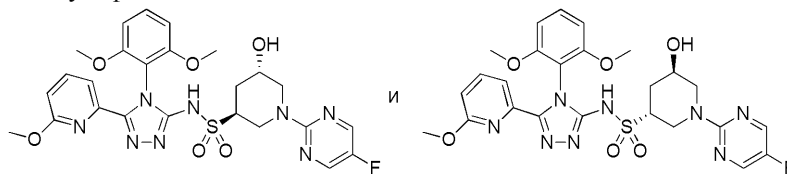
(3R,5S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид и (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, пример 469.0.

Титульное соединение получали из 462.3, 1.0 и гидразида 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., MO, USA) при помощи способа, описанного в примере А. Титульное соединение 469.0 выделяли в виде смеси солей ТФУ основных диастереомеров.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,30 (s, 2H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,63 (d, $J=7,34$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J=8,44$ Гц, 1H), 6,73-6,85 (m, 3H), 5,05-5,14 (m, 1H), 4,80-4,87 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 6H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,09 (tt, $J=11,92$, 3,73 Гц, 1H), 2,86 (dd, $J=12,84$, 11,62 Гц, 1H), 2,46-2,59 (m, 2H), 1,66 (q, $J=12,15$ Гц, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 587,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 470.0. Получение (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида и (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида.



470.0

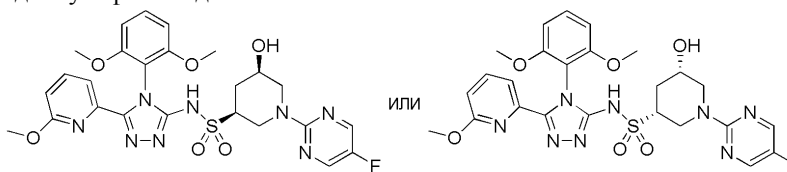
(3R,5R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид и (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, пример 470.0.

Титульное соединение выделяли в виде смеси солей ТФУ неосновных диастереомеров согласно описанию примера 469.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,21-8,33 (m, 2H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 6,73-6,84 (m, 3H), 4,97-5,05 (m, 1H), 4,61 (d, $J=13,69$ Гц, 1H), 4,13 (шир.s, 1H), 3,70-3,82 (m, 6H), 3,45 (tt, $J=11,07$, 3,97 Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,03-3,17 (m, 2H), 2,27 (d, $J=13,69$ Гц, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 587,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 471.0. Получение (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида.



471.0

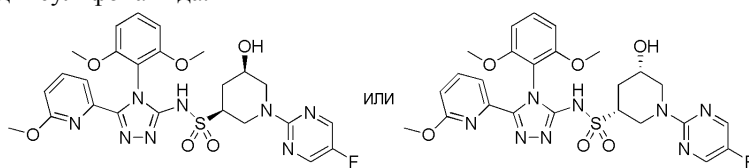
(3R,5S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, пример 471.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки AS при обработке 469.0 в следующих условиях СФХ. Проводили на Thar 200, 250×21 мм колонка AS, 25 г/мин MeOH (20 mM NH₃)+25 г/мин CO₂, 50% соразтворителя, 100 г/мин. Температура 21°C, длина волны = 297 нм. Вводили 2,5 мл раствора 70 мг образца в 10 мл MeOH; c=7,0 мг/мл; 17,5 мг/проба. Цикл = 9 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,29 (s, 2H), 7,68-7,77 (m, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,43 (t, J=8,44 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=8,44, 3,79 Гц, 2H), 6,76 (d, J=8,07 Гц, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 4,81-4,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,17-3,22 (m, 3H), 3,06-3,16 (m, 1H), 2,86 (dd, J=12,84, 11,37 Гц, 1H), 2,47-2,58 (m, 2H), 1,66 (q, J=11,98 Гц, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 587,2 (M+H)⁺.

Пример 472.0. Получение (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамида.



472.0

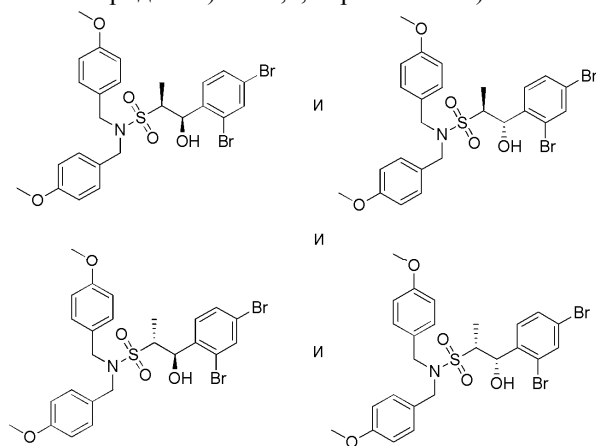
(3R,5S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, пример 472.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым на колонке AS-H при обработке 469.0 в условиях СФХ, описанных в примере 471.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,29 (s, 2H), 7,68-7,77 (m, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,43 (t, J=8,44 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=8,44, 3,79 Гц, 2H), 6,76 (d, J=8,07 Гц, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 4,81-4,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,17-3,22 (m, 3H), 3,06-3,16 (m, 1H), 2,86 (dd, J=12,84, 11,37 Гц, 1H), 2,47-2,58 (m, 2H), 1,66 (q, J=11,98 Гц, 1H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 587,2 (M+H)⁺.

Пример 473.0. Получение (1R,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, и (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, и (1R,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, и (1S,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



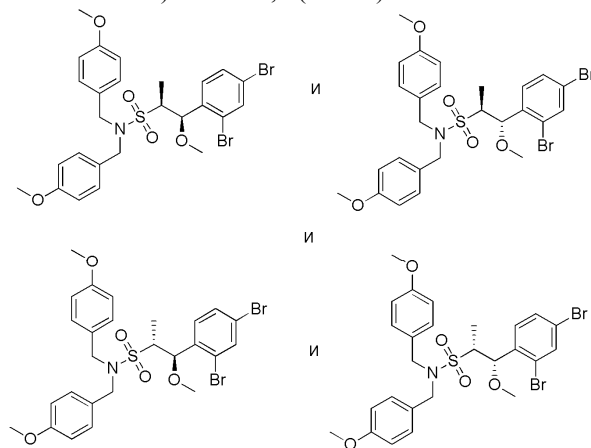
473.1

(1R,2S)-1-(2,4-Дибромфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(2,4-дибромфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(2,4-дибромфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(2,4-

дибромфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 473.1.

В 250 мл круглодонную колбу добавляли 12.0 (3,06 г, 8,76 ммоль) в Me-TGF (21,9 мл). Добавляли н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах, 4,20 мл, 10,51 ммоль) в атмосфере N₂ при -78°C при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и затем оставляли перемешиваться при КТ на 20 мин. По каплям добавляли 2,4-дибромбензальдегид (2,54 г, 9,63 ммоль) в Me-TNF (21,89 мл) в атмосфере N₂ при -78°C при перемешивании. Затем перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 ч. Анализ ЖХМС указывал на образование целевого продукта. Реакцию гасили насыщенным водным NH₄Cl. Реакционную смесь разбавляли насыщенным NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого твердого вещества, который очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% смесей EtOAc в ДХМ) с получением титульного соединения 473.1 (4,9 г, 7,99 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 634,0 (M+Na)⁺.

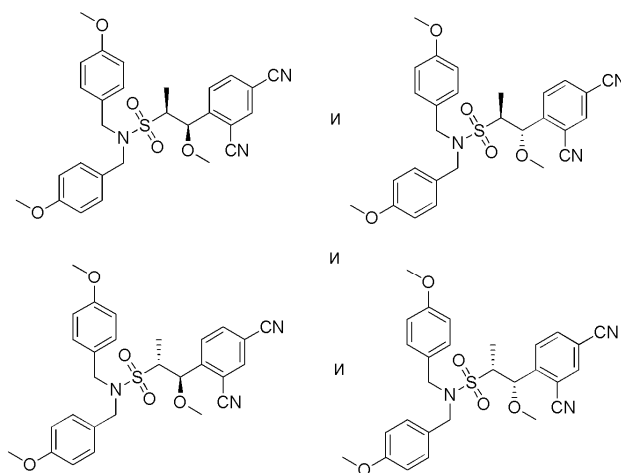


473.2

(1R,2S)-1-(2,4-Дибромфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(2,4-дибромфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(2,4-дибромфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(2,4-дибромфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 473.2.

В 250 мл круглодонную колбу добавляли 473.1 (4,9 г, 7,99 ммоль) в Me-TGF (53,3 мл). Добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1 М в ТГФ, 8,79 мл, 8,79 ммоль) в атмосфере N₂ при -78°C при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и затем оставляли при КТ на 5 мин. По каплям добавляли йодметан (0,546 мл, 8,79 ммоль) в атмосфере N₂ при -78°C при перемешивании. Затем перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 30 мин и затем удаляли баню сухой лед-ацетон и оставляли смесь перемешиваться при КТ на 10 мин. Анализ ЖХМС указывал на образование целевого продукта, но взаимодействие происходило не полностью. Затем перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 16 ч. Затем охлаждали реакционную смесь до -78°C и гасили реакцию насыщенным водным NaHCO₃. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества, который очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения 473.2 (5,0 г, 7,97 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 626,0 (M+H)⁺.

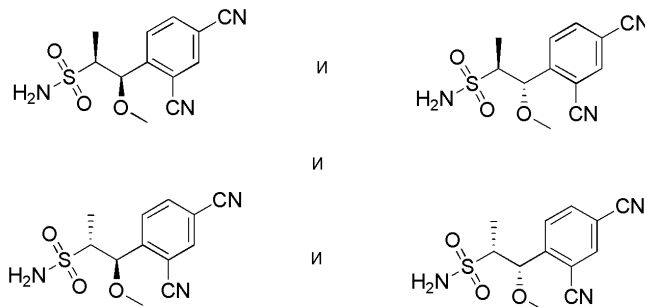


473.3

(1R,2S)-1-(2,4-Дицианофенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 473.3.

В 250 мл круглодонную колбу добавляли 472.2 (5,0 г, 7,97 ммоль) в ДМА (53,1 мл). В атмосфере N_2 добавляли цианид цинка (2,06 г, 17,53 ммоль) и бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (0,815 г, 1,59 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 15 ч. Охлаждали реакционную смесь и фильтровали. Концентрировали раствор в вакууме при 75°C. Полученное таким образом вещество очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% смесей EtOAc в ДХМ) с получением 473.3 (4 г, 7,70 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 542,2 ($M+Na$)⁺.

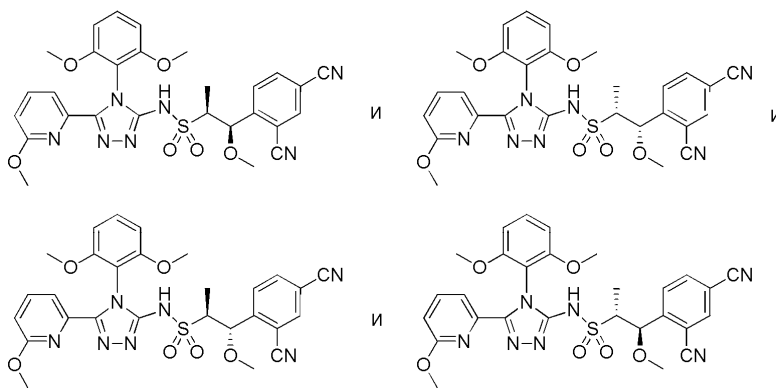


473.4

(1R,2S)-1-(2,4-Дицианофенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 473.4.

В 250 мл круглодонную колбу добавляли 473.3 (4 г, 7,70 ммоль) и анизол (4,18 мл, 38,5 ммоль) в ТФУ (42,8 мл, 7,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 15 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Полученное таким образом вещество очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% смесей EtOAc в ДХМ) с получением 473.4 (1,6 г, 5,73 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 302,1 ($M+Na$)⁺.

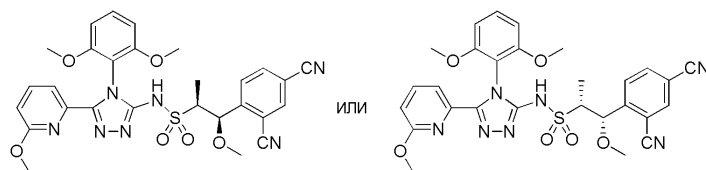


473.0

(1R,2S)-1-(2,4-Дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, и (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, и (1R,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, и (1S,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 473.0.

Титульное соединение получали из 473.4, 1.0 и гидразида 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., MO, USA) при помощи способов, описанных в примере А. Титульное соединение 473.0 выделяли в виде смеси четырех диастереомеров, которые полностью разделяли на двух стадиях хирального разделения путем СФХ в следующих условиях: стадия 1 (пара основных диастереомеров, пики, элюируемые первым и четвертым на колонке LUX-2, получали в виде оптически чистых продуктов в следующих условиях): проводили на Thar 200, 150×30 мм колонка LUX-2, 72 мл/мин MeOH (20 mM NH₃)+50 г/мин CO₂, 60% соразворителя, 120 г/мин. Температура 20°C, длина волны = 293 нм. Вводили 4,5 мл раствора 299 мг образца в 32 мл 5:3 MeOH:ДХМ; с=9,3 мг/мл; 42 мг/проба. Цикл = 8,5 мин, время анализа = 11 мин. Стадия 2 (пару неосновных диастереомеров, два средних пика в приведенных выше условиях, разделяли в следующих условиях): проводили на Thar 200, 150×30 мм колонка CC4, 58 мл/мин MeOH (20 mM NH₃)+63 г/мин CO₂, 48% соразворителя, 120 г/мин. Температура = 20°C, длина волны = 293 нм. Вводили 0,8 мл раствора 18,0 мг образца в 2,5 мл MeOH; с=7,2 мг/мл; 5,76 мг/проба. Цикл = 4 мин.

Пример 474.0. Получение (1R,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



474.0

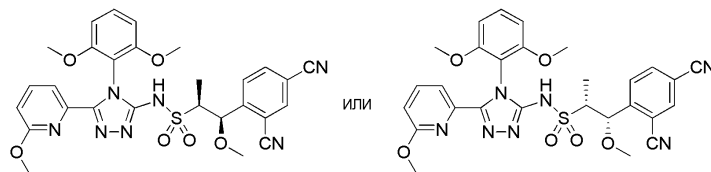
(1R,2S)-1-(2,4-Дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 474.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки LUX-2 при хиральном разделении 473.0 в условиях СФХ, описанных в примере 473.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=7,8, 3,2 Гц, 2H), 7,43 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=8,6, 1,7 Гц, 2H), 6,76 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (dd, J=7,0, 4,3 Гц, 1H), 3,19 (s, 6H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 590,2 (M+H)⁺.

Пример 475.0. Получение (1R,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



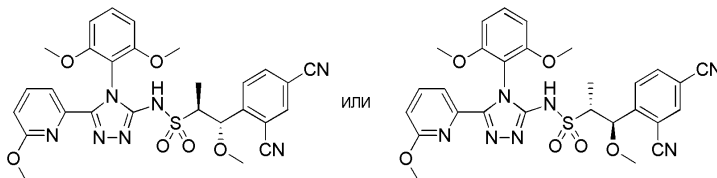
475.0

(1R,2S)-1-(2,4-Дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 475.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый четвертым из колонки LUX-2 при хиральном разделении 473.0 в условиях СФХ, описанных в примере 473.0.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 590,2 ($M+H$)⁺.

Пример 476.0. Получение (1R,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1S,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



476.0

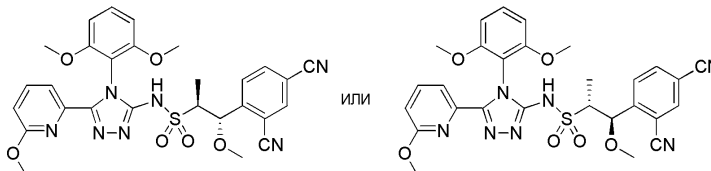
(1R,2R)-1-(2,4-Дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 476.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки LUX-2 при хиральном разделении 473.0 в условиях СФХ, описанных в примере 473.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,69-7,78 (m, 2H), 7,61 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,73-6,81 (m, 3H), 4,93 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,75 (d, J=12,5 Гц, 6H), 3,53-3,66 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,13 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 590,2 ($M+H$)⁺.

Пример 477.0. Получение (1R,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1S,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



477.0

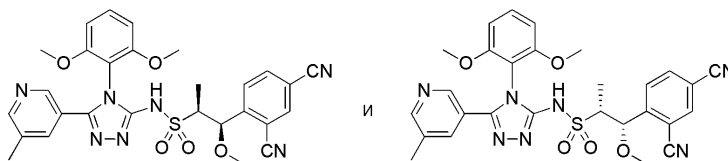
(1R,2R)-1-(2,4-Дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 477.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый третьим из колонки LUX-2 при хиральном разделении 473.0 в условиях СФХ, описанных в примере 473.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,69-7,78 (m, 2H), 7,61 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,73-6,81 (m, 3H), 4,93 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,75 (d, J=12,5 Гц, 6H), 3,53-3,66 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,13 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 590,2 ($M+H$)⁺.

Пример 478.0. Получение (1R,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида и (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



478.0

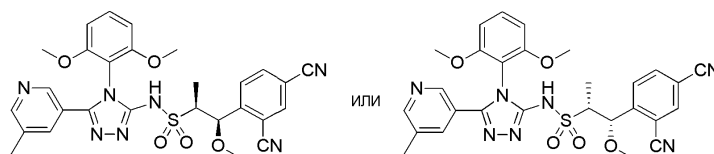
(1R,2S)-1-(2,4-Дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид и (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 478.0.

Титульное соединение получали из 473.4, 1.0 и 5-метилникотиногидразида (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co., Beijing, China) при помощи способов, описанных в примере А. Титульное соединение 478.0 выделяли в виде рацемической смеси двух основных диастереомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43-8,48 (m, 1H), 8,34 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,69 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 2H), 5,17 (d, J=3,9 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79-3,82 (m, 3H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,27 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 574,3 ($M+H$)⁺.

Пример 479.0. Получение (1R,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



479.0

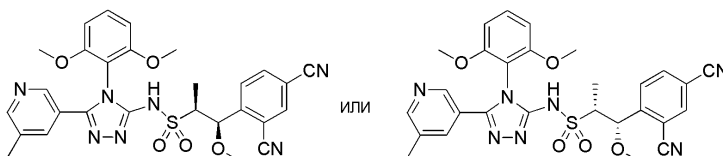
(1R,2S)-1-(2,4-Дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 479.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым на колонке OD-H при обработке 478.0 в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка OD-H, 16 г/мин MeOH (+20 mM NH₃)+64 г/мин CO₂, 20% соразтворителя, 80 г/мин. Температура = 22°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 215 нм. Вводили 0,3 мл раствора 177 мг образца в 10 мл MeOH (30% ДХМ); $c=17,7$ мг/мл, 5,3 мг на пробу. Цикл = 14,5 мин, время анализа = 22 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (t, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 2H), 5,17 (d, J=3,9 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78-3,82 (m, 3H), 3,37-3,48 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,27 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 574,3 ($M+H$)⁺.

Пример 480.0. Получение (1R,2S)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



480.0

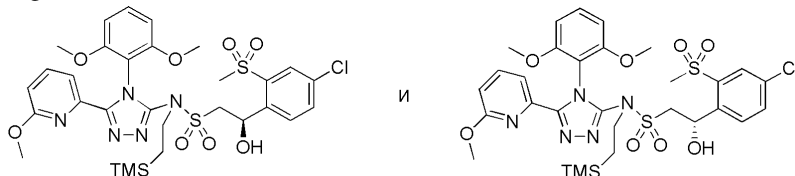
(1R,2S)-1-(2,4-Дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(2,4-дицианофенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид.

фенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 480.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки OD-H при обработке 478.0 в условиях СФХ, описанных в примере 479.0.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 574,3 ($M+H$)⁺.

Пример 481.0. Получение (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

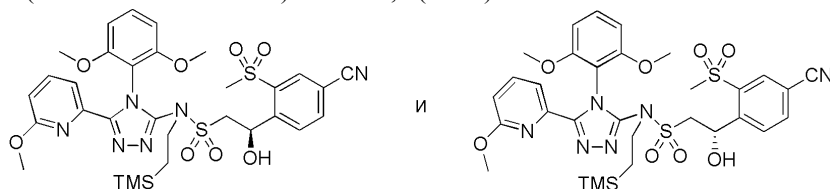


481.1

(S)-2-(4-Хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 481.1.

В 50 мл круглодонную колбу добавляли 4.0 (464 мг, 0,92 ммоль) в ТГФ (5 мл). По каплям при помощи шприца добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в гексанах, 0,440 мл, 1,101 ммоль) в атмосфере N₂ при -78°C при перемешивании. Затем удаляли колбу из бани ацетон-сухой лед и перемешивали раствор при КТ в течение 5 мин. Затем по каплям добавляли 4-хлор-2-(метилсульфонил)бензальдегид (221 мг, 1,01 ммоль) в ТГФ (3 мл) в атмосфере N₂ при -78°C при перемешивании. Затем перемешивали реакционную смесь при нагревании от -78 до 23°C всего в течение 2 ч, после чего гасили реакцию насыщенным водным NH₄Cl. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества, который очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% смесей EtOAc в ДХМ) с получением титульного соединения 481.1 (298 мг, 0,41 ммоль, выход 44,8%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 724,1 ($M+H$)⁺.

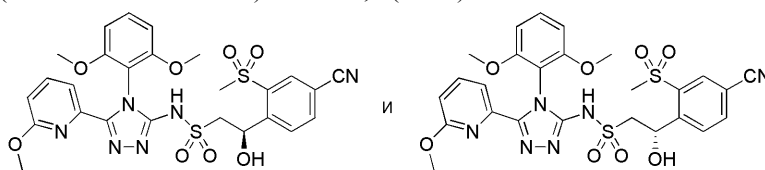


481.2

(S)-2-(4-Циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 481.2.

В 50 мл круглодонную колбу в атмосфере N₂ добавляли 481.1 (298 мг, 0,41 ммоль), цианид цинка (48,3 мг, 0,41 ммоль) и бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (42,1 мг, 0,082 ммоль) в ДМА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 15 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества, который очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% смесей EtOAc в ДХМ) с получением 481.2 (280 мг, 0,39 ммоль, выход 95%) в виде светло-желтого полутвердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 715,3 ($M+H$)⁺.



481.0

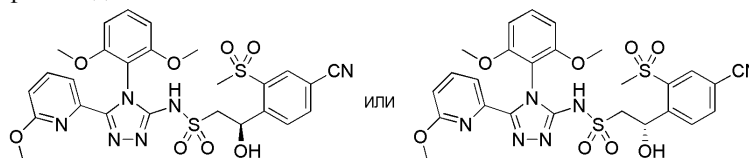
(2S)-2-(4-Циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 481.0.

Титульное соединение получали из 481.2 путем снятия защиты согласно описанию примера 264.0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=8,1, 1,7$ Гц, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,33 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,67-6,71 (m, 1H), 6,62 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,97 (dd, $J=8,9, 2,6$ Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,53 (dd, $J=13,9, 2,4$ Гц, 1H), 3,32 (dd, $J=13,9, 9,0$ Гц, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 615,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 482.0. Получение (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



482.0

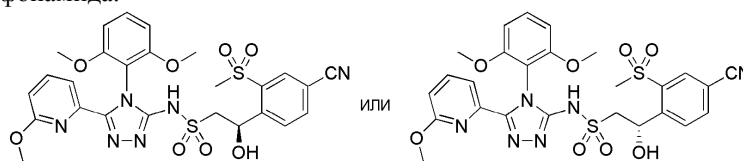
(2S)-2-(4-Циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 482.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки OD при обработке 481.0 в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 200, 250×21 мм колонка OD, 26,25 г/мин MeOH (20 mM NH_3)+49 г/мин CO_2 , 35% соразвителя, 75 г/мин. Температура = 23°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 296 нм. Вводили 1,2 мл раствора 32 мг образца в 5 мл MeOH, $c=6,4$ мг/мл, 7,68 мг на пробу. Время анализа = 6 мин, цикл = 4 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,31 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,73 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,74-6,84 (m, 3H), 6,06 (dd, $J=7,4, 4,9$ Гц, 1H), 3,78-3,81 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,49-3,66 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 615,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 483.0. Получение (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

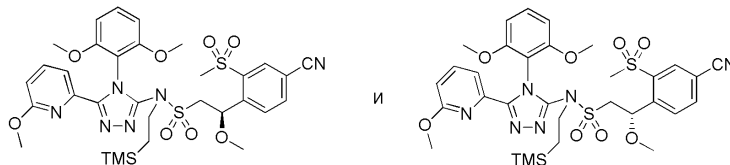


483.0

(2S)-2-(4-Циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 483.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки OD при обработке 481.0 в условиях СФХ, описанных в примере 482.0.

Пример 484.0. Получение (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида и (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида.

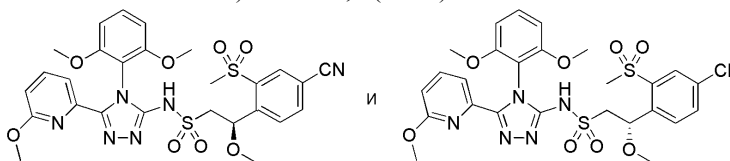


484.1

(S)-2-(4-Циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид и (R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)этансульфонамид, пример 484.1.

В 25 мл круглодонную колбу добавляли соединение согласно примеру 481.2 (140 мг, 0,20 ммоль) в ДМФ (2,5 мл). Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 11,8 мг, 0,29 ммоль) при перемешивании при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего добавляли йодметан (0,018 мл, 0,29 ммоль) при перемешивании. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 23°C на 2,5 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Затем разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением 484.1 (122 мг, выход 85%) в виде светло-желтого густого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 729,2 (M+H)⁺.



484.0

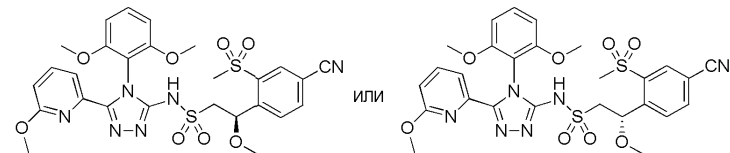
(2R)-2-(4-Циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид и (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 484.0.

Титульное соединение получали из 484.1 путем снятия защиты согласно описанию примера 264.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,94 (шир.s, 1H), 8,35 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,62 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,75 (td, J=8,4 Гц, 2H), 6,63 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,79 (dd, J=7,6, 5,38 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,71 (m, 4H), 3,53 (dd, J=14,3, 7,7 Гц, 1H), 3,23-3,29 (m, 3H), 3,18-3,20 (m, 3H), 3,01 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 629,2 (M+H)⁺.

Пример 485.0. Получение (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида или (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида.



485.0

(2R)-2-(4-Циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид или (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 485.0.

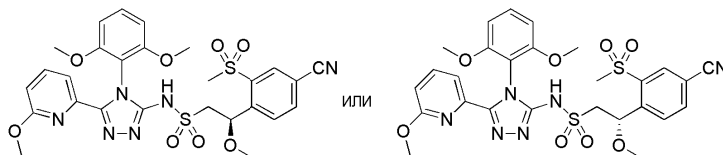
Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки 1А при обработке 484.0 в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 200, 250×21 мм колонка 1А, 40 г/мин MeOH (20 mM NH₃) + 40 г/мин CO₂, 50% соразтворителя, 80 г/мин. Температура = 22°C, давле-

ние на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 297 нм. Вводили 1 мл раствора 35 мг образца в 8 мл (1:1) MeOH:ДХМ, $c=4,4$ мг/мл, 4,4 мг на пробу. Цикл = 4 мин, время анализа = 6 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, CDOD) δ 8,33 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,08 (dd, $J=8,1, 1,7$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=8,2, 7,6$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,74-6,84 (m, 3H), 5,74 (dd, $J=6,8, 5,6$ Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,48-3,64 (m, 2H), 3,20 (d, $J=6,1$ Гц, 6H), 3,16 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 629,2 ($M+H$) $^+$.

Пример 486.0. Получение (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида или (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида.



486.0

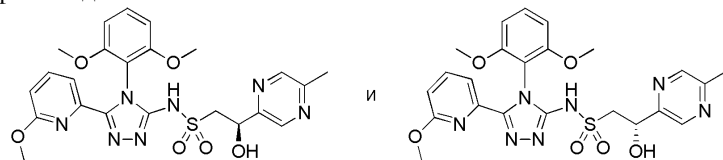
(2R)-2-(4-Циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид или (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 486.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки 1А при обработке 484.0 в условиях СФХ, описанных в примере 485.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CDOD $_3$) δ : 8,33 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,08 (dd, $J=8,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=8,3, 7,5$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,74-6,85 (m, 3H), 5,74 (dd, $J=6,8, 5,6$ Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,49-3,64 (m, 2H), 3,20 (d, $J=5,7$ Гц, 6H), 3,16 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 629,2 ($M+H$) $^+$.

Пример 487.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамида и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамида.

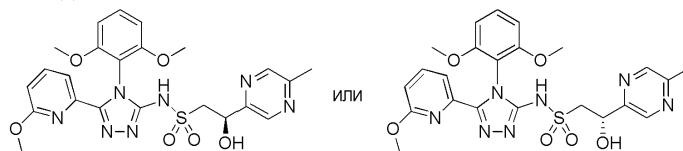


487.0

(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамид и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамид, пример 487.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере С, с применением 4.0 и 5-метил-2-пиразинкарбальдегида (коммерчески доступен в ChemBridge Corporation, San Diego, CA).

Пример 488.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамида.



488.0

(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамид, пример 488.0.

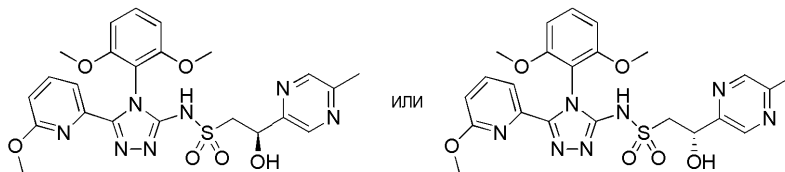
Энантиомеры 487.0 разделяли путем хиральной СФХ. Соединение согласно примеру 488.0 представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки СС4 в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 200, 250×30 мм колонка СС4, 58 г/мин MeOH (20 mM NH $_3$)+42 г/мин CO $_2$, 58% соразтворителя, 100 г/мин. Температура = 22°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны =

276 нм. Вводили 3 мл раствора 47 мг образца в 8 мл (5:3) MeOH:ДХМ, $c=5,9$ мг/мл, 17,7 мг на пробу. Время анализа = 14 мин; фракции собирали вручную.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,73 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 5,23 (dd, $J=8,3, 3,9$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,68 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,42 (dd, $J=14,2, 8,3$ Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 528,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 489.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамида.



489.0

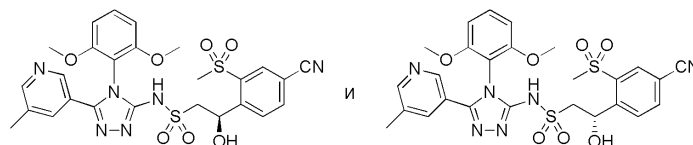
(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиразинил)этансульфонамид, пример 489.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки СС4 в условиях СФХ, описанных в примере 488.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,73 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 5,23 (dd, $J=8,3, 3,9$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (dd, $J=14,2, 3,9$ Гц, 1H), 3,42 (dd, $J=14,2, 8,3$ Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 528,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 490.0. Получение (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.

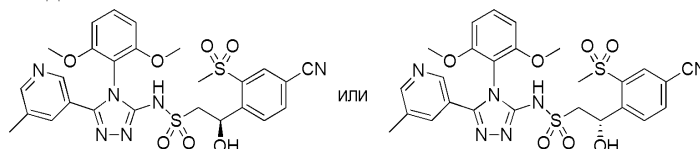


490.0

(2R)-2-(4-Циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 490.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере 481.0, с применением 6.0.

Пример 491.0. Получение (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



491.0

(2R)-2-(4-Циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 491.0.

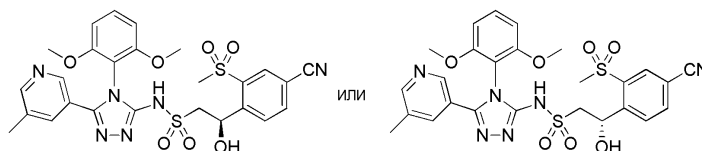
Энантиомеры, полученные в примере 490.0, разделяли путем хиральной СФХ. Соединение согласно примеру 491.0 представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки IC в следующих условиях СФХ. Проводили на системе СФХ Thar 350, 150×50 мм колонка IC, 110 мл/мин MeOH (чистый)+90 г/мин

CO₂, 55% соразворителя, 200 г/мин. Температура = 19°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 276 нм. Вводили 4,8 мл раствора 200 мг образца в 16 мл (3:1) MeOH:ДХМ; с=12,5 мг/мл, т.е. 60 мг на пробу. Цикл = 14,5 мин, время анализа = 16 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (шир.s, 1H), 8,26-8,36 (m, 2H), 8,03-8,09 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,07 (dd, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (dd, J=14,31, 4,77 Гц, 1H), 3,53 (dd, J=4,3, 7,5 Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 599,2 (M+H)⁺.

Пример 492.0. Получение (2R)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



492.0

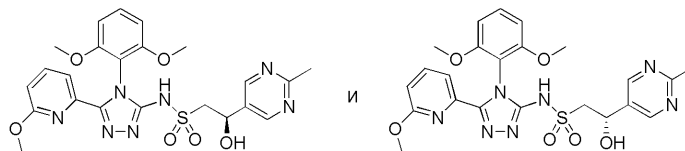
(2R)-2-(4-Циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2S)-2-(4-циано-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 492.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки IC в условиях СФХ, описанных в примере 491.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (шир.s, 1H), 8,27-8,35 (m, 2H), 8,01-8,10 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,07 (dd, J=7,5, 4,9 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (dd, J=14,2, 4,8 Гц, 1H), 3,53 (dd, J=14,2, 7,5 Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 599,2 (M+H)⁺.

Пример 493.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиридинил)этансульфонамида и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиридинил)этансульфонамида.

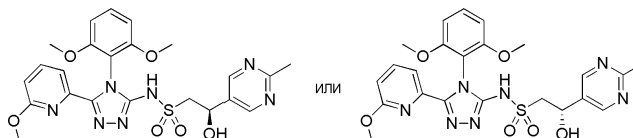


493.0

(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиридинил)этансульфонамид и (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиридинил)этансульфонамид, пример 493.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере C, с применением 4.0 и 2-метилпиридин-5-карбальдегида (коммерчески доступен в AstaTech, Inc., Bristol, PA).

Пример 494.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиридинил)этансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиридинил)этансульфонамида.



494.0

(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиридинил)этансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиридинил)этансульфонамид, пример 494.0.

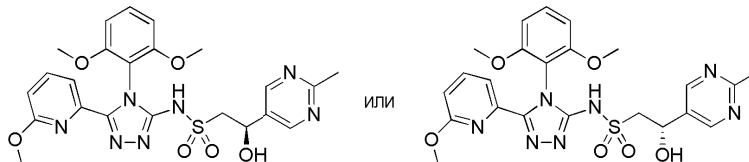
Энантиомеры, полученные в примере 493.0, разделяли путем хиральной СФХ согласно приведенному описанию. Соединение согласно примеру 494.0 представляло собой изомер, элюируемый первым

из колонки AD-H в следующих условиях СФХ. Проводили на системе СФХ Thar 200, 250×30 мм колонка AD-H, 45 мл/мин MeOH (20 mM NH₃)+45 г/мин CO₂, 50% соразтворителя, 90 г/мин. Температура = 20°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 296 нм. Вводили 3,0 мл раствора 251 мг образца в 15 мл 2:1 MeOH:ДХМ, c=16,7 мг/мл, 50,1 мг на пробу. Фракции собирали вручную.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,64 (s, 2H), 7,73 (dd, J=8,3, 7,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=7,3, 0,7 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,76 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=7,1, 5,4 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 528,2 (M+H)⁺.

Пример 495.0. Получение (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиримидинил)этансульфонамида или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиримидинил)этансульфонамида.



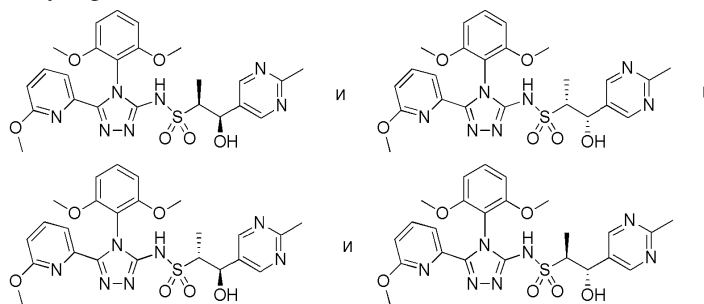
495.0

(2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиримидинил)этансульфонамид или (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(2-метил-5-пиримидинил)этансульфонамид, пример 495.0. Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки AD-H в условиях СФХ, описанных в примере 494.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,64 (s, 2H), 7,73 (dd, J=8,3, 7,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,76 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=7,1, 5,5 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,55 (dd, J=14,2, 7,2 Гц, 1H), 3,45 (dd, J=14,1, 5,4 Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 528,2 (M+H)⁺.

Пример 496.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



496.0

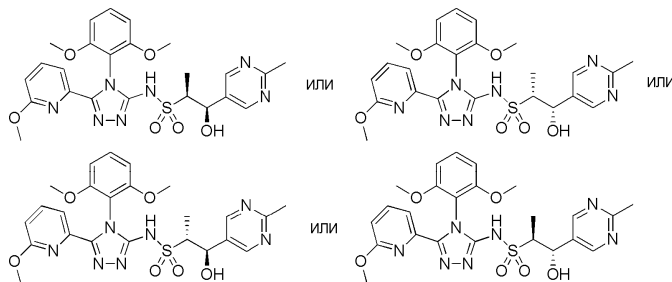
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 496.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере С, с применением 5.0 и 2-метилпиримидин-5-карбальдегида (коммерчески доступен в AstaTech, Inc., Bristol, PA).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 542,2 (M+H)⁺.

Пример 497.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-

пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



497.0

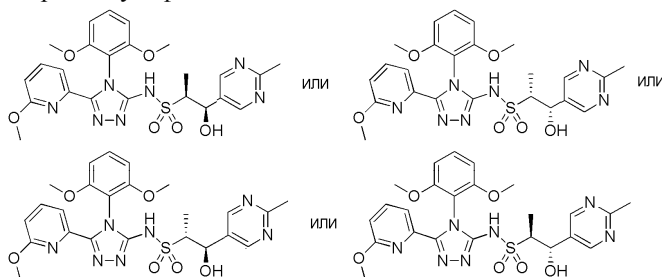
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 497.0.

Энантиомеры соединения согласно примеру 496.0 разделяли путем хиральной СФХ, как описано ниже. Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым при введении 496.0 в колонку AD-H в следующих условиях СФХ. Проводили на системе СФХ 200, 400×30 мм колонка AD-H, 36 мл/мин EtOH (20 mM NH₃)+74 г/мин CO₂, 33% соразтворителя, 110 г/мин. Температура = 20°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 297 нм. Вводили 0,5 мл раствора 395 мг образца в 14 мл 2:1 MeOH:ДХМ, c=28,2 мг/мл, 14,1 мг на пробу. Цикл = 12 мин, время анализа = 18 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (s, 2H), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,72-6,76 (m, 1H), 6,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,12-3,16 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,22 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 542,2 (M+H)⁺.

Пример 498.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



498.0

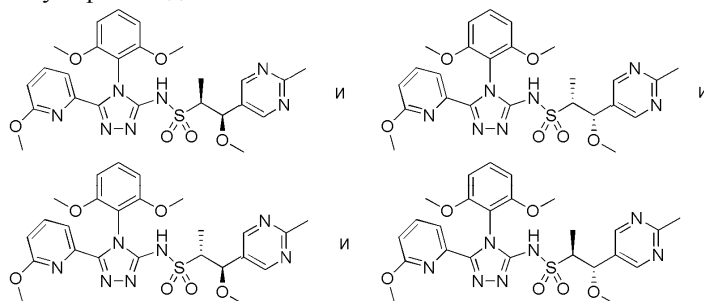
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 498.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый четвертым при введении 496.0 в колонку AD-H в условиях СФХ, описанных в примере 497.0.

¹H ЯМР (CD₂Cl₂) δ: 8,49 (s, 2H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,34 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,65 (ddd, J=8,3, 5,7, 0,9 Гц, 2H), 6,59 (dd, J=8,5, 0,8 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,02 (dd, J=7,0, 1,3 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,10 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 542,2 ($M+H$)⁺.

Пример 499.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



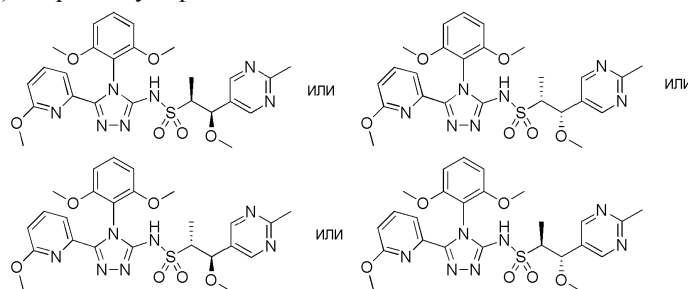
499.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 499.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере С, с применением 4.0 и 2-метилпиримидин-5-карбальдегида (коммерчески доступен в AstaTech, Inc., Bristol, PA).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 556,0 ($M+H$)⁺.

Пример 500.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



500.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 500.0.

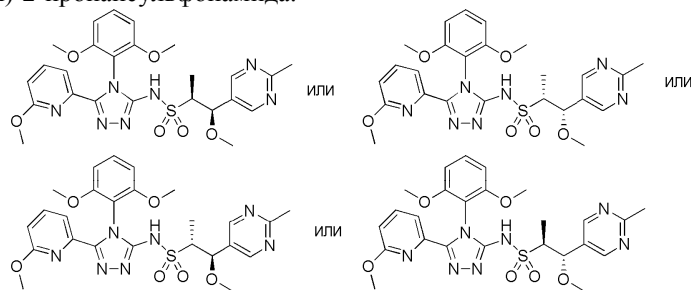
Энантиомеры соединения согласно примеру 499.0 разделяли путем хиральной СФХ согласно приведенному описанию. Титульное соединение представляло собой третий пик, выходящий из колонки IC (изомер, элюируемый третьим при введении 499.0 в колонку IC) в условиях СФХ, таких как описано ниже. Проводили на системе СФХ Thar 350, 30×150 мм+30×250 мм колонки IC, расположенные последовательно, 50 мл/мин EtOH (20 mM NH₃)+50 г/мин CO₂, 50% сорастворителя, 50 г/мин. Температура = 24°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 297 нм. Вводили 2,0 мл раствора 435 мг образца в

20 мл 1:1 MeOH:ДХМ; $c=21,8$ мг/мл, 43,6 мг на пробу. Цикл = 13,5 мин, время анализа = 18 мин. Получали третий пик 500.0 и четвертый пик 501.0 в чистом виде, при этом первый и второй пики частично перекрывались. Смесь изомеров, соответствующих первому и второму пикам, разделяли на колонке OD-H на 2 стадии очистки, такой как описано ниже. Проводили на системе СФХ Thar 350, 21×150 мм+21×250 мм OD-H колонки, расположенные последовательно, 15,40 мл/мин MeOH (20 mM NH₃)+54,00 г/мин CO₂, 22% соразтворителя, 70 г/мин. Температура = 24°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 297 нм. Вводили 4,8 мл раствора 117 мг образца в 10 мл 1:1 MeOH:ДХМ; $c=1,17$ мг/мл, 5,617 мг на пробу.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (s, 2H), 7,74 (dd, J=8,3, 7,6 Гц, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,47 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,77 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 4,61 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,34 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 555,9 (M+H)⁺.

Пример 501.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



501.0

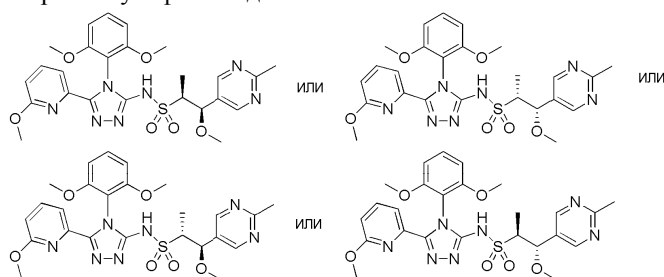
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, 501.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый четвертым при введении 499.0 в колонку IC в условиях СФХ, описанных в примере 500.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (шир.s, 2H), 7,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,47 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,84 (t, J=7,6 Гц, 2H), 6,77 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,34 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 555,9 (M+H)⁺.

Пример 502.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



502.0

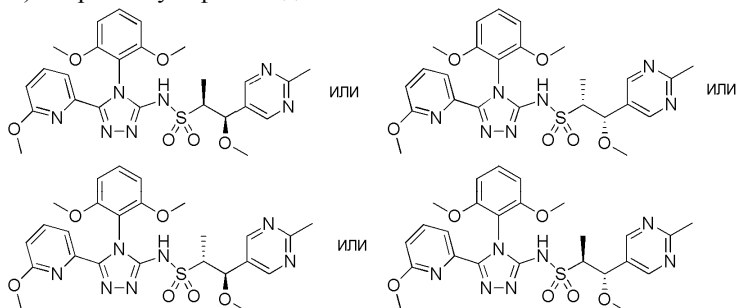
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 502.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым из колонки ОД. Его получали на второй стадии очистки 499.0 на колонке ОД в условиях СФХ, таких как описано в примере 500.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (s, 2H), 7,74 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,47 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,84 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,77 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,34 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (пол), m/z : 556,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 503.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



503.0

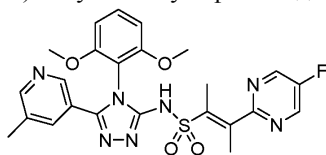
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(2-метил-5-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 503.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым из колонки ОД. Его получали на второй стадии очистки 499.0 на колонке ОД в условиях СФХ, таких как описано в примере 500.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 8,53 (s, 2H), 7,75 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,45 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,75-6,82 (m, 3H), 4,67 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 3H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,11 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 556,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 504.0. Получение (2E)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутен-2-сульфонамида.



504.0

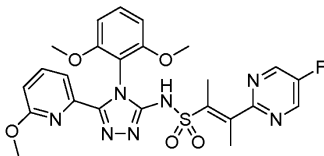
(2E)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутен-2-сульфонамид, пример 504.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере В, с применением 2.0 и 10.05.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 13,50 (s, 1H), 8,96 (d, $J=0,7$ Гц, 2H), 8,49 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 6,83 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,30 (d, $J=1,7$ Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,84 (d, $J=1,5$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 525,8 (M+H)⁺.

Пример 505.0. Получение (2E)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиридинил)-2-бутен-2-сульфонамида.



505.0

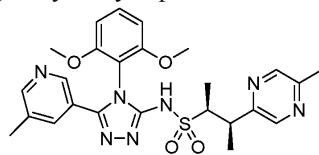
(2E)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиридинил)-2-бутен-2-сульфонамид, пример 505.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере В, с применением 2.2 и 10.05.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,42 (s, 1H), 8,95 (d, J=0,7 Гц, 2H), 7,81 (dd, J=8,3, 7,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=7,3, 0,7 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,84 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,79 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,11 (s, 3H) 2,30 (d, J=1,5 Гц, 3H) 1,82 (d, J=1,5 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 541,8 (M+H)⁺.

Пример 506.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамида.



506.0

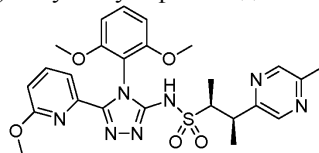
(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид, пример 506.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере В, с применением 2.0 и 10.3.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 8,43-8,58 (m, 3H) 8,25 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 7,43 (t, J=8,56 Гц, 1H), 6,64 (t, J=8,80 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,42-3,59 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,34 Гц, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 523,9 (M+H)⁺.

Пример 507.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамида.



507.0

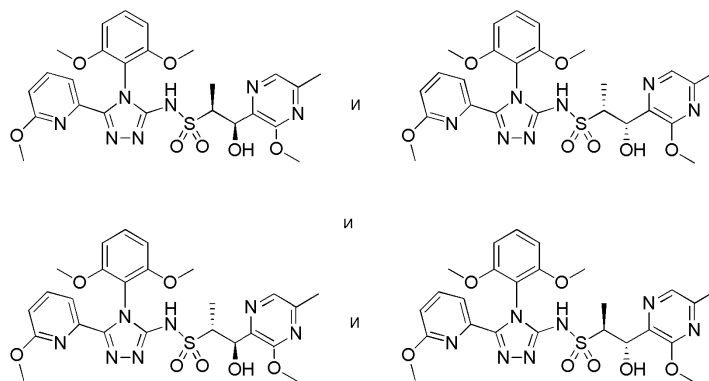
(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид, пример 507.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере В, с применением 2.2 и 10.3.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 8,64 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,55-7,76 (m, 2H), 7,44 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,59-6,84 (m, 3H), 3,75 (m, 6H), 3,47-3,66 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,39 (d, J=9,2 Гц, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 539,9 (M+H)⁺.

Пример 508.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.

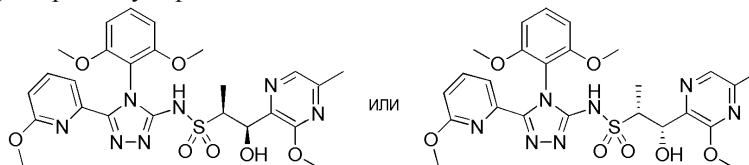


508.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, пример 508.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере С, с применением 5.0 и 3-метокси-5-метилпиазинкарбоксальдегида (коммерчески доступен в ACES Pharma, Inc., Princeton, NJ). Разделяли основной и неосновной диастереомеры, как описано в следующих примерах.

Пример 509.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида.



509.0

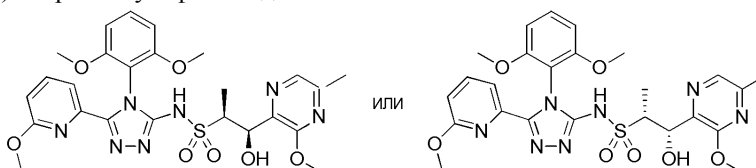
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, пример 509.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым из колонки ИС при обработке смеси основных диастереомеров, полученной в примере 508.0. Использовали следующие условия разделения на колонке ИС. Проводили на системе СФХ Thar 80, 250×21 мм колонка ИС, 41 мл/мин MeOH (20 mM NH₃)+34 г/мин CO₂, 55% соразворителя, 75 г/мин. Температура = 35°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 299 нм. Вводили 1,5 мл раствора 110 мг образца в 20 мл MeOH:ДХМ 3:1; с=5,5 мг/мл, 8,25 мг на пробу. Цикл = 3,75 мин, время анализа = 8 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,73 (dd, J=8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=7,6, 0,7 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,72-6,81 (m, 3H), 5,58 (d, J=2,9 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,24 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 572,3 (M+H)⁺.

Пример 510.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида.



510.0

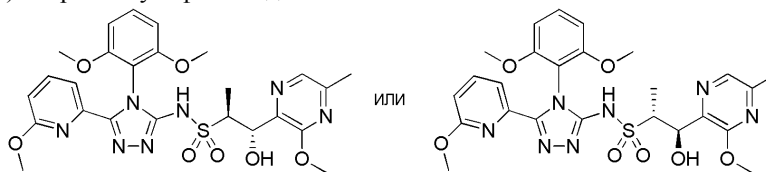
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, пример 510.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым из колонки IC в условиях, описанных в примере 509.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,73 (dd, J=8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=7,6, 0,7 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,72-6,81 (m, 3H), 5,58 (d, J=2,9 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,24 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 572,3 (M+H)⁺.

Пример 511.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида.



511.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, пример 511.0.

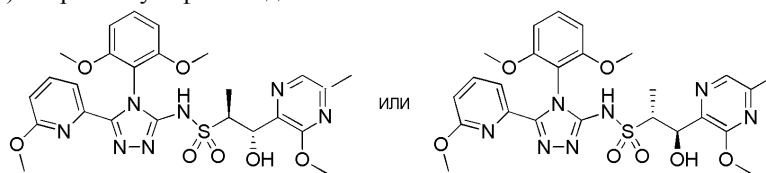
Разделяли смесь неосновных диастереомеров, полученную в примере 508.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым на колонке CC4 в следующих условиях. Проводили на системе СФХ Thar 200, 250×30 мм колонка CC4, 66 мл/мин MeOH (20 mM NH₃)+54 г/мин CO₂, 55% соразтворителя, 120 г/мин. Температура = 30°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 296 нм. Вводили 3,0 мл раствора 116 мг образца в 20 мл MeOH; c=5,8 мг/мл, 17,4 мг на пробу. Цикл = 9 мин, время анализа = 15 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,67-7,76 (m, 1H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,41 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 2H), 6,73 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,20 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73-3,76 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,07 (d, J=6,9 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 572,1 (M+H)⁺.

Пример 512.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида.



512.0

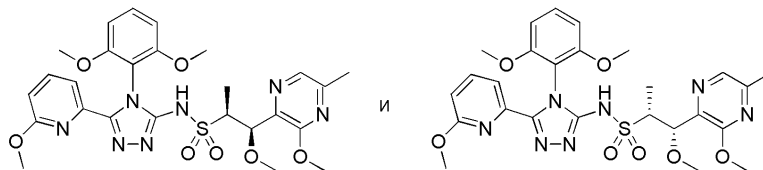
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, пример 512.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым на колонке CC4 согласно описанию примера 511.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,43 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,82-6,74 (m, 3H), 5,18 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,09 (d, J=6,9 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 572,2 (M+H)⁺.

Пример 513.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида.



513.0

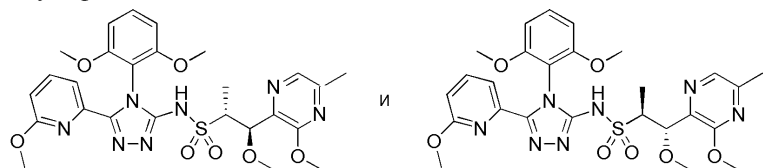
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, пример 513.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере С, с применением 5.0 и 3-метокси-5-метилпиазинкарбоксальдегида (коммерчески доступен в ACES Pharma, Inc., Princeton, NJ). Простой эфир получали согласно способу, описанному в примере 22.0. Продукт выделяли в виде смеси основных диастереомеров.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,09 (шир.с, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,54-7,69 (m, 2H), 7,32 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J=7,5$, 1,6 Гц, 1H), 6,61 (dt, $J=4,7$, 4,0 Гц, 2H), 5,20 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (qd, $J=7,0$, 4,7 Гц, 1H), 3,24-3,30 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,40 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 586,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 514.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида.



514.0

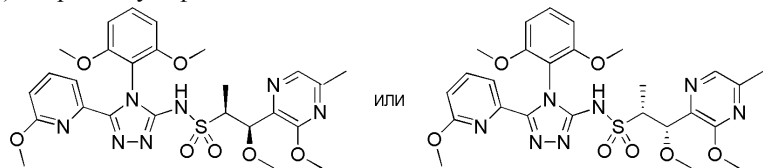
(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, пример 514.0.

Дополнительное элюирование реакционной смеси, описанной в примере 513.0, приводило к получению титульного соединения в виде смеси неосновных диастереомеров.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,63 (dd, $J=7,5$, 0,9 Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,76 (dd, $J=8,3$, 0,7 Гц, 1H), 4,89 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,03 (d, $J=7,09$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 586,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 515.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида.



515.0

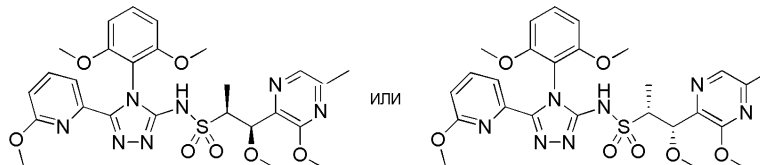
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, пример 515.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при обработке 513.0 в следующих условиях на колонке СС4. Проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка СС4, 36 мл/мин MeOH (20 mM NH₃)+44 г/мин CO₂, 45% соразтворителя, 80 г/мин. Температура = 38°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 296 нм. Вводили 1,0 мл раствора 110 мг образца в 30 мл 1:1 MeOH:ДХМ; с=3,7 мг/мл, 3,7 мг на пробу. Цикл = 7 мин, время анализа = 13 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,57-7,66 (m, 2H), 7,32 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=8,6, 4,2 Гц, 2H), 5,20 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (qd, J=7,0, 4,5 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 586,2 (M+H)⁺.

Пример 516.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида.



516.0

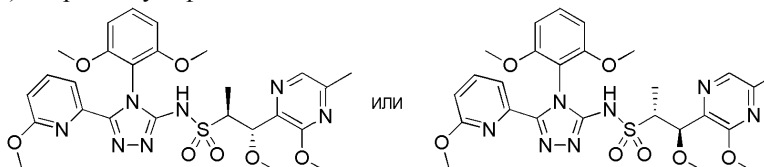
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, пример 516.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым на колонке СС4 согласно описанию примера 515.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,32 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=8,5, 4,3 Гц, 2H), 5,20 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 586,2 (M+H)⁺.

Пример 517.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида.



517.0

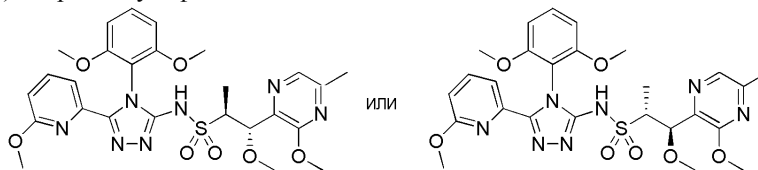
(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамид, пример 517.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при обработке 514.0 в следующих условиях на колонке IC. Проводили на системе СФХ Thar 80, 250×21 мм колонка IC, 21 мл/мин MeOH (20 mM NH₃)+39 г/мин CO₂, 35% соразтворителя, 60 г/мин. Температура = 28°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 215 нм. Вводили 0,3 мл раствора 66 мг образца в 15 мл 2:1 MeOH:ДХМ; с=4,4 мг/мл, 1,3 мг на пробу. Цикл = 9 мин, время анализа = 19 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,56-7,69 (m, 2H), 7,32 (t, J=8,44 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,34, 1,96 Гц, 1H), 6,56-6,66 (m, 2H), 4,91 (d, J=8,07 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (квинт., J=7,34 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,16 (d, J=7,09 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 586,2 (M+H)⁺.

Пример 518.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



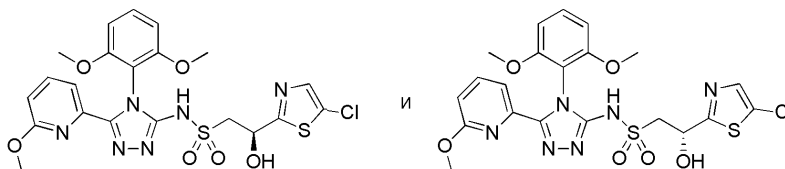
518.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 518.0. Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым на колонке IC согласно описанию примера 517.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,05 (шир.s, 1H), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,31 (t, J=8,44 Гц, 1H), 6,70 (шир.s, 1H), 6,61 (t, J=8,7 Гц, 2H), 4,91 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,86-3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,18 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 1,17 (шир.s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 586,1 (M+H)⁺.

Пример 519.0. Получение (2R)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида и (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



519.0

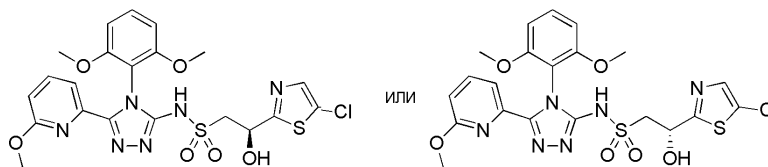
(2R)-2-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид и (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 519.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере С, с применением 4.0 и 5-хлортиазол-2-карбоксальдегида (коммерчески доступен в Acros Organics).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,70-7,76 (m, 1H), 7,63 (dd, J=7,6, 0,7 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,73-6,81 (m, 3H), 5,31 (dd, J=9,4, 2,3 Гц, 1H), 3,68-3,75 (m, 7H), 3,30-3,36 (m, 2H), 3,17 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 553,0 (M+H)⁺.

Пример 520.0. Получение (2R)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида.



520.0

(2R)-2-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 520.0.

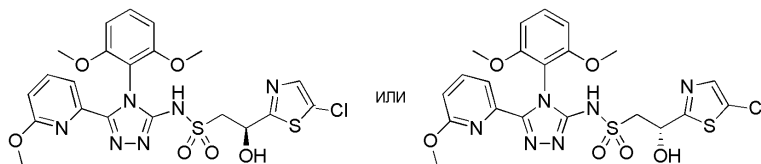
Титульное соединение, которое получали из энантиомерной смеси, полученной в примере 519.0, представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки IC в следующих условиях СФХ. Проводили на системе СФХ Thar 80, 250×21 мм колонка IC, 26,25 мл/мин EtOH (20 mM NH₃)+48,7 г/мин CO₂, 35% сорастворителя, 75 г/мин. Температура = 29°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны =

297 нм. Вводили 1,0 мл раствора 133 мг образца в 15 мл MeOH; $c=8,9$ мг/мл, 8,9 мг на пробу. Цикл = 6 мин, время анализа = 9 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,63-7,68 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,70-6,79 (m, 1H), 6,64 (ddd, $J=12,7, 8,6, 0,7$ Гц, 2H), 5,39 (dd, $J=10,3, 1,7$ Гц, 1H), 3,80 (dd, $J=14,1, 1,6$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,30 (dd, $J=14,2, 10,3$ Гц, 1H), 3,17 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 553,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 521.0. Получение (2R)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамида или (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфон-амида.



521.0

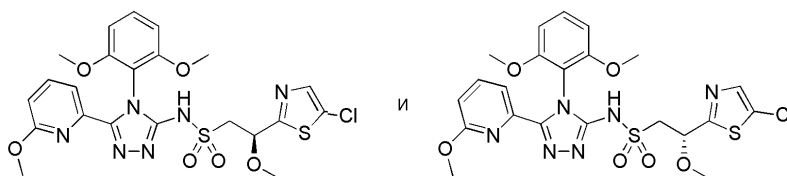
(2R)-2-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид или (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, пример 521.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки IC в условиях СФХ, описанных в примере 520.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,63-7,68 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,70-6,79 (m, 1H), 6,64 (ddd, $J=12,7, 8,56, 0,7$ Гц, 2H), 5,39 (dd, $J=10,3, 1,7$ Гц, 1H), 3,80 (dd, $J=14,1, 1,6$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,30 (dd, $J=14,2, 10,3$ Гц, 1H), 3,17 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 553,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 522.0. Получение (2R)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида и (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфон-амида.



522.0

(2R)-2-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид и (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 522.0.

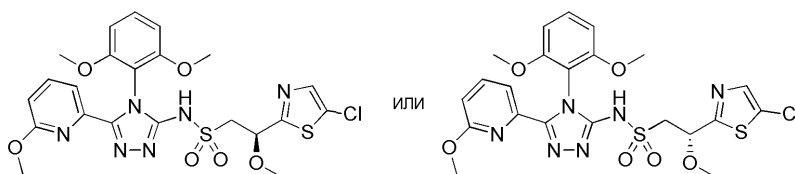
Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере С, с применением 4.0 и 5-хлортиазол-2-карбоксальдегида (коммерчески доступен в Acros Organics). Простой эфир получали согласно способу, описанному в примере 22.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,68-7,75 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,40 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,75 (td, $J=8,3, 0,7$ Гц, 3H), 4,95 (dd, $J=8,8, 3,4$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J=2,5$ Гц, 6H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 567,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Энантиомеры разделяли путем хиральной СФХ согласно описанию примера 523.0.

Пример 523.0. Получение (2R)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида или (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфон-амида.



523.0

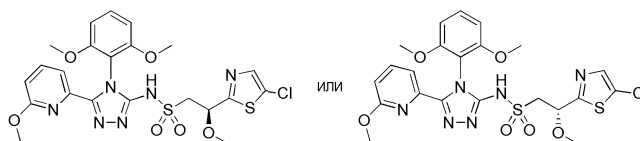
(2R)-2-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид или (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 523.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым при обработке 522.0 в следующих условиях разделения. Проводили на системе СФХ Thar 80, 150×20 мм колонка AD-H, 60 мл/мин 15% (2:1) MeOH:ACN (0,1% NH₄OH)/CO₂. Температура = 29°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 220 нм. Вводили 0,75 мл раствора образца в концентрации 5 мг/мл (2:1) MeOH:ДХМ.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,55 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,22 (t, J=8,44 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=8,31, 2,93 Гц, 3H), 4,96 (dd, J=8,31, 3,42 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=14,18, 3,18 Гц, 1H), 3,60 (m, 6H), 3,54 (dd, J=14,31, 8,44 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 567,0 (M+H)⁺.

Пример 524.0. Получение (2R)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида или (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамида.

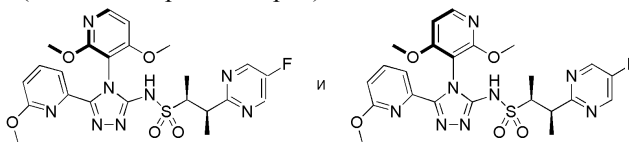


524.0

(2R)-2-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид или (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид, пример 524.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки AD-H в условиях СФХ, описанных в примере 523.0.

Пример 525.0. Получение (2S,3R)-N-(4-((R)-2,4-диметоксипиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида и (2S,3R)-N-(4-((S)-2,4-диметоксипиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (смесь 1:1 атропизомеров).



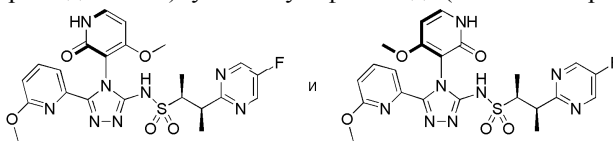
525.0

(2S,3R)-N-(4-((R)-2,4-Диметоксипиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-N-(4-((S)-2,4-диметоксипиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (смесь 1:1 атропизомеров), пример 525.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере А, с применением 10.1, 2,4-диметоксипиридин-3-амин (коммерчески доступен в SynChem, превращали в изотиоцианат путем химических реакций, описанных в примере 1.3) и гидрида 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 545,1 (M+H)⁺.

Пример 526.0. Получение (2S,3R)-N-(4-((R)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида и (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (смесь 1:1 атропизомеров).



526.0

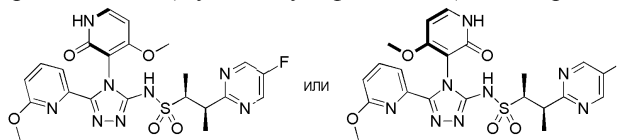
(2S,3R)-N-(4-((R)-4-Метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (смесь 1:1 атропизомеров), пример 526.0.

Титульное соединение получали в качестве побочного продукта при получении 525.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,64-8,70 (m, 2H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,68 (dd, $J=7,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,82 (dt, $J=8,3, 0,7$ Гц, 1H), 6,55 (dd, $J=7,6, 2,5$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J=4,4$ Гц, 3H), 3,79-3,87 (m, 2H), 3,48 (d, $J=0,7$ Гц, 3H), 1,38-1,43 (m, 3H), 1,36 (t, $J=6,6$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 531,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 527.0. Получение (2S,3R)-N-(4-((R)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида или (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (смесь атропизомеров).



527.0

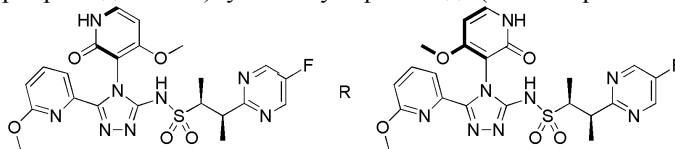
(2S,3R)-N-(4-((R)-4-Метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 527.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки СС4 при обработке 526.0 в следующих условиях СФХ. Проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка СС4, 48 мл/мин MeOH (чистый)+32 г/мин CO_2 , 60% сорастворителя, 80 г/мин. Температура = 29°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 297 нм. Вводили 1,8 мл раствора 22 мг образца в 5 мл 4:1 MeOH :ДХМ; $c=4,4$ мг/мл, 7,9 мг на пробу. Фракции собирали вручную.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,64 (d, $J=0,7$ Гц, 2H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,66 (dd, $J=7,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76-6,84 (m, 1H), 6,53 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,34 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 531,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 528.0. Получение (2S,3R)-N-(4-((R)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида или (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (смесь атропизомеров).



528.0

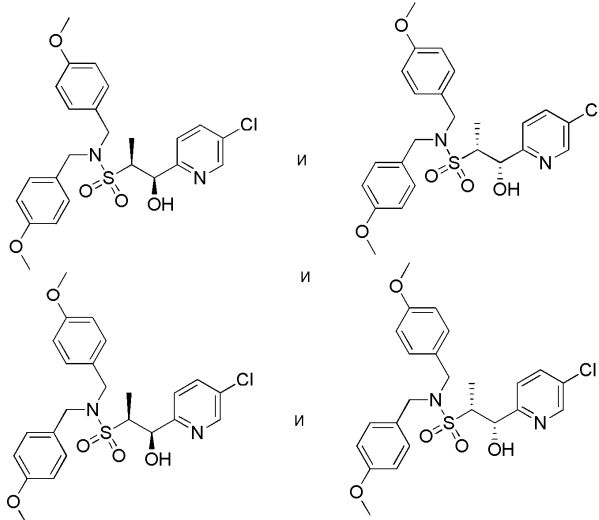
(2S,3R)-N-(4-((R)-4-Метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 528.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки СС4 при обработке 526.0 в условиях СФХ, описанных в примере 527.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,65 (s, 2H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,66 (dd, $J=7,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,33 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 531,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 529.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида и (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



529.1

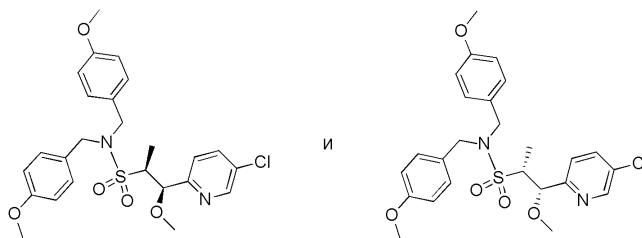
(1R,2S)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 529.1.

В 250 мл круглодонную колбу добавляли N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамид (3,46 г, 9,90 ммоль) в ТГФ (49,5 мл). По каплям при помощи шприца добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в гексанах, 4,36 мл, 10,89 ммоль) в токе N₂ при -78°C при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 5 мин и затем по каплям при помощи шприца добавляли 5-хлор-2-пиридинкарбальдегид (1,40 г, 9,90 ммоль) в ТГФ (16,50 мл) в токе N₂ при -78°C при перемешивании. Затем перемешивали реакцию смесь при -78°C в течение 10 мин, после чего удаляли баню с сухим льдом. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин, после чего гасили реакцию насыщенным водным NH₄Cl (10 мл). Затем разбавляли реакцию смесь водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (80 г) (Gold), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах (с 26% EtOH в EtOAc), с получением обогащенного продукта в виде оранжевого маслянистого вещества. Обогащенное вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (80 г), элюируя с градиентом 20-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением (1R,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида в качестве стереоизомера, элюируемого первым из колонки с силикагелем (син-изомеры, 3,16 г, 6,44 ммоль, выход 65,0%), в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 491,1 (M+H)⁺.

Элюируемое вторым из колонки с силикагелем соединение представляло собой (1S,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, анти-изомер 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида (анти-изомеры, 1,54 г, 3,14 ммоль, выход 32%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 491,1 (M+H)⁺.

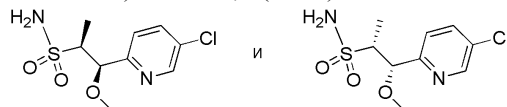


529.2

(1R,2S)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 529.2.

В 25 мл пробирку добавляли син-изомер (1R,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида (3,16 г, 6,44 ммоль) в ТГФ (64,4 мл). В атмосфере N₂ добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1,0 М в ТГФ, 9,65 мл, 9,65 ммоль) при -78°C при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 60 мин и затем добавляли метилтрифторметансульфонат (2,19 мл, 19,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (80 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением целевого продукта; син-изомера (1R,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида (3,2 г, 6,34 ммоль, выход 98%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 505,1 (M+H)⁺.



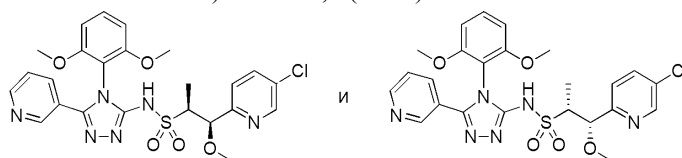
529.3

(1R,2S)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 529.3.

В 250 мл колбу добавляли 529.2 (3,2 г, 6,34 ммоль) и анизол (безводный, 2,75 мл, 25,3 ммоль) в ТФУ (42,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 20 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением продукта в виде оранжевого маслянистого вещества. Полученное вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (80 г), элюируя с градиентом от 0 до 100% смесями EtOAc в ДХМ, с получением обогащенного продукта в виде оранжевого маслянистого вещества. Обогащенное вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (80 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах (с 26% EtOH в EtOAc), с получением титульного соединения (1,44 г, 5,44 ммоль, выход 86%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 4,99 (d, J=2,7 Гц, 1H), 3,46 (qd, J=7,1, 2,8 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,22 (d, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 265,0 (M+H)⁺.



529.0

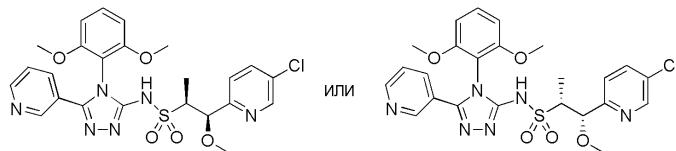
(1S,2R)-1-(5-Хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид и (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 529.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере А, с применением 1.0, 529.3 и гидразида никотиновой кислоты (коммерчески доступен в Acros organics).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,61 (шир.s, 2H), 8,55 (dd, $J=2,5, 0,7$ Гц, 1H), 7,83-7,96 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,44 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,80 (dd, $J=8,6, 1,5$ Гц, 2H), 4,98 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,13 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 545,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 530.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



530.0

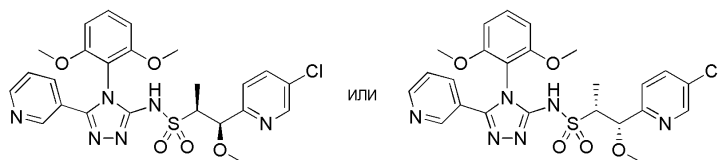
(1S,2R)-1-(5-Хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 530.0.

Соединение согласно примеру 530.0 представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки AS-H при обработке 529.0 в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка AS-H, 18,9 мл/мин IPA (+20 mM NH_3)+51,1 г/мин CO_2 , 27% соразтворителя, 70,0 г/мин. Температура = 29°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 216 нм. Вводили 0,5 мл раствора 32,0 мг образца в 5 мл MeOH/ДХМ (4:1); $c=6,4$ мг/мл, 3,2 мг на пробу. Цикл = 18,5 мин, время анализа = 20,0 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,58 (шир.s, 2H), 8,54 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,82-7,82 (m, 1H), 7,80-7,92 (m, 2H), 7,49 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 6,79 (dd, $J=8,7, 1,1$ Гц, 2H), 4,99 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,13 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 545,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 531.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



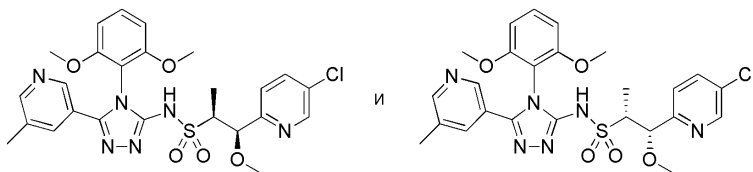
531.0

(1S,2R)-1-(5-Хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 531.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки AS-H при обработке 529.0 в условиях СФХ, описанных в примере 530.0.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 545,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 532.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида и (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



532.0

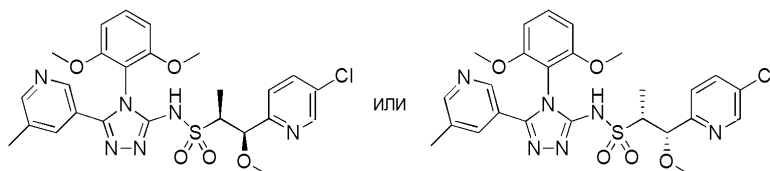
(1S,2R)-1-(5-Хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид и (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 532.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере А, с применением 1.0, 529.3 и гидразида 5-метилникотиновой кислоты (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co, Ltd., Beijing, China).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,52 (шир.s, 1H), 8,40 (шир.s, 1H), 7,83-7,94 (m, 2H), 7,52 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=8,7$, 1,34 Гц, 2H), 4,98 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,41 (qd, $J=7,1$, 2,6 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,13 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 559,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 533.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



533.0

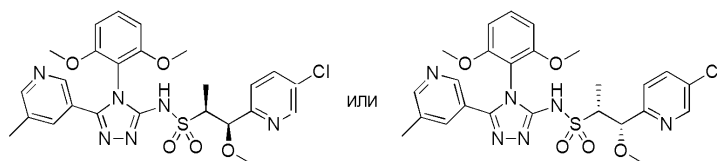
(1S,2R)-1-(5-Хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 533.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый первым из колонки AS-H при обработке 532.0 в следующих условиях СФХ: проводили на системе СФХ Thar 200, 30×250 мм колонка AS-H, 30 мл/мин IPA (20 mM NH_3)+90 г/мин CO_2 , 25% соразтворителя, 120 г/мин. Температура = 30°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 271 нм. Вводили 1,0 мл раствора 178 мг образца в 20 мл 1:1 MeOH:ДХМ; $c=8,9$ мг/мл, т.е. 8,9 мг на пробу. Цикл = 11,5 мин, время анализа = 15 мин (продолжительность цикла увеличивали для предотвращения сбора ТФУ, присутствующей в образце).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,45 (шир.s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (dd, $J=8,3$, 2,5 Гц, 1H), 7,74 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,77-6,86 (m, 2H), 5,01 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,43 (qd, $J=7,0$, 2,7 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,15 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 559,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 534.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



534.0

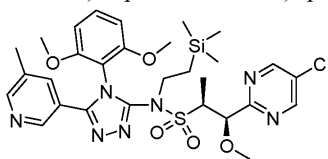
(1S,2R)-1-(5-Хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 534.0.

Титульное соединение представляло собой изомер, элюируемый вторым из колонки AS-H при обработке 532.0 в условиях СФХ, описанных в примере 533.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,45 (шир.s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (dd, $J=8,3$, 2,5 Гц, 1H), 7,74 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,77-6,86 (m, 2H), 5,01 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,43 (qd, $J=7,0$, 2,7 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,15 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 559,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 535.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(проп-1-ин-1-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



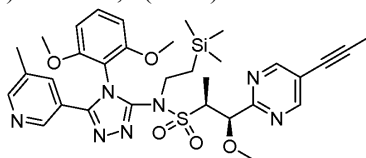
535.1

(1R,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, пример 535.1.

В перемешиваемый раствор (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, пример 428.1 (0,175 г, 0,31 ммоль), и 2-(триметилсилил)этанола (0,100 мл, 0,70 ммоль) в толуоле (4,0 мл) по каплям при помощи шприца добавляли цианометилен-три-н-бутилфосфоран (0,160 мл, 0,66 ммоль). После завершения добавления присоединяли холодильник и грели реакционную смесь при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали растворитель. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии (40 г оксида кремния, от 0 до 4% MeOH в ДХМ) с получением (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамида в виде коричневой пены (0,180 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,61-8,70 (m, 2H), 8,43 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,35 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,37 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,60 (t, J=8,7 Гц, 2H), 4,66 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,31-4,49 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69-3,75 (m, 3H), 3,48-3,61 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,37 (dd, J=9,6, 7,6 Гц, 2H), 1,25 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,07-0,14 (m, 9H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 659,8 (M+H)⁺.



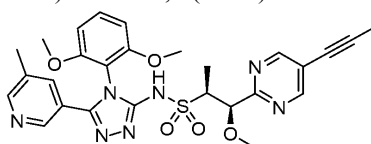
535.2

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(проп-1-ин-1-ил)пиримидин-2-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, пример 535.2.

В раствор (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамида, пример 535.1 (0,110 г, 0,17 ммоль), в 1,4-диоксане (5,0 мл) добавляли трибутил(проп-1-ин-1-ил)станнан (0,180 г, 0,55 ммоль) и бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий (24,0 мг, 0,046 ммоль). Реакционную смесь грели при 100°C в атмосфере N₂ в течение 20 ч. Концентрировали растворитель в вакууме. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии (40 г оксида кремния, 0-4% MeOH в ДХМ) с получением (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(проп-1-ин-1-ил)пиримидин-2-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамида в виде желтой пасты (0,090 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,67 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,58 (t, J=8,3 Гц, 2H), 4,75 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,43 (dt, J=6,6, 5,1 Гц, 2H), 3,76-3,83 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,40 (d, J=8,2 Гц, 2H), 1,23 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,11 (s, 9H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 664,0 (M+H)⁺.



535.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(проп-1-ин-1-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 535.0.

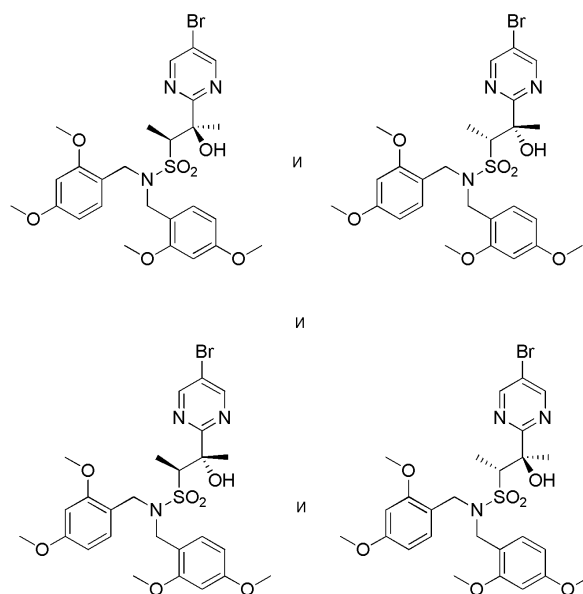
В 50 мл круглодонную колбу добавляли (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(проп-1-ин-1-ил)пиримидин-2-ил)-N-(2-(триметилсилил)этил)пропан-2-сульфонамид, пример 535.2 (0,090 г, 0,14 ммоль), в ДМФ (3,0 мл), (триметилсилил)дифторид трис-(диметиламино)сера (0,118 г, 0,43 ммоль). Реакционную смесь грели при 110°C в атмосфере N₂ в

течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли в EtOAc (60 мл) и воде (30 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл), 10% iPrOH в CHCl₃ (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (40 г оксида кремния, 5-40% ацетона в гексанах) с получением (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(проп-1-ин-1-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида в виде желтого твердого вещества (0,030 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,70-8,76 (m, 2H), 8,45 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,35 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,09 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,40-7,49 (m, 1H), 6,60 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,01 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,69-3,78 (m, 7H), 3,33-3,38 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 564,0 (M+H)⁺.

Пример 536.0. Получение (2S,3S)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида, и (2R,3R)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида, и (2R,3S)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида, и (2S,3R)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида.

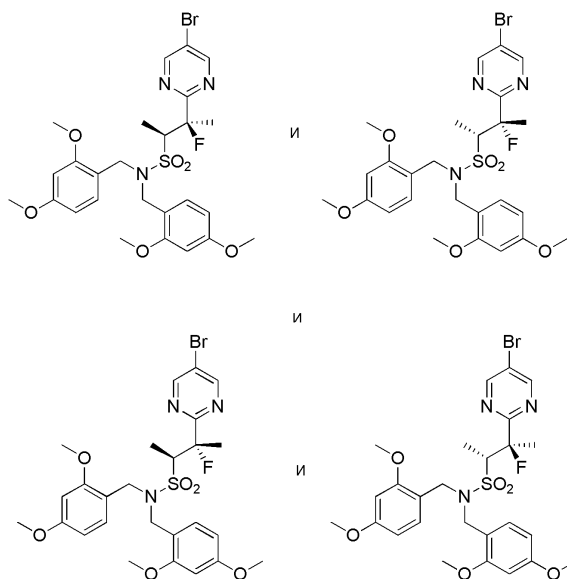


536.1

(2S,3R)-3-(5-Бромпириимидин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-3-гидроксибутан-2-сульфонамид, и (2R,3R)-3-(5-бромпириимидин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-3-гидроксибутан-2-сульфонамид, и (2R,3S)-3-(5-бромпириимидин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-3-гидроксибутан-2-сульфонамид, и (2S,3S)-3-(5-бромпириимидин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-3-гидроксибутан-2-сульфонамид, 536.1.

При -78°C, в раствор N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)этансульфонамида (4,07 г, 9,95 ммоль, получали аналогично способу, описанному в примере 12.0) в ТГФ (99 мл) добавляли н-бутиллитий (4,38 мл, 10,94 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Затем добавляли раствор 1-(5-бромпириимидин-2-ил)этанона (2, 9,95 ммоль) в ТГФ при -78°C. Продолжали взаимодействие при -78°C и оставляли смесь медленно нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Затем гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали смесь EtOAc (3×100 мл). После концентрирования очищали реакционную смесь на оксиде кремния, элюируя с градиентом (0-100%) смеси гексаны/EtOAc. Затем объединяли целевые фракции, содержащие 536.1, и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (выход 45%).

ЖХМС m/z: 610,0 (M+H)⁺.

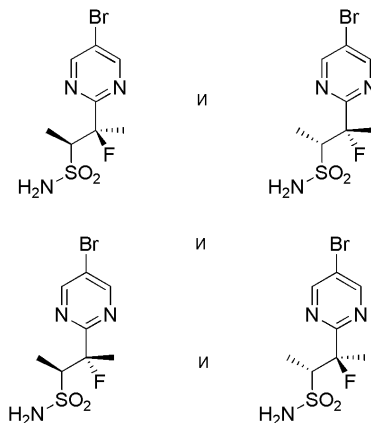


536.2

(2S,3R)-3-(5-Бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, и (2R,3R)-3-(5-бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, и (2R,3S)-3-(5-бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, и (2S,3S)-3-(5-бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, пример 536.2.

При 23°C в раствор 536.1 (4,74 г, 7,76 ммоль) в ДХМ (38,8 мл) добавляли DAST (2,052 мл, 15,53 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Анализ ТСХ указывал на завершение взаимодействия. Добавляли MeOH (1 мл) и концентрировали смесь в вакууме. Реакционную смесь очищали на силикагеле, элюируя с градиентом (0-100%) смесями гексаны/EtOAc. Объединяли целевые фракции, содержащие 536.2, и концентрировали в вакууме (1,4 г, выход 29%).

ЖХМС m/z: 612,0 (M+H)⁺.



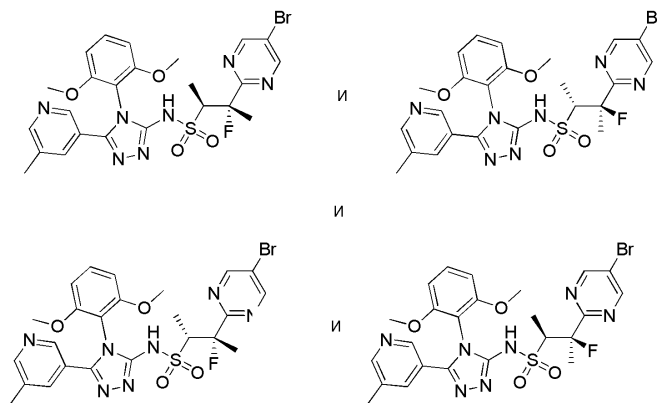
536.2

536.3

(2S,3R)-3-(5-бромпиридин-2-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид и (2R,3R)-3-(5-бромпиридин-2-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид и (2R,3S)-3-(5-бромпиридин-2-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид и (2S,3S)-3-(5-бромпиридин-2-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, пример 536.3.

При 0°C в колбу, содержащую триэтилсилан (2,61 мл, 16,33 ммоль) и 3-(5-бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-3-фторбутан-2-сульфонамид (536.2, 1,0 г, 1,63 ммоль), добавляли ТФУ (1,26 мл, 16,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C. Затем полученную смесь разделяли в насыщенном водном бикарбонате натрия и ДХМ и концентрировали органические слои в вакууме. Реакционную смесь очищали на силикагеле, элюируя со ступенчатым градиентом (0-20%) смесями MeOH/ДХМ. Затем объединяли целевые фракции, содержащие 536.3, и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (95%).

ЖХМС m/z: 311,9 (M+H)⁺.

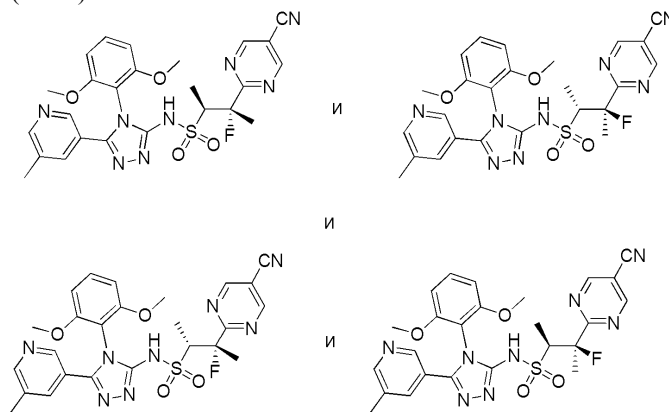


536.4

(2S,3R)-3-(5-Бромпириимидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, и (2R,3R)-3-(5-бромпириимидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, и (2R,3S)-3-(5-бромпириимидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, и (2S,3S)-3-(5-бромпириимидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, пример 536.4.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере А, с применением 1.0, 536.4 и гидразида 5-метилникотиновой кислоты. Реакционный продукт очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 50×250 мм, 10 мкм, градиент 10-70% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 30 мин, расход 100 мл/мин). Объединяли целевые фракции, содержащие 536.4, и лиофилизировали с получением чистого продукта.

ЖХМС m/z : 606,0 ($M+H$)⁺.



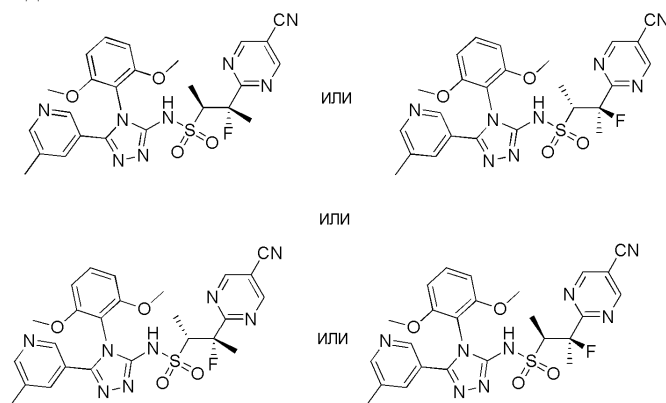
536.0

(2S,3S)-3-(5-Цианопириимидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, и (2R,3R)-3-(5-цианопириимидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, и (2R,3S)-3-(5-цианопириимидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, и (2S,3R)-3-(5-цианопириимидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, пример 536.0.

В стеклянный сосуд для микроволнового реактора помещали 536.4 (200 мг, 0,330 ммоль), цианид цинка (0,105 мл, 1,65 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладий (38,1 мг, 0,033 ммоль) в 2-Ме-ТГФ. Перемешивали реакционную смесь и грели в микроволновом реакторе (СЕМ, Matthews, NC) при 120°C в течение 30 мин. Очищали реакционную смесь путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции, содержащие 536.0, и лиофилизировали с получением чистого продукта. Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Выделяли только 2 из четырех изомеров.

Пример 537.0. Получение (2S,3S)-3-(5-цианопириимидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида, или (2R,3R)-3-(5-цианопириимидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида, или (2R,3S)-3-(5-цианопириимидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида, или (2S,3R)-3-(5-циано-

пиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида.



537.0

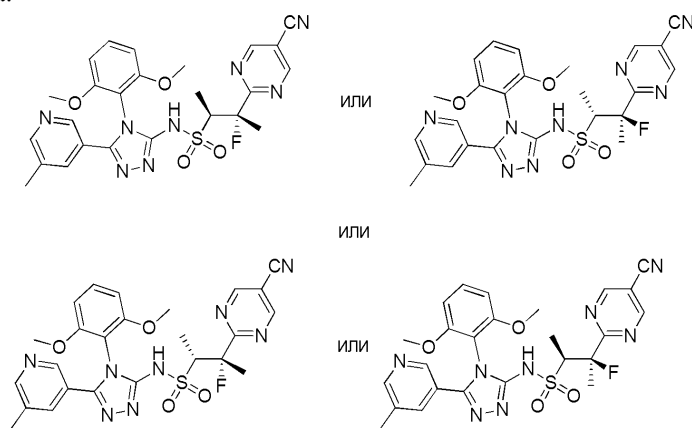
(2S,3S)-3-(5-Цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, или (2R,3R)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, или (2R,3S)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, или (2S,3R)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, пример 537.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при хиральном разделении соединения согласно примеру 536.0 путем СФХ на колонке AD с использованием 35% IPA в изократическом режиме.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,17 (s, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46-7,60 (m, 1H), 6,83 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,89 (d, $J=24,1$ Гц, 3H), 1,49 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 553,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 538.0. Получение (2S,3S)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида, или (2R,3R)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида, или (2R,3S)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида, или (2S,3R)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамида.



538.0

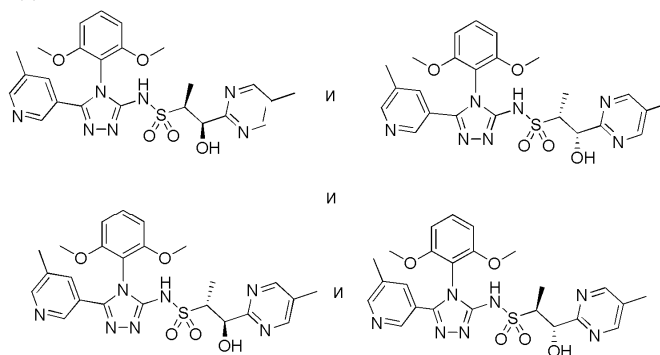
(2S,3S)-3-(5-Цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, или (2R,3R)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, или (2R,3S)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, или (2S,3R)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фторбутан-2-сульфонамид, пример 538.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при хиральном разделении соединения согласно примеру 536.0 путем СФХ на колонке AD с использованием 35% IPA в изократическом режиме.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,17 (s, 2H), 8,46 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,35 (dd, $J=10,6, 7,0$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,88 (d, $J=24,1$ Гц, 3H), 1,49 (dd, $J=7,0, 1,0$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 553,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 539.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



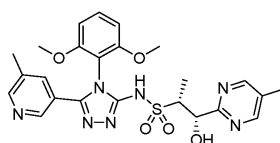
539.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 539.0.

При 23°C в атмосфере аргона в раствор N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,245 г, 1,721 ммоль), 1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида 11.0 (0,199 г, 0,86 ммоль) и 2.0 в диоксане (1,72 мл) добавляли йодид меди(I) (0,082 г, 0,430 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем разделяли реакционную смесь в смеси EtOAc/вода, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 50×250 мм, 10 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 30 мин, расход 100 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта. Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Выделяли только 2 из четырех изомеров.

Пример 540.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.

Хиральное разделение смеси энантиомеров (пример 539.0) проводили путем препаративной СФХ в следующих условиях: проводили на Thar 200, 250×30 мм колонка AD-H, 43 г/мин EtOH (чистый) и 52 г/мин CO_2 , 40% сорастворителя, 95 г/мин. Длина волны 275 нм. Вводили 0,65 мл раствора 149 мг образца в 13 мл (11:2 MeOH:ДХМ); $c=11,5$ мг/мл, 7,5 мг/проба. Цикл = 6,5 мин, время анализа = 12 мин, получали соединение согласно примеру 540.0.



540.0

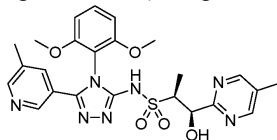
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 540.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в описанных условиях.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,65 (s, 2H), 8,44 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,42 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 3,73-3,77 (m, 7H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,20 (m, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 526,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. СФХ: проводили на Thar 200, 250×30 мм колонка AD-H, 43 г/мин EtOH (чистый) и 52 г/мин CO_2 , 40% соразтворителя, 95 г/мин.

Пример 541.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



541.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 541.1.

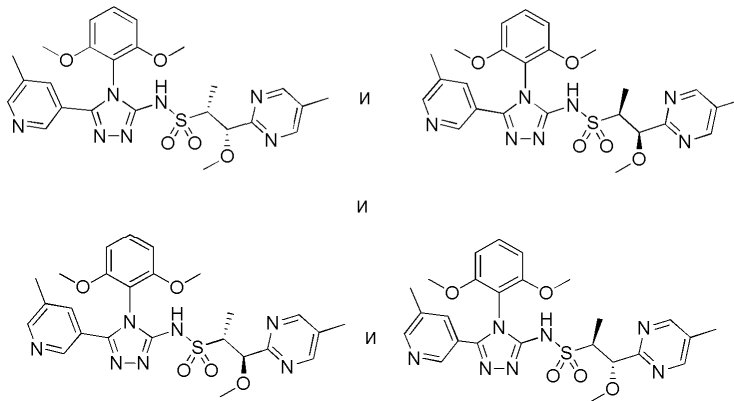
Титульное соединение представляло собой элюируемый вторым пик при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 540.0.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,58 (s, 2H), 8,46 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,66 (s, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,07 (шир. s, 1H), 3,81-3,91 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,21 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 526,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

СФХ: проводили на Thar 200, 250×30 мм колонка AD-H, 43 г/мин EtOH (чистый) и 52 г/мин CO_2 , 40% соразтворителя, 95 г/мин.

Пример 542.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



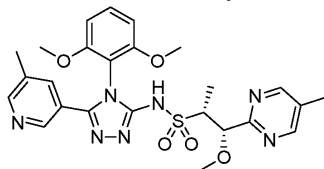
542.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 542.0.

При 23°C в атмосфере аргона в раствор N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,531 г, 3,73 ммоль), рацемата 1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (0,686 г, 2,80 ммоль) и 2.0 в диоксане (3,73 мл) добавляли йодид меди(I) (0,178 г, 0,933 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем разделяли реакционную смесь в смеси EtOAc/вода, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 50×250 мм, 10 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 30 мин, расход 100 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 543.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.

Проводили конечное хиральное разделение продукта, полученного в примере 542.0, путем СФХ. Условия СФХ AS-H (2×25 см) 15% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, 220 нм, об. пробы: 0,75 мл, 10 мг/мл MeOH, приводили к получению 543.0 и 544.0. 1А (2×15 см) 15% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, 220 нм, об. пробы: 0,75 мл, 5 мг/мл MeOH, получали 545.0 и 546.0.



543.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 543.0.

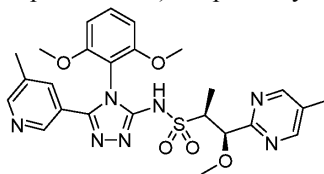
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,67 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (t, J=8,3 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,01 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (dd, J=7,0, 3,7 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,26 (d, J=4,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 540,0 (M+H)⁺.

СФХ AS-H (2×25 см) 15% MeOH/CO₂.

Пример 544.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



544.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 544.0.

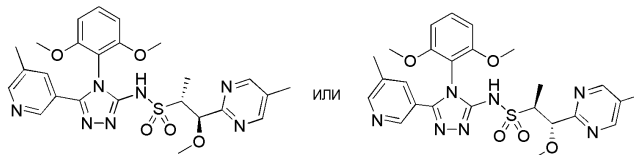
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 543.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,66 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,01 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,26 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 540,0 (M+H)⁺.

СФХ AS-H (2×25 см) 15% MeOH/CO₂.

Пример 545.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



545.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 545.0.

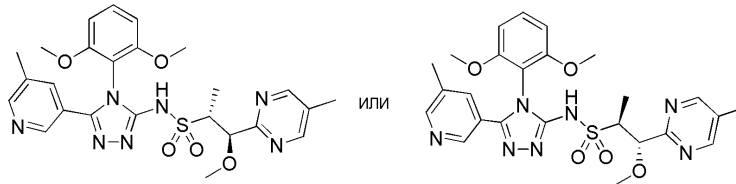
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 543.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,69 (s, 2H), 8,46 (шир.s, 1H), 8,35 (шир.s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 4,63 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,05 (d, J=7,2 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 540,0 ($M+H$)⁺.

СФХ 1А (2×15 см) 15% MeOH/CO₂.

Пример 546.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



546.0

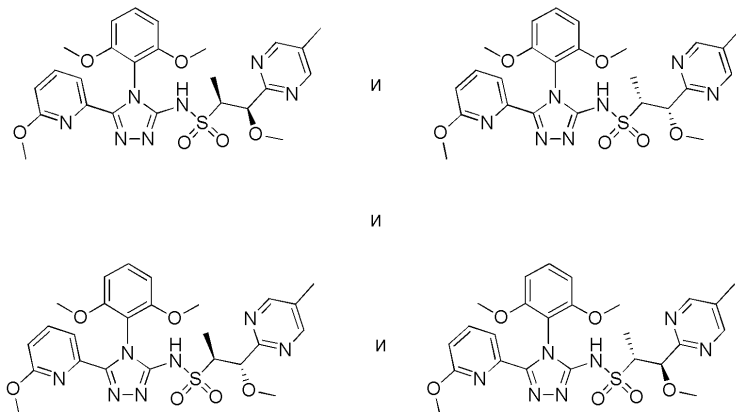
(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 546.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 543.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,69 (s, 2H), 8,46 (шир.s, 1H), 8,34 (шир.s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,4, 3,1 Гц, 2H), 4,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,05 (d, J=7,2 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 540,0 ($M+H$)⁺. СФХ 1А (2×15 см) 15% MeOH/CO₂.

Пример 547.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



547.0

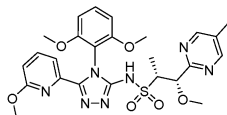
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 547.0.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере А, с применением 1.0, (6-метоксипиридиноил)гидразин-карбоновой кислоты и ТФУ (0,419 мл, 5,44 ммоль). Рацемические концевые группы получали при помощи общего способа, описанного в примере С.

Пример 548.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.

Проводили конечную хиральную очистку продукта согласно примеру 547.0 путем СФХ (выделяли только 2 из 4 изомеров). СФХ AS-Н (2×25 см) 20% EtOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 65 мл/мин, 220 нм,

об. пробы: 2 мл, 3 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH.



548.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 548.0.

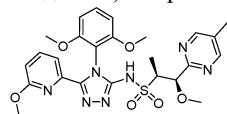
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,66 (d, J=0,8 Гц, 2H), 7,73 (dd, J=7,4, 7,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,75-6,79 (m, 3H), 5,01 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,26 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 556,0 (M+H)⁺.

СФХ AS-H (2×25 см) 20% EtOH/CO₂.

Пример 549.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



549.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 549.0.

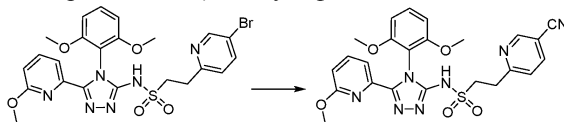
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 548.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,66 (s, 2H), 7,73 (dd, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,75-6,79 (m, 3H), 5,01 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,26 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 556,0 (M+H)⁺.

СФХ AS-H (2×25 см) 20% EtOH/CO₂.

Пример 550.0. Получение 2-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамида.



550.0

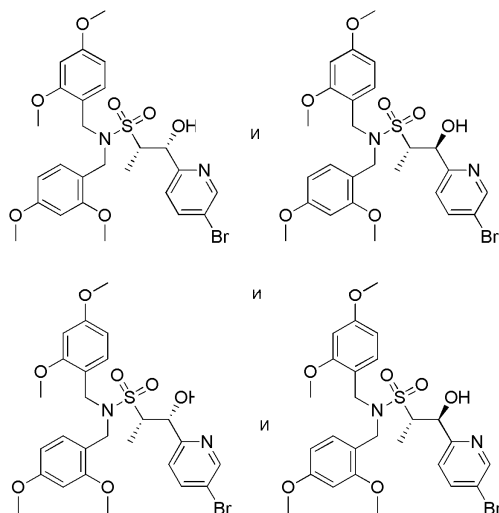
2-(5-Цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид, пример 550.0.

В стеклянный сосуд для микроволнового реактора помещали 2-(5-бромпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид (0,30 г, 0,521 ммоль), тетраakis-(трифенилфосфин)палладий (0,060 г, 0,052 ммоль) и цианид цинка (0,245 г, 2,09 ммоль) в ДМФ (1,0 мл). Перемешивали реакционную смесь и грели в микроволновом реакторе модели Discover (CEM, Matthews, NC) при 120°C в течение 60 мин. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,79 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 6,71 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,69 (m, 6H), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H), 3,16 (s, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 521,9 (M+H)⁺.

Пример 551.0. Получение (1S,2R)-1-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-1-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-пропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-1-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-пропан-2-сульфонамида, и (1R,2S)-1-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-пропан-2-сульфонамида.

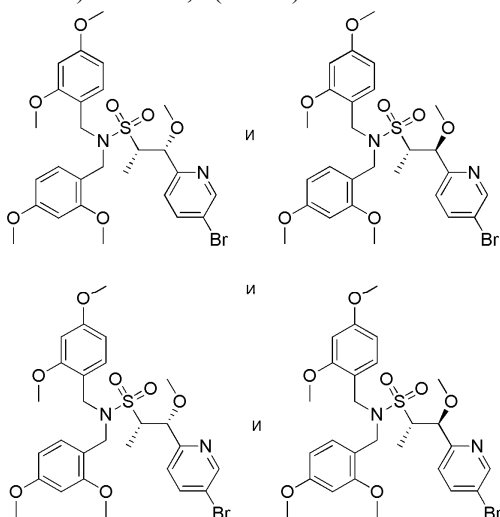


551.1

(1R,2S)-1-(5-Бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 551.1.

В выдерживаемый при -78°C раствор N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)этансульфонамида (6,95 г, 16,97 ммоль) в ТГФ (40 мл) по каплям добавляли n-BulI (2,5 М в гексанах, 7 мл, 17,50 ммоль) в течение 10 мин. Во время добавления поддерживали температуру ниже -68°C . После 15-минутного перемешивания по каплям добавляли раствор 5-бром-2-формилпиридина (3,2 г, 17,20 ммоль) в ТГФ (10 мл) в течение 3 мин. Полученную смесь перемешивали в течение ночи и оставляли смесь медленно нагреваться до КТ. Гасили реакцию насыщенным раствором NH_4Cl . Затем разбавляли смесь EtOAc и насыщенным раствором хлорида аммония. Водный раствор дважды экстрагировали EtOAc и затем промывали объединенные органические слои солевым раствором и концентрировали в вакууме. Полученное вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (220 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах; продукт элюировался в диапазоне 40-60% EtOAc.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 616,9 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

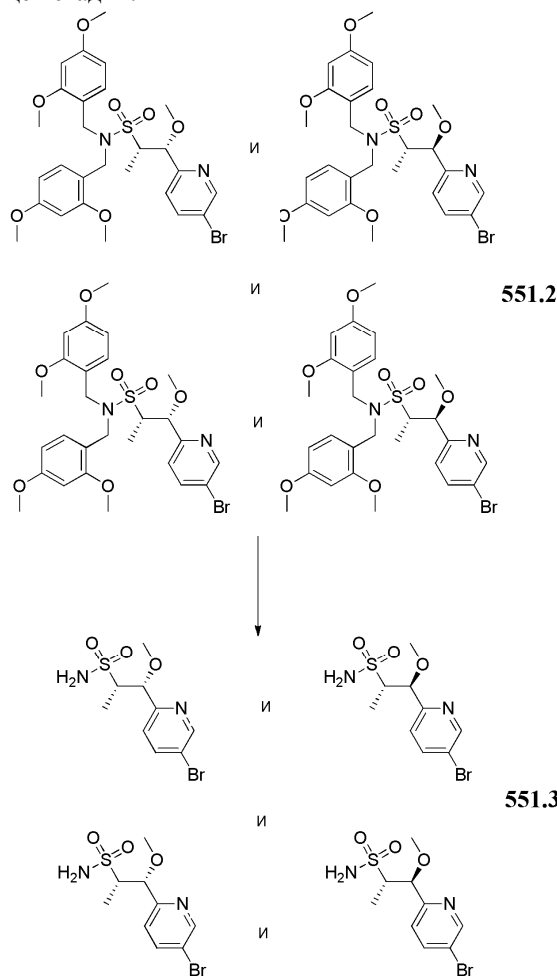


551.2

(1R,2S)-1-(5-Бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-N,N-бис-(2,4-диметоксибензил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 551.2.

В выдерживаемый при 0°C раствор 551.1 (1,92 г, 3,22 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавляли гидрид натрия, 60% дисперсия в минеральном масле (407 мг, 10,18 ммоль). Через 25 мин удаляли охлаждающую

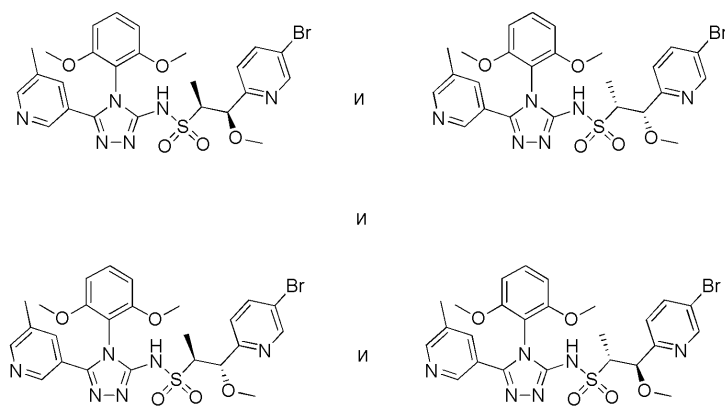
баню. Затем добавляли йодметан (1,01 мл, 16,12 ммоль) и перемешивали полученную смесь при КТ в течение ночи. Реакцию гасили водой и затем разбавляли смесь диэтиловым эфиром. После трехкратной экстракции водной фазы диэтиловым эфиром промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Полученное вещество использовали непосредственно на следующей стадии.



(1R,2S)-1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 551.3.

В раствор 551.2 (2,2 г) в ДХМ (15 мл) добавляли триэтилсилан (1,8 мл, 11,27 ммоль), затем ТФУ (4 мл, 51,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали при КТ. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и затем сушили на HVAC. Полученное вещество разделяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия и ДХМ. Водный слой экстрагировали ДХМ (×3). Объединяли органические слои и концентрировали в вакууме. Полученное вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (40 г), элюируя с градиентом 0-8% смесями MeOH в ДХМ, с получением 551.3 (690 мг, 2,23 ммоль, выход 69%) в виде желтого клейкого твердого вещества.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 308,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

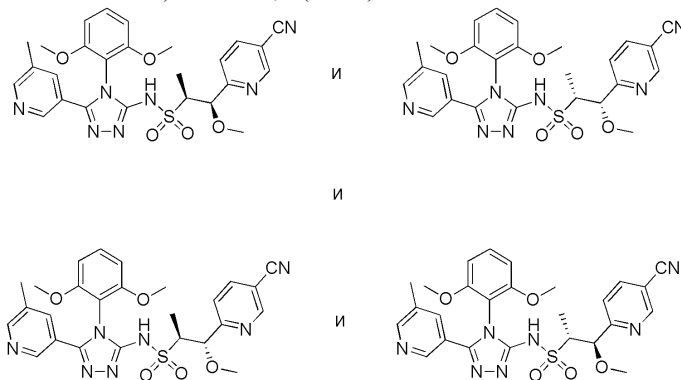


551.4

бис-(2,2,2-Трифторацетат) (1R,2S)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и бис-(2,2,2-трифторацетат) (1R,2R)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и бис-(2,2,2-трифторацетат) (1S,2S)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и бис-(2,2,2-трифторацетат) (1S,2R)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, пример 551.4.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере А, с применением 1.0, 551.3 и 3.11.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 602,9 ($M+H$)⁺.

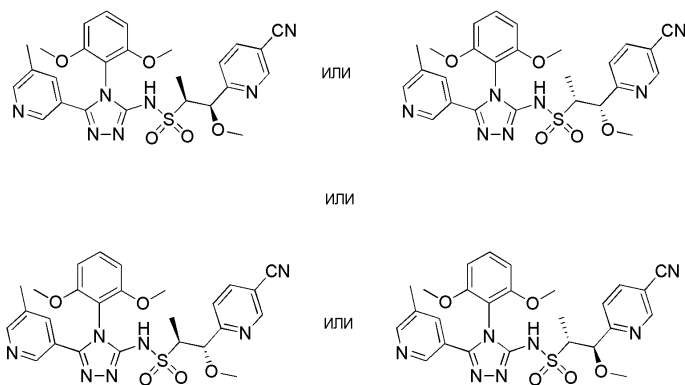


551.0

(1S,2R)-1-(5-Циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 551.0.

В раствор 551.4 (293 мг, 0,352 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий (58,9 мг, 0,051 ммоль) и цианид цинка (56,7 мг, 0,48 ммоль). Затем через смесь продували аргон в течение 1 мин и закрывали пробирку для микроволнового реактора. Полученную смесь грели в микроволновом реакторе в течение 60 мин при 120°C. Фильтровали реакционную смесь, затем очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на колонке Agilent SB C8, 0,1% ТФУ в CH_3CN/H_2O , градиент 10-60% в течение 25 мин (собирали пики, видимые при 220 нм). Фракции лиофилизировали в течение ночи.

Пример 552.0. Получение (1S,2R)-1-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-1-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-циано-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



552.0

Проводили конечное хиральное разделение продукта согласно примеру 552.0 путем СФХ. Условия СФХ (2 стадии разделения): стадия 1 IA (2×15 см); 30% IPA/CO₂, 100 бар (10 МПа); 60 мл/мин, 220 нм; об. пробы: 1 мл, 11 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH. Стадия 2, OJ-H (2×25 см); 15% EtOH/CO₂, 100 бар (10 МПа); 60 мл/мин, 220 нм; об. пробы: 1 мл.

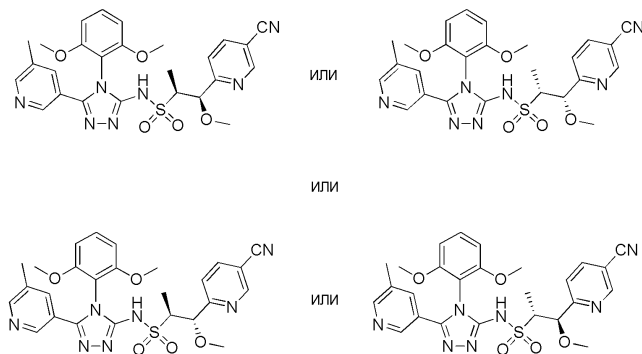
(1S,2R)-1-(5-Циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 552.0.

Титульное соединение очищали путем СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,14 (s, 1H), 8,78-8,94 (m, 1H), 8,41-8,53 (m, 1H), 8,24-8,41 (m, 1H), 7,91-8,06 (m, 1H), 7,72-7,81 (m, 1H), 7,60 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,57-6,71 (m, 2H), 5,10 (d, J=2,69 Гц, 1H), 8,1s3 3,78 (s, 3H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 3H), 1,21 (d, J=7,09 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 550,1 (M+H)⁺.

Пример 553.0. Получение (1S,2R)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



553.0

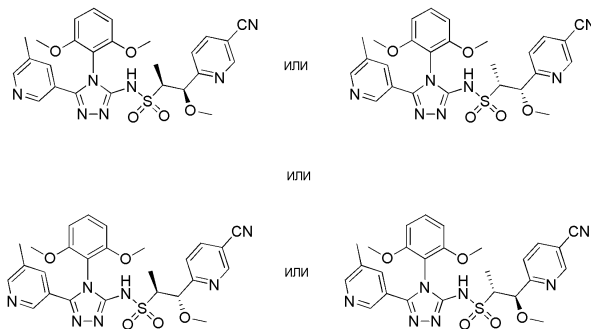
(1S,2R)-1-(5-Циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 553.0.

Титульное соединение очищали путем СФХ в условиях, описанных в примере 552.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,10-11,26 (m, 1H), 8,77-8,95 (m, 1H), 8,40-8,56 (m, 1H), 8,22-8,39 (m, 1H), 7,87-8,00 (m, 1H), 7,70-7,82 (m, 1H), 7,55-7,66 (m, 1H), 7,47 (t, J=8,44 Гц, 1H), 6,57-6,74 (m, 2H), 4,79 (d, J=5,87 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,23 (d, J=7,09 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 550,0 ($M+H$)⁺.

Пример 554.0. Получение (1S,2R)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



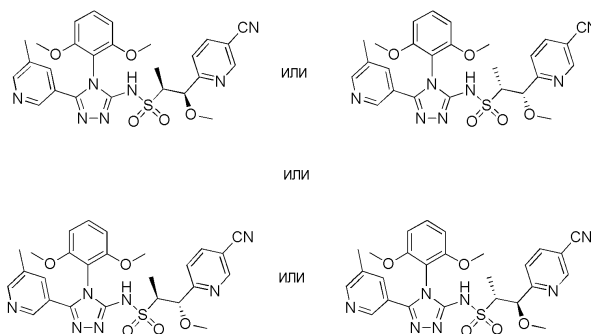
554.0

(1S,2R)-1-(5-Циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 554.0.

Титульное соединение очищали путем СФХ в условиях, описанных в примере 552.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,10-11,26 (m, 1H), 8,77-8,95 (m, 1H), 8,40-8,56 (m, 1H), 8,22-8,39 (m, 1H), 7,87-8,00 (m, 1H), 7,70-7,82 (m, 1H), 7,55-7,66 (m, 1H), 7,47 (t, J=8,44 Гц, 1H), 6,57-6,74 (m, 2H), 4,79 (d, J=5,87 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,23 (d, J=7,09 Гц, 3H); МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 550,0 ($M+H$)⁺.

Пример 555.0. Получение (1S,2R)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



555.0

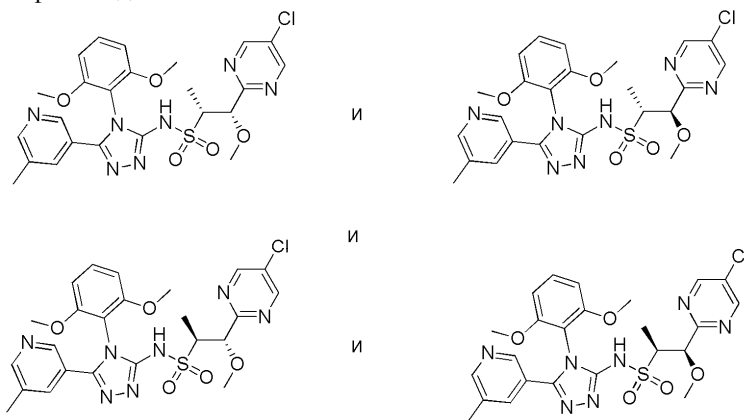
(1S,2R)-1-(5-Циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-циано-2-пиридирил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 555.0.

Титульное соединение очищали путем СФХ в условиях, описанных в примере 552.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,14 (шир.s, 1H), 8,86 (d, J=1,47 Гц, 1H), 8,43-8,60 (m, 1H), 8,27-8,42 (m, 1H), 7,89-8,06 (m, 1H), 7,70-7,81 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,63 (t, J=8,31 Гц, 2H), 5,10 (d, J=2,69 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,20 (d, J=7,09 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 550,0 ($M+H$)⁺.

Пример 556.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.

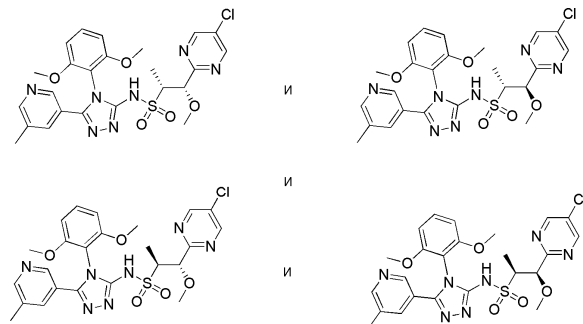


556.0

(1S,2R)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 556.0.

При 80°C в раствор рацемата 1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида (получали согласно примеру С с использованием соответствующего альдегида и 12.0, 0,181 г, 0,68 ммоль), карбоната цезия (0,556 г, 1,71 ммоль) и N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,194 г, 1,365 ммоль), в диоксане (1,37 мл) добавляли йодид меди(I) (0,065 г, 0,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем разделяли реакцию смесь в смеси EtOAc/вода, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 557.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



557.0

Проводили конечную хиральную очистку путем СФХ. Условия хиральной очистки для разделения 557.0 и 558.0 (стадия 1) (299 мг): проводили на системе СФХ Thar 200, 250×30 мм колонка CC4, 50 г/мин

MeOH (чистый)+50 г/мин CO₂, 50% соразворителя, 100 г/мин. Температура = 25°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 270 нм. Вводили 0,6 мл раствора 299 мг образца в 10,0 мл MeOH, с=25 мг/мл, т.е. 15,0 мг на пробу. Цикл = 8,0 мин, время анализа = 16 мин.

Условия хиральной очистки для разделения 559.0 и 560.0 (стадия 2) (51,6 мг): проводили на системе СФХ Thar 200, 250×30 мм колонка AS-H, 20,8 г/мин MeOH (чистый)+139 г/мин CO₂, 13% соразворителя, 160 г/мин. Температура = 20°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 270 нм. Вводили 1,2 мл раствора 51,6 мг образца в 8,0 мл MeOH, с=6,45 мг/мл, т.е. 7,74 мг на пробу. Цикл = 8 мин, время анализа = 13 мин.

(1S,2R)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 557.0.

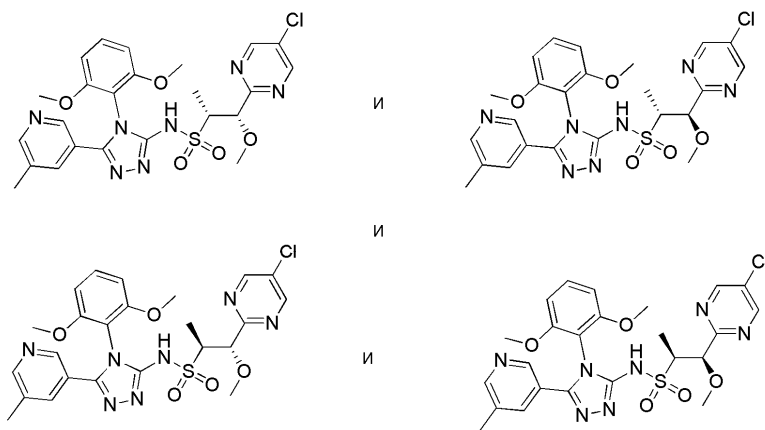
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,63 (s, 2H), 8,56 (шир.s, 1H), 8,43 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (шир.s, 1H), 7,48 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,96 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,20 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 560,0 (M+H)⁺.

СФХ, 250×30 мм колонка CC4, 50 г/мин MeOH (чистый)+50 г/мин CO₂, 50% соразворителя, 100 г/мин.

Пример 558.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



558.0

(1S,2R)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 558.0.

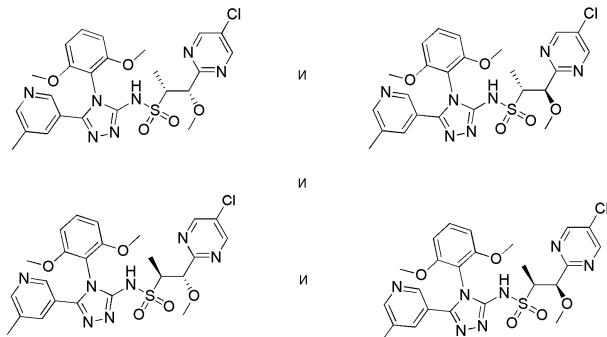
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым путем СФХ в условиях, описанных в примере 557.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,86 (s, 2H), 8,48 (шир.s, 1H), 8,36 (шир.s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,66 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,09 (d, J=7,1 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 559,9 (M+H)⁺.

СФХ, 250×30 мм колонка CC4, 50 г/мин MeOH (чистый)+50 г/мин CO₂, 50% соразворителя, 100 г/мин.

Пример 559.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



559.0

(1S,2R)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 559.0.

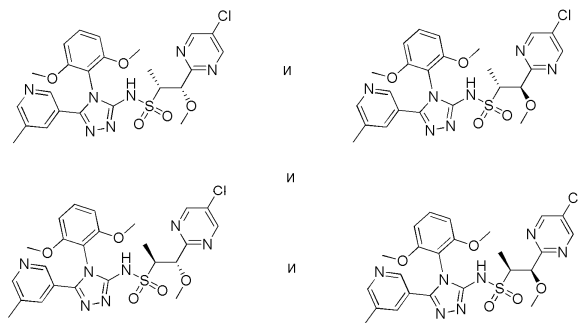
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым (стадия 2) при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 557.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,84 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,59 (d, J=3,9 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 559,9 (M+H)⁺.

СФХ, 250×30 мм колонка AS-H, 20,8 г/мин MeOH (чистый)+139 г/мин CO₂, 13% соразтворителя, 160 г/мин.

Пример 560.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



560.0

(1S,2R)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 560.0.

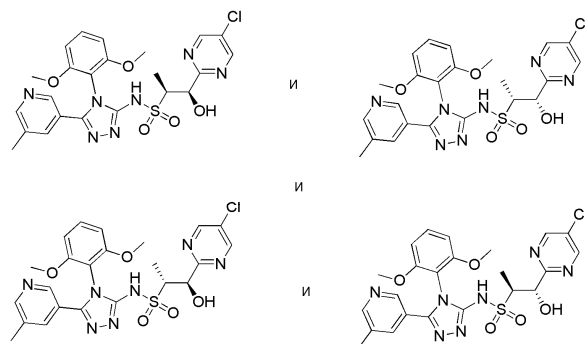
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым (стадия 2) при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 557.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,85 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,5 (dd, $J=8,6$, 8,6 Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=8,6$, 2,9 Гц, 2H), 4,69 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,09 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 560,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

СФХ, 250×30 мм, колонка AS-H, 20,8 г/мин MeOH (чистый)+139 г/мин CO_2 , 13% соразворителя, 160 г/мин.

Пример 561.0. Получение (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида, и (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.

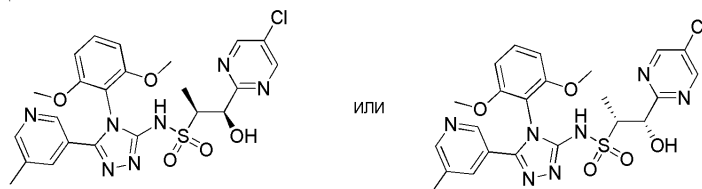


561.0

(1R,2S)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, и (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 561.0.

При 80°C в раствор 1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида (получали согласно примеру С с использованием соответствующего альдегида и 12,0 (0,103 г, 0,41 ммоль), карбоната цезия (0,332 г, 1,02 ммоль) и N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,116 г, 0,82 ммоль) и 2,0 в диоксане (0,82 мл) добавляли йодид меди(I) (0,039 г, 0,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем разделяли реакционную смесь в EtOAc и воде, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 562.0. Получение (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



562.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Очистка: препаративная СФХ: AD-H (5 мкм, 21 мм × 25 см, S/N=3242), 50% органического модификатора: 50% диоксида углерода. Органический модификатор: IPA без аммиака. F=60 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=213 бар (21,3 МПа), 220 нм. Образец (~132 мг) полностью растворяли в 12 мл MeOH, ~11 мг/мл, проба 1,2 мл. Собирали два основных пика и обозначали как пик 1 и пик 2 соответственно.

(1R,2S)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 562.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

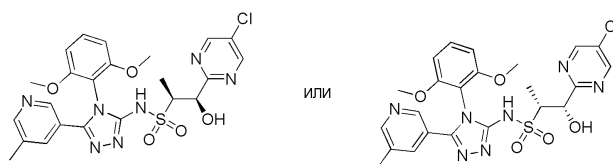
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,83 (s, 2H), 8,45 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,72 (шир.s, 1H), 7,52 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,7 Гц, 2H), 5,38 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,73-3,78 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 545,9 (M+H)⁺.

Препаративная СФХ: AD-Н (5 мкм, 21 мм × 25 см, S/N=3242), 50% органического модификатора: 50% диоксида углерода.

Органический модификатор: IPA без аммиака. F=60 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=213 бар (21,3 МПа), 220 нм.

Пример 563.0. Получение (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамида.



563.0

(1R,2S)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, пример 563.0.

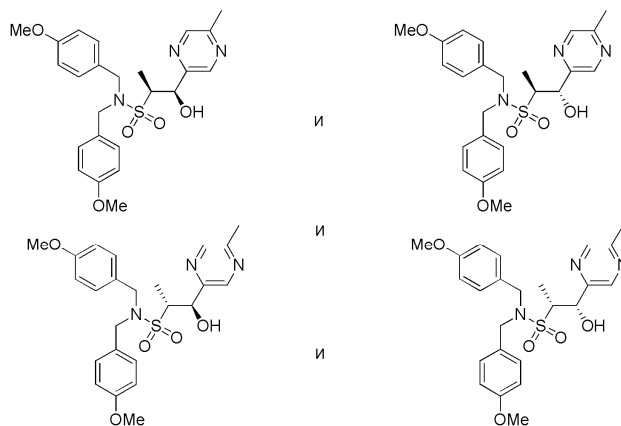
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 562.0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,83 (s, 2H), 8,45 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,38 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,73-3,78 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 545,9 (M+H)⁺.

AD-Н (5 мкм, 21 мм × 25 см, S/N=3242), 50% органического модификатора: 50% диоксида углерода. Органический модификатор: IPA без аммиака. F=60 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=213 бар (21,3 МПа), 220 нм.

Пример 564.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиазинил)-2-пропансульфонамида.

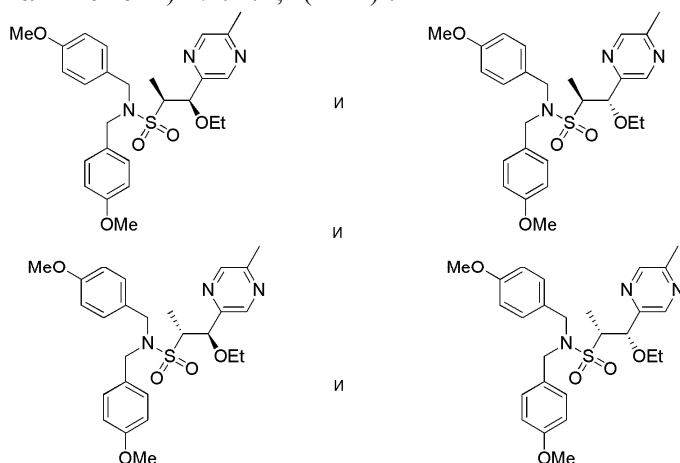


564.1

(1R,2R)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 564.1.

При -78°C в раствор N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамида (7,46 г, 21,36 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (107 мл) добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в гексанах, 10,25 мл, 25,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C . Затем добавляли раствор 5-метил-2-пиразинкарбальдегида (2,66 мл, 25,6 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране при -78°C и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония и разделяли смесь. Остаток очищали на оксиде кремния, элюируя с градиентом (0 50%) смесями ДХМ/EtOAc. Затем объединяли целевые фракции и концентрировали в вакууме.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 472,2 (M+H)⁺.

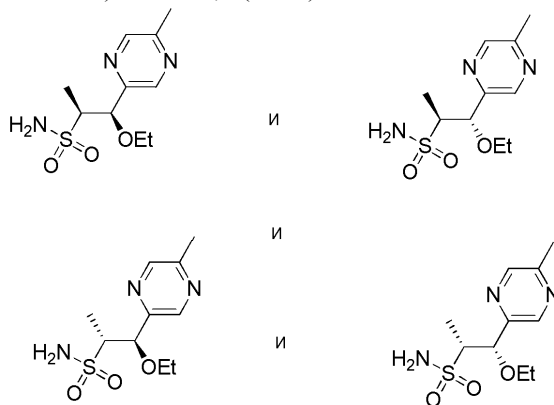


564.2

(1R,2R)-1-этокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-этокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-этокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-этокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 564.2.

При -78°C в раствор 564.1 (0,987 г, 2,09 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (20,93 мл) добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1,0 М в ТГФ, 2,51 мл, 2,51 ммоль). Затем добавляли этилтрифторметансульфонат (0,814 мл, 6,28 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 1 ч при -78°C . Реакцию гасили при -78°C насыщенным раствором NH_4Cl и затем нагревали смесь до КТ, экстрагировали EtOAc и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали на оксиде кремния, элюируя с градиентом (0-100%) смесями гексаны/EtOAc. Затем объединяли целевые фракции и концентрировали в вакууме.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 500,3 (M+H)⁺.

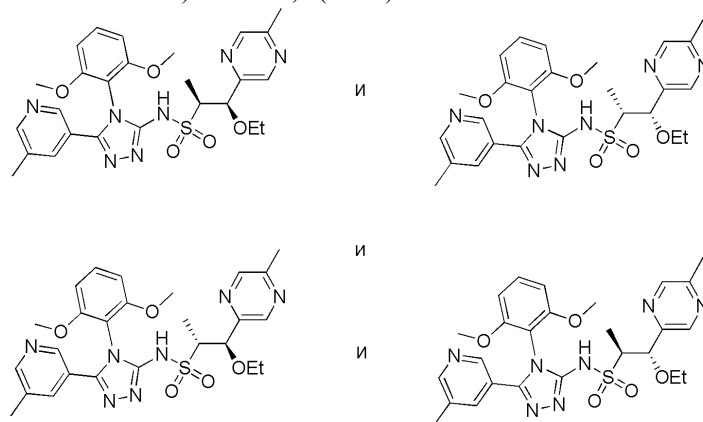


564.3

(1R,2R)-1-Этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 564.3.

При 23°C в раствор анизол (0,122 мл, 1,12 ммоль) и 564.2 (0,56 г, 1,12 ммоль) в ДХМ добавляли ТФУ (0,086 мл, 1,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 23°C. Выпаривали растворитель и очищали вещество на силикагеле, элюируя со ступенчатым градиентом (0-20%) смесями MeOH/ДХМ. Затем объединяли целевые фракции и концентрировали в вакууме.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 260,2 (M+H)⁺.

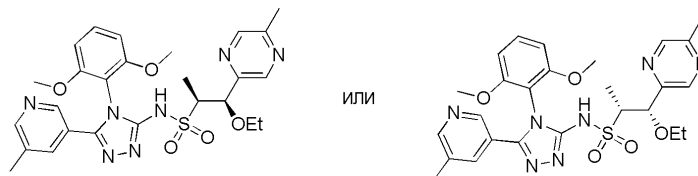


564.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразирил)-2-пропансульфонамид, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразирил)-2-пропансульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразирил)-2-пропансульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразирил)-2-пропансульфонамид, пример 564.0.

В пробирку, содержащую 564.3 (0,112 г, 0,43 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин 2.0 (0,194 г, 0,52 ммоль), йодид меди(I) (0,040 г, 0,21 ммоль), карбонат цезия (0,329 г, 1,01 ммоль) и транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (0,129 мл, 0,82 ммоль), добавляли дегазированный безводный 1,4-диоксан (0,864 мл). Через реакционный раствор продували аргон. Через 15 мин грели темно-синий гетерогенный раствор на предварительно нагретой плитке-мешалке при 80°C. Через 17 ч анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем в смесь осторожно добавляли водный раствор тиосульфата натрия. После трехкратной экстракции ДХМ объединяли органические слои и затем сушили над безводным сульфатом магния. Остаток после фильтрования и концентрирования очищали на силикагеле, элюируя 0-20% смесями ДХМ/MeOH, с получением 564.0.

Пример 565.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразирил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразирил)-2-пропансульфонамида.



565.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralpak ОХ-Н (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 60:40 (CO₂: EtOH), расход: 65 мл/мин, 220 нм, 30,3 мг/проба.

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразирил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразирил)-2-пропансульфонамид, пример 565.0.

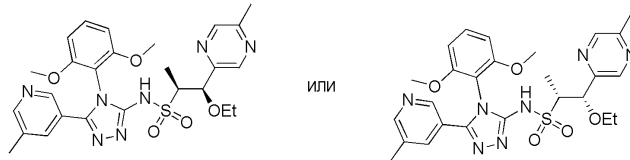
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (шир.s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=8,5, 4,0 Гц, 2H), 5,09 (d, J=3,3 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,45-3,52 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,26 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,16 (dd, J=7,0, 7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 554,3 ($M+H$)⁺.

Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralpak OX-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 60:40 (CO_2 :EtOH).

Пример 566.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



566.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 566.0.

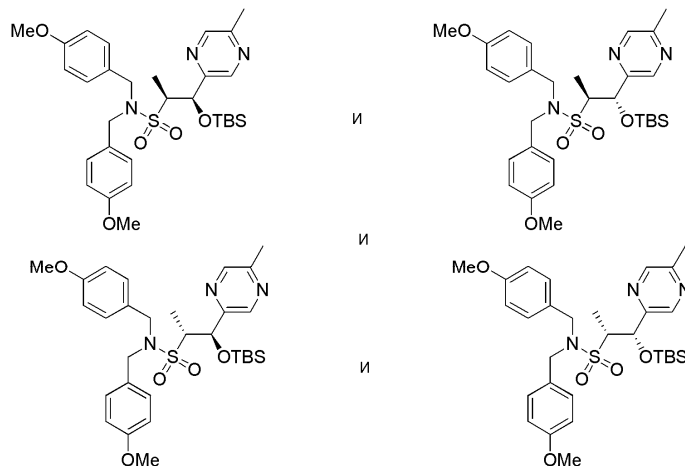
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 565.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,55 (dd, $J=8,5$, 8,5 Гц, 1H), 6,85 (dd, $J=8,5$, 4,0 Гц, 2H), 5,07 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,25 (d, $J=7,0$, 3H), 1,15 (dd, $J=6,9$, 6,9 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 554,2 ($M+H$)⁺.

Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralpak OX-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 60:40 (CO_2 :EtOH).

Пример 567.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

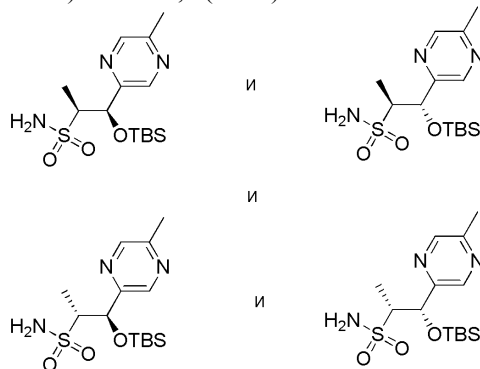


567.1

(1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 567.1.

В перемешиваемый раствор 1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида 564.1 (2,0 г, 4,24 ммоль) в ДХМ (21,2 мл) при 0°C добавляли трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (1,07 мл, 4,67 ммоль), затем ТЭА (0,65 мл, 4,67 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до КТ на 1 ч. Затем концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали на силикагеле, элюируя 0-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением целевого соединения 567.1.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 586,2 ($M+H$)⁺.

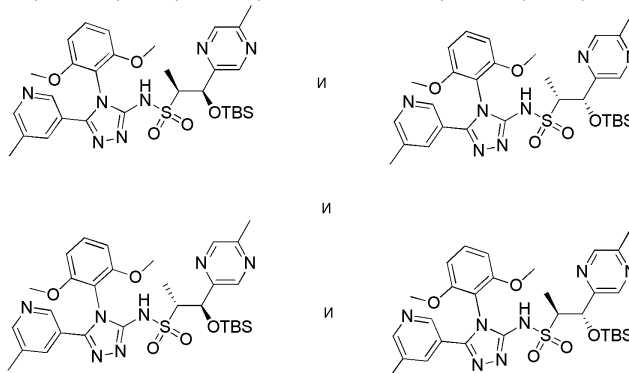


567.2

(1S,2R)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 567.2.

В 500 мл круглодонную колбу помещали 1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (5,24 г, 8,94 ммоль), анизол (4,0 мл, 36,6 ммоль) и ДХМ (20 мл). Добавляли ТФУ (21 мл, 273 ммоль) и перемешивали смесь при КТ до завершения взаимодействия. Затем в смесь добавляли толуол (10 мл) и концентрировали смесь до ~20 мл и разделяли в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Затем сушили органическую фазу путем пропускания через картридж для экстракции Chem Elute, элюируя EtOAc (2×20 мл). Концентрировали органический раствор с получением бледно-желтого маслянистого вещества. Желтое маслянистое вещество очищали на системе Biotage (SNAP 100, Ultra, элюент: (3:1 EtOAc/EtOH) в гексанах, 0-60%). Повторно очищали смешанные фракции (SNAP50, HP, элюент: EtOAc/гексаны, 20-80%). Объединяли соответствующие фракции и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества (2,82 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,63 (d, J=1,17 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 5,52 (d, J=2,78 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,50 (dq, J=2,92, 6,97 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,87 Гц, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

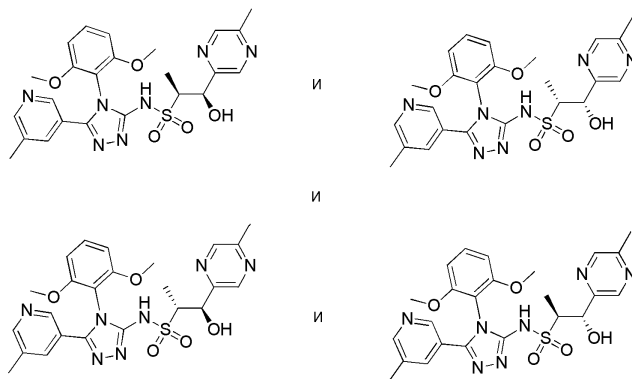


567.3

(1R,2R)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 567.3.

Получали согласно способу, описанному в примере С. Соединения согласно примерам 567.2 и 2.0 смешивали в дегазированном 1,4-диоксане и грели в закрытой пробирке при 80°C в течение ночи. Затем разделяли реакционную смесь в смеси вода/EtOAc и концентрировали органический слой в вакууме. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта 567.3.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 640,2 ($M+H$)⁺.

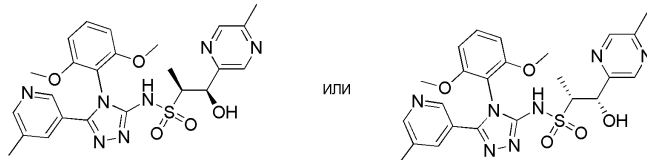


567.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 567.0.

При 23°C в раствор 567.3 (0,315 г, 0,49 ммоль) в ТГФ (4,92 мл) добавляли раствор фторида тетрабутиламмония (1,0 М в ТГФ, 1,48 мл, 1,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 23°C. Затем концентрировали реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 50×250 мм, 10 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 30 мин, расход 100 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 568.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



568.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralpak ОХ-Н (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 60:40 (CO₂:EtOH), расход: 70 мл/мин, 220 нм, 42,8 мг/проба.

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 568.0.

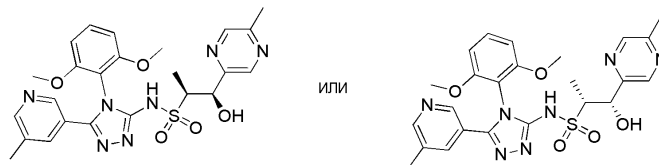
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 2H), 5,43 (шир.s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,64-3,70 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 526,1 (M+H)⁺.

Способ СФХ: колонка: Chiralpak ОХ-Н (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 60:40 (CO₂:EtOH), расход: 70 мл/мин, 220 нм, 42,8 мг/проба.

Пример 569.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



569.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 569.0.

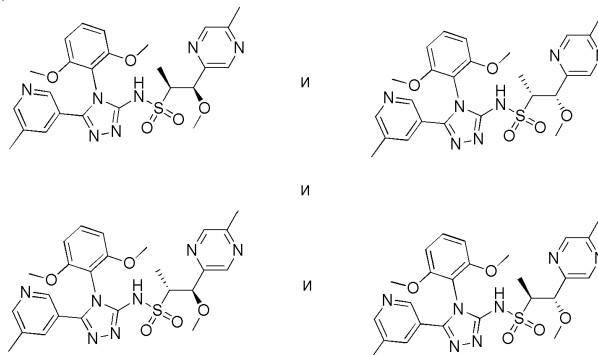
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 568.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (dd, $J=8,5$, 8,5 Гц, 1H), 6,85 (dd, $J=7,6$, 7,6 Гц, 2H), 5,43 (шир.s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 526,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Способ СФХ: колонка: Chiralpak OX-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 60:40 (CO_2 :EtOH), расход: 70 мл/мин, 220 нм, 42,8 мг/проба.

Пример 570.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



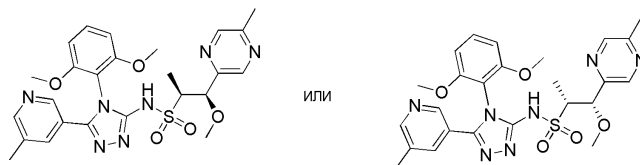
570.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 570.0.

При 80°C в раствор (1R,2R)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (получали согласно способам, применяемым для получения 564.3 (в общем случае при помощи способа согласно примеру С с применением соответствующего альдегида и 12.0 (0,230 г, 0,934 ммоль), карбоната цезия (0,764 г, 2,34 ммоль) и N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,267 г, 1,88 ммоль) в 1,4-диоксане (1,88 мл) добавляли йодид меди(I) (0,089 г, 0,469 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем разделяли реакционную смесь в смеси EtOAc/вода, органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые

фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 571.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



571.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Очистка: препаративная СФХ: ОХ (5 мкм, 21 мм × 2 см, S/N=2121), 50% органического модификатора: 50% диоксида углерода. Органический модификатор: EtOH без аммиака. F=60 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=200 бар (20 МПа), 234 нм. Образец (~490 мг) полностью растворяли в 17 мл MeOH (7 мл)/ДХМ (10 мл)), ~30 мг/мл, проба 1,2 мл.

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 571.0.

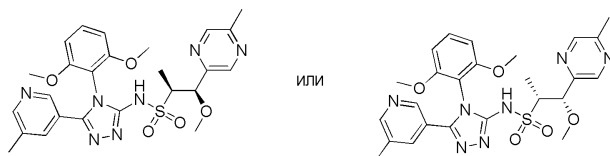
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (d, J=1,4 Гц, 2H), 8,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,99 (d, J=3,1 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 540,2 (M+H)⁺.

Препаративная СФХ: ОХ (5 мкм, 21 мм × 25 см, S/N=2121), 50% органического модификатора: 50% диоксида углерода, органический модификатор: EtOH без аммиака.

Пример 572.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



572.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 572.0.

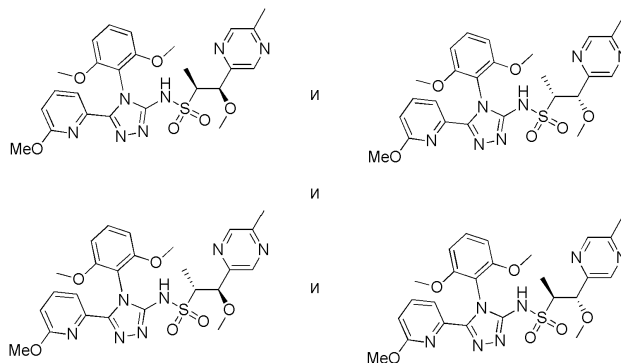
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 571.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,98 (d, J=3,1 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 540,2 (M+H)⁺.

Препаративная СФХ: ОХ (5 мкм, 21 мм × 25 см, S/N=2121), 50% органического модификатора: 50% диоксида углерода, органический модификатор: EtOH без аммиака.

Пример 573.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

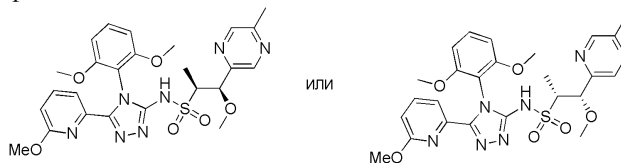


573.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 573.0.

Указанное соединение получали согласно способу, описанному в примере А, с применением 1.0, а также общим способом с использованием 564.3 и 6-метоксипиколиногидразида. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 574.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



574.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Очистка: препаративная СФХ: ОХ (5 мкм, 21 мм × 25 см, S/N=2121), 50% органического модификатора: 50% диоксида углерода. Органический модификатор: EtOH без аммиака. F=60 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=200 бар (20 МПа), 220 нм. Образец (~260 мг) полностью растворяли в 8 мл MeOH/ДХМ (1/1, об./об.), ~32 мг/мл, проба 1,0 мл.

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 574.0.

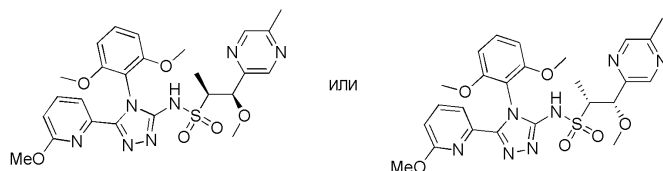
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,43 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=7,4, 0,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,77-6,82 (m, 3H), 4,95 (d, J=3,3 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,45-3,51 (m,

1H), 3,30 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,1 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 556,3 (M+H)⁺. ОХ (5 мкм, 21 мм × 25 см, S/N=2121), 50% органического модификатора: 50% диоксида углерода. Органический модификатор: EtOH без аммиака.

Пример 575.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



575.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 575.0.

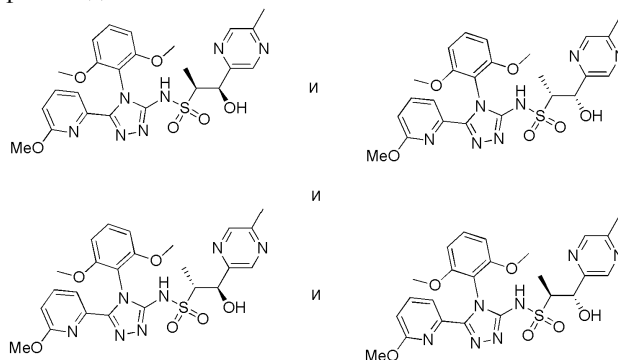
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 574.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (d, $J=1$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,2, 7,4$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=7,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=8,5, 8,5$ Гц, 1H), 6,77-6,82 (m, 3H), 4,95 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,19 (d, $J=6,1$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 556,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

ОХ (5 мкм, 21 мм $\times$ 25 см, $\text{S/N}=2121$), 50% органического модификатора: 50% диоксида углерода. Органический модификатор: EtOH без аммиака.

Пример 576.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.

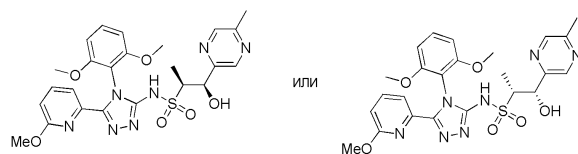


576.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 576.0.

Титульное соединение получали согласно примеру А с применением 1.0, а также общим способом с использованием 564.3 и 6-метоксипиколиногидразида. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30 $\times$ 250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 577.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



577.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ.

Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralpak AS-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 75:25 (CO₂:MeOH), расход: 70 мл/мин, 220 нм, 32,2 мг/проба.

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 577.0.

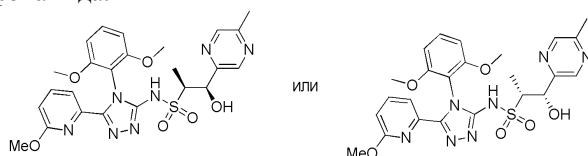
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,75 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,77-6,84 (m, 3H), 5,40 (шир.s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,19 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 542,2 (M+H)⁺.

СФХ: колонка: Chiralpak AS-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 75:25 (CO₂:MeOH).

Пример 578.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



578.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 578.0.

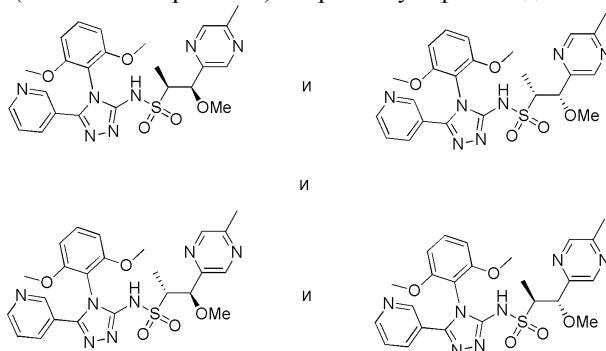
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 577.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,76 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 6,77-6,84 (m, 3H), 5,40 (шир.s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,18 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 542,2 (M+H)⁺.

СФХ: колонка: Chiralpak AS-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 75:25 (CO₂:MeOH).

Пример 579.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.

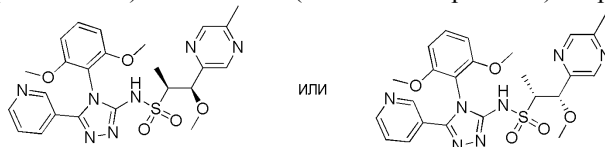


579.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 579.0.

Титульное соединение получали согласно примеру А с применением 1.0, а также общим способом, в которых использовали 564.3 и гидразид никотиновой кислоты. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мл). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 580.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



580.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Препаративная СФХ, 21×250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Подвижная фаза представляла собой 27 мл/мин MeOH (чистый)+33 г/мин CO₂, 45% соразтворителя, общий расход 60 г/мин (противодавление 206 бар (20,6 МПа)). Проводили детектирование в УФ-области при 272 нм. Образец (344 мг) растворяли в 30 мл MeOH (11,5 мг/мл), вводили пробу 1,8 мл (т.е. 20,7 мг/проба). Цикл = 7 мин, время анализа = 11 мин.

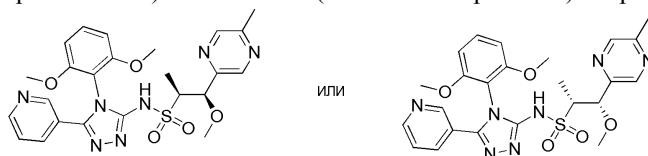
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 580.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (шир., 2H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=6,3, 6,3 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,99 (d, J=3,1 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,6 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 526,2 (M+H)⁺. Препаративная СФХ, 21×250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Подвижная фаза представляла собой 27 мл/мин MeOH (чистый)+33 г/мин CO₂, 45% соразтворителя, общий расход 60 г/мин (противодавление 206 бар (20,6 МПа)).

Пример 581.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



581.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 581.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 580.0.

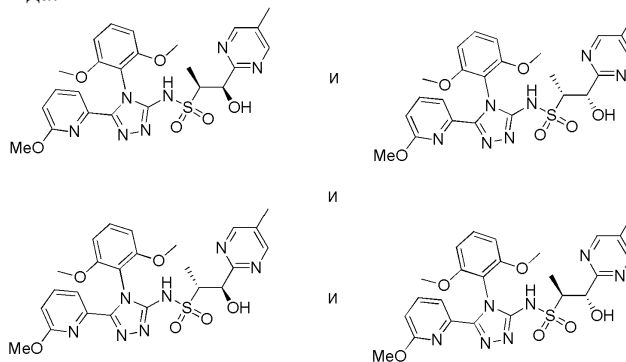
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (шир.s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,99 (d, J=2,9 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,24 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 526,1 (M+H)⁺.

Препаративная СФХ, 21×250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Подвижная фаза представляла собой 27 мл/мин MeOH (чистый)+33 г/мин CO₂, 45% соразтворителя, общий расход 60 г/мин (противодавление 206 бар (20,6 МПа)).

Пример 582.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-

диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

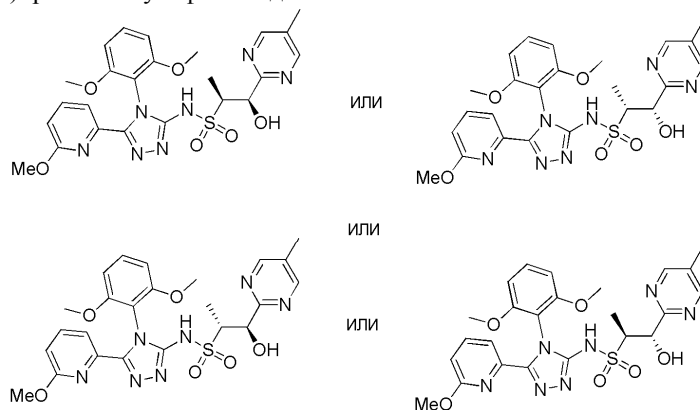


582.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 582.0.

Титульное соединение получали согласно примеру А с применением 1.0, 11.0 и 6-метоксипиколиногидразида. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 30×250 мм, 10 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 583.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



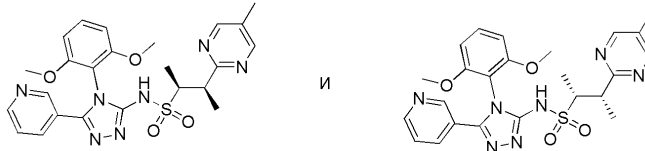
583.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 583.0. Смесь соединений, полученную в примере 582.0, разделяли в условиях хирального разделения с получением соединения согласно примеру 583.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,67 (s, 2H), 7,75 (dd, $J=7,9$, 7,9 Гц, 1H), 7,65 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=8,5$, 8,5 Гц, 1H), 6,77-6,79 (m, 3H), 5,44 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,76 (скрытый m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,21 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 542,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 584.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.

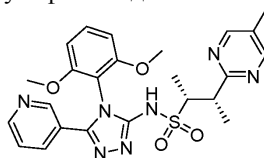


584.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 584.0.

Титульное соединение получали согласно примеру А с применением 1.0, рацемата 10.0 и гидразида никотиновой кислоты. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ ACN , содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 585.0. Получение (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



585.0

Конечное хиральное разделение проводили путем СФХ. Хиральное разделение 344 мг продуктов проводили на системе препаративной СФХ АТО DAS Berger MG2 "Robogram", 21×250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Подвижная фаза представляла собой 27 мл/мин MeOH (чистый)+33 г/мин CO_2 , 45% соразвителя, общий расход 60 г/мин (противодавление 206 бар (20,6 МПа)). Проводили детектирование в УФ-области при 272 нм. Образец (344 мг) растворяли в 30 мл MeOH (11,5 мг/мл), объем пробы 1,8 мл (т.е. 20,7 мг/проба). Цикл = 7 мин, время анализа = 11 мин.

(2R,3S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 585.0.

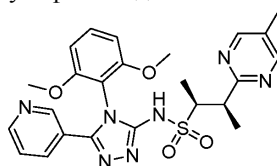
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,4 (шир.s, 1H), 8,63 (шир.s, 2H), 8,56 (s, 2H), 7,78 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=8,5$, 8,5 Гц, 1H), 7,28 (скрытый m, 1H), 6,6 (ddd, $J=7,8$, 7,8 Гц, 2H), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,74-3,81 (скрытый m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,37 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Препаративная СФХ, 21×250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Подвижная фаза представляла собой 27 мл/мин MeOH (чистый)+33 г/мин CO_2 , 45% соразвителя, общий расход 60 г/мин (противодавление 206 бар (20,6 МПа)).

Пример 586.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



586.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 586.0.

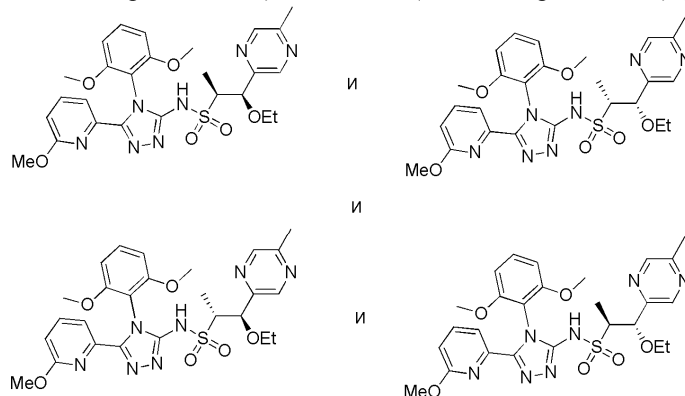
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 585.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,38 (шир.с, 1H), 8,63 (шир.с, 2H), 8,54 (с, 2H), 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 7,28 (скрытый m, 1H), 6,6 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 2H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,39 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,36 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 510 (M+H)⁺.

Препаративная СФХ, 21×250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Подвижная фаза представляла собой 27 мл/мин MeOH (чистый)+33 г/мин CO₂, 45% соразтворителя, общий расход 60 г/мин (противодавление 206 бар (20,6 МПа)); пик 2.

Пример 587.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

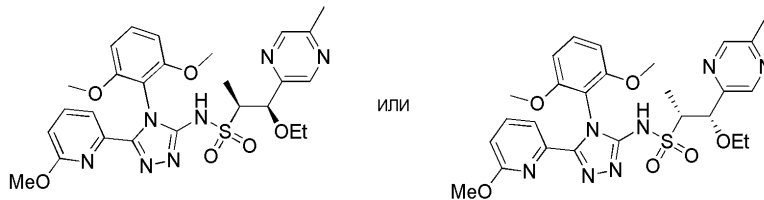


587.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 587.0.

Титульное соединение получали согласно примеру А с применением 1.0, 564.3 и 6-метоксипиколиногидразида. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10 95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 588.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



588.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Способ препаративной СФХ: колонка: OZ-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 65:35 (CO₂:MeOH); расход: 70 мл/мин; 220 нм; давление на входе 200-206 бар (20,0-20,6 МПа).

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 588.0.

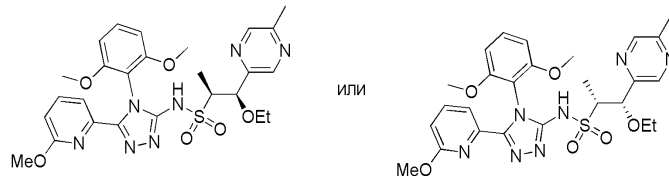
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,31 (dd, $J=8,4$, 8,4 Гц, 1H), 6,7 (dd, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 6,6 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 5,1 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,46-3,56 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,27 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,14 (dd, $J=6,8$, 6,8 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 569,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Способ препаративной СФХ: колонка: OZ-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 65:35 (CO_2 :MeOH); расход: 70 мл/мин.

Пример 589.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



589.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 589.0.

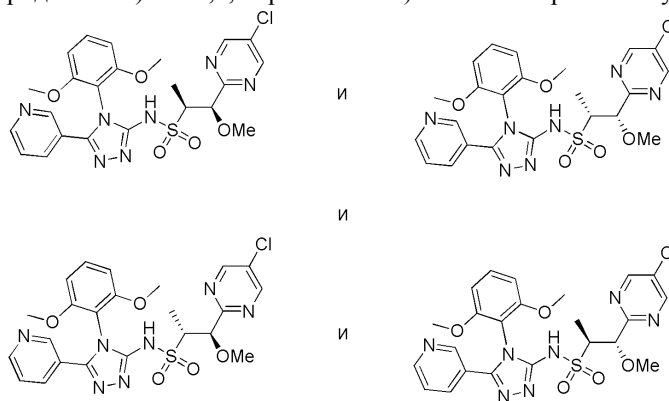
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 588.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,07 (шир.s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,32 (dd, $J=8,4$, 8,4 Гц, 1H), 6,7 (dd, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1H), 6,6 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,1 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,47-3,59 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,28 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,14 (dd, $J=7,0$, 7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 569,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Способ препаративной СФХ: колонка: OZ-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 65:35 (CO_2 :MeOH); расход: 70 мл/мин.

Пример 590.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.

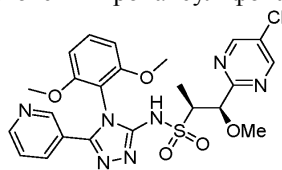


590.0

(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 590.0.

Титульное соединение получали согласно примеру А с применением 1.0, рацемата 14.3 (получали при помощи способа, описанного в примере С) и гидразида никотиновой кислоты. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 30×250 мм, 10 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 591.0. Получение (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



591.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ.

Препаративная СФХ, 2 стадии:

стадия 1: колонка: CC4-NT, подвижная фаза: 60:40 (CO₂:MeOH);

стадия 2: колонка: AS; подвижная фаза: 85:15 (CO₂:MeOH).

(1R,2S)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 591.0.

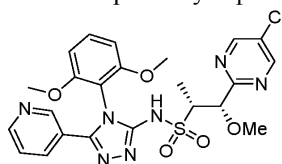
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым (стадия 1) при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,19 (шир.с, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,64 (шир.с, 2H), 7,79 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 7,32 (шир.с, 1H), 6,61 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,97 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,72 (шир.с, 3H), 3,71 (скрытый m, 1H), 3,34 (с, 3H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 545,8 (M+H)⁺.

СФХ: способ 1: колонка: CC4-NT, подвижная фаза: 60:40 (CO₂:MeOH); способ 2: колонка: AS; подвижная фаза: 85:15 (CO₂:MeOH).

Пример 592.0. Получение (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



592.0

(1S,2R)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 592.0.

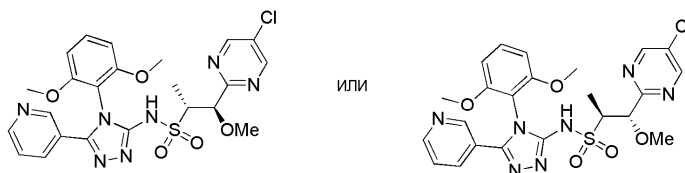
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым (стадия 2) при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 591.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (с, 2H), 8,62 (шир.с, 2H), 7,76 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,29 (скрытый m, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,97 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,71 (скрытый m, 1H), 3,34 (с, 3H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 545,9 (M+H)⁺.

СФХ: способ 1: колонка: CC4-NT, подвижная фаза: 60:40 (CO₂:MeOH); способ 2: колонка: AS; подвижная фаза: 85:15 (CO₂:MeOH).

Пример 593.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



593.0

(1S,2S)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 593.0.

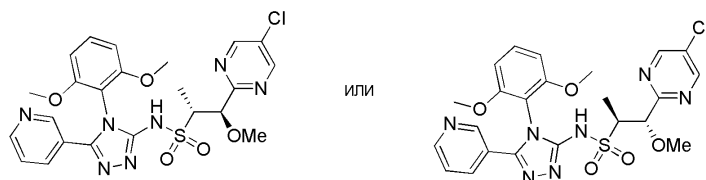
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым (стадия 2) при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 591.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,43 (шир.с, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,63 (шир.с, 2H), 7,78 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,30 (шир.с, 1H), 6,63 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,77 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,77 (скрытый m, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 1,25 (d, J=7,1 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 545,9 ($M+H$)⁺.

СФХ: способ 1: колонка: СС4-NT, подвижная фаза: 60:40 (CO₂:MeOH); способ 2: колонка: AS; подвижная фаза: 85:15 (CO₂:MeOH).

Пример 594.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



594.0

(1S,2S)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 594.0.

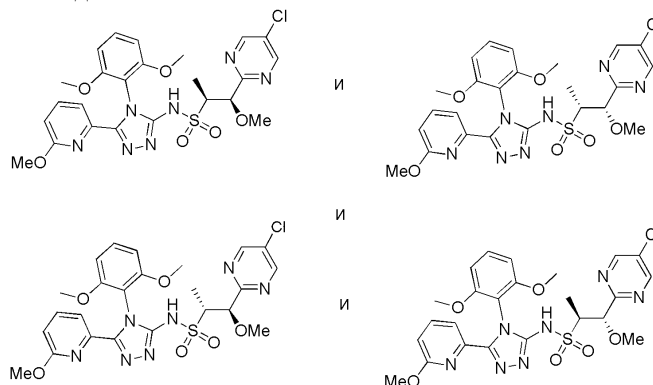
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый третьим (стадия 1) при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 591.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,75 (s, 2H), 8,70 (шир.s, 2H), 8,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (шир.s, 1H), 7,45 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 6,64-6,68 (m, 2H), 4,75 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (скрытый m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,27 (d, J=7,1 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 545,8 ($M+H$)⁺.

Очистка СФХ, 2 стадии: стадия 1: 40% MeOH; СС4-NT; стадия 2: AS; 15% IPA.

Пример 595.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



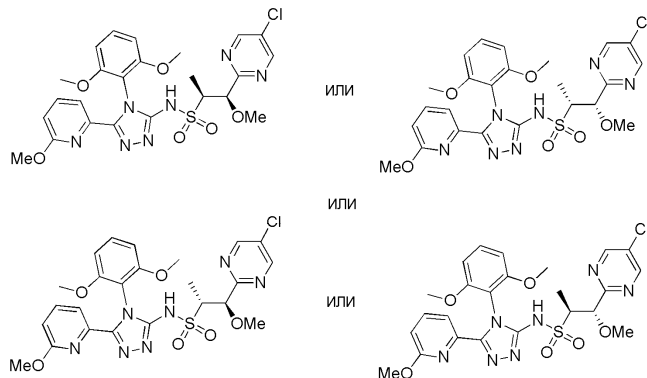
595.0

(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 595.0.

Титульное соединение получали согласно примеру А с применением 1.0, рацемата 14.3 (получали при помощи способа согласно примеру С) и 6-метоксипиколиногидразида в качестве целевого продукта. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 30×250 мм, 10 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 596.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-

метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



596.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Условия препаративного разделения смеси 595.0 (107 мг): проводили на Thar 200, 250×30 мм колонка СС4, 88 г/мин CO₂, и 42 г/мин MeOH (чистый), 35% соразворителя, 130 г/мин. Температура = 39°C, давление = 100 бар (10 МПа), длина волны = 297 нм. 107 мг образца растворяли в 12 мл MeOH:ДХМ (2/1, об./об.), с=8,9 мг/мл. Вводили 0,7 мл раствора, 6,2 мг/проба. Цикл = 11 мин, время анализа = 25 мин.

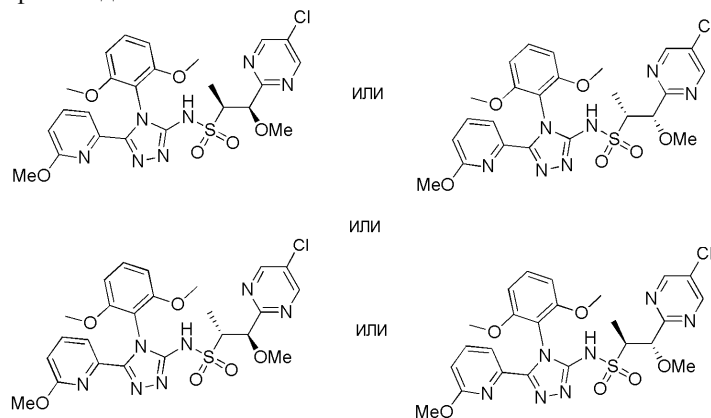
(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 596.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (s, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,32 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 6,7 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 6,6 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,97 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,72 (скрытый m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,38 (d, J=7,1 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 576,0 (M+H)⁺. СФХ: 250×30 мм колонка СС4, 88 г/мин CO₂, и 42 г/мин MeOH (чистый), 35% соразворителя, 130 г/мин. Температура = 39°C, давление = 100 бар (10 МПа), длина волны = 297 нм.

Пример 597.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



597.0

(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 597.0.

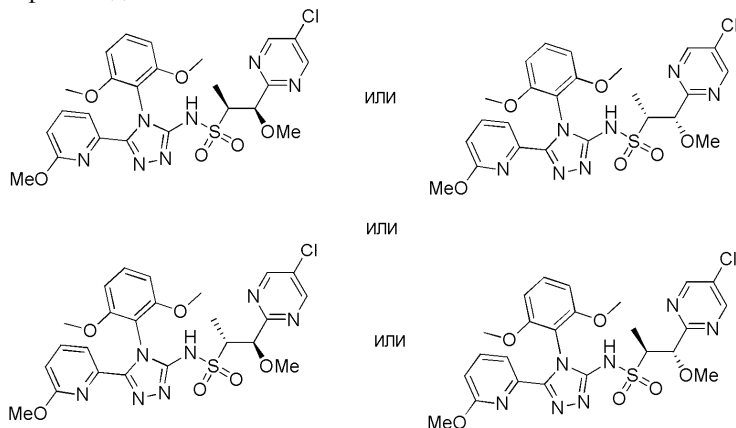
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 596.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,72 (s, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,31 (dd, $J=8,6$, 8,6 Гц, 1H), 6,7 (dd, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1H), 6,6 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,97 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,73 (скрытый m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,39 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 575,8 (M+H) $^+$.

СФХ: 250×30 мм колонка CC_4 , 88 г/мин CO_2 , 42 г/мин MeOH (чистый), 35% соразворителя, 130 г/мин. Температура = 39°C, давление = 100 бар (10 МПа), длина волны = 297 нм.

Пример 598.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



598.0

(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 598.0.

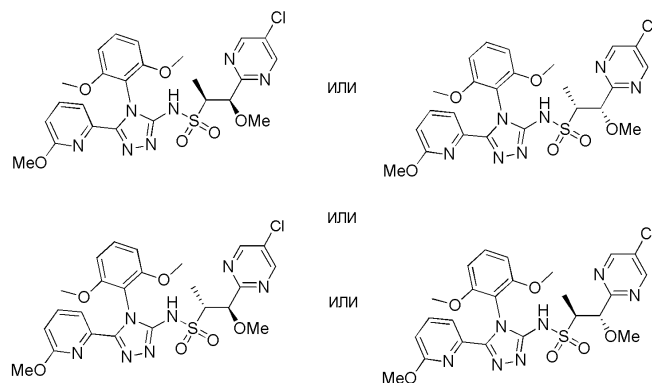
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый третьим при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 596.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,75 (s, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,32 (dd, $J=8,4$, 8,4 Гц, 1H), 6,70 (dd, $J=7,6$, 1,2 Гц, 1H), 6,59-6,62 (m, 2H), 4,78 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,79 (скрытый m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,25 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 575,9 (M+H) $^+$.

Условия препаративного разделения 250×30 мм колонка CC_4 , 88 г/мин CO_2 и 42 г/мин MeOH (чистый), 35% соразворителя, 130 г/мин. Температура = 39°C, давление = 100 бар (10 МПа), длина волны = 297 нм.

Пример 599.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.

**599.0**

(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 599.0.

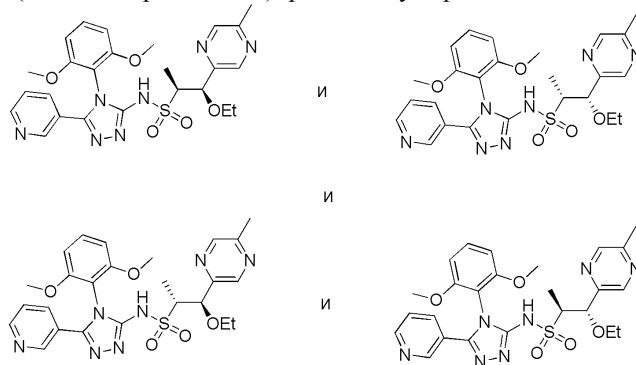
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый четвертым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 596.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,75 (s, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,32 (dd, $J=8,6$, 8,6 Гц, 1H), 6,7 (dd, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 6,59-6,62 (m, 2H), 4,78 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,76 (скрытый m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,25 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 575,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Условия препаративного разделения 250×30 мм колонка CC_4 , 88 г/мин CO_2 , и 42 г/мин MeOH (чистый), 35% сорастворителя, 130 г/мин. Температура = 39°C, давление = 100 бар (10 МПа), длина волны = 297 нм.

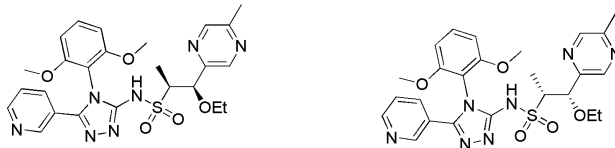
Пример 600.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

**600.0**

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 600.0.

Титульное соединение получали согласно примеру А с применением 1.0, 564.3 и гидразида никотиновой кислоты. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 601.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



601.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralcel OX-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 60:40 (CO₂:MeOH); расход: 70 мл/мин; 220 нм; давление на выходе = 200 бар (20 МПа).

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 601.0.

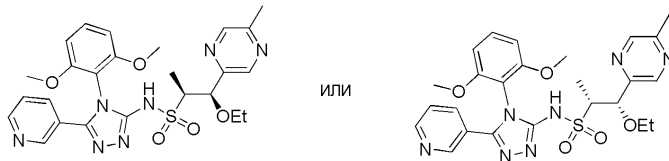
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,19 (шир.s, 1H), 8,62 (шир.s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,75 (ddd, J=8,1, 1,2, 1,2 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,28 (скрытый m, 1H), 6,6 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,13 (d, J=3,2 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,47-3,59 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,27 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,14 (dd, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 540,0 (M+H)⁺.

Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralcel OX-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 60:40 (CO₂:MeOH); расход: 70 мл/мин; пик 1.

Пример 602.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



602.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 602.0.

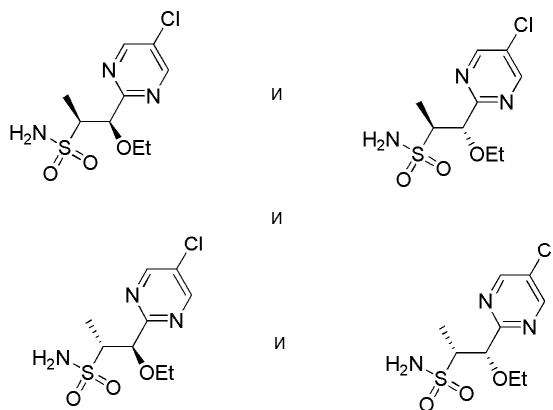
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 601.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,22 (шир.s, 1H), 8,62 (шир.s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,75 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 7,28 (скрытый dd, J=5,9, 5,9 Гц, 1H), 6,6 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,13 (d, J=3,2 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,47-3,59 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (dd, J=7,0, 7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 540,0 (M+H)⁺.

Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralcel OX-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 60:40 (CO₂:MeOH); расход: 70 мл/мин.

Пример 603.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида.

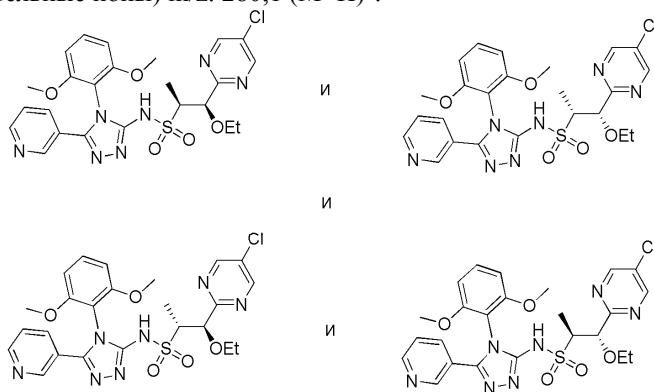


603.1

(1S,2R)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, пример 603.1.

При -78°C раствор 1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида (получали согласно примеру С с применением соответствующего альдегида и 12.0 (2,41 г, 4,90 ммоль)) в 2-метилтетрагидрофуране (75 мл) добавляли KHMDS (1,0 М, 5,39 мл, 5,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при -78°C и затем добавляли этил-трифторметансульфонат (0,635 мл, 4,90 ммоль). После 45-минутного перемешивания анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl при -78°C и нагревали реакцию смесь до КТ. Затем разделяли реакцию смесь в EtOAc и воде, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали на оксиде кремния, элюируя с градиентом (0-100%) смесями гексаны/EtOAc. Объединяли целевые фракции и концентрировали в вакууме. Затем растворяли остаток в анизоле (2 мл) и ДХМ (10 мл) и обрабатывали ТФУ (10 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи концентрировали реакцию смесь досуха. Остаток очищали на оксиде кремния, элюируя со ступенчатым градиентом (0-20%) смесями MeOH в ДХМ. Затем объединяли целевые фракции и концентрировали в вакууме.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 280,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



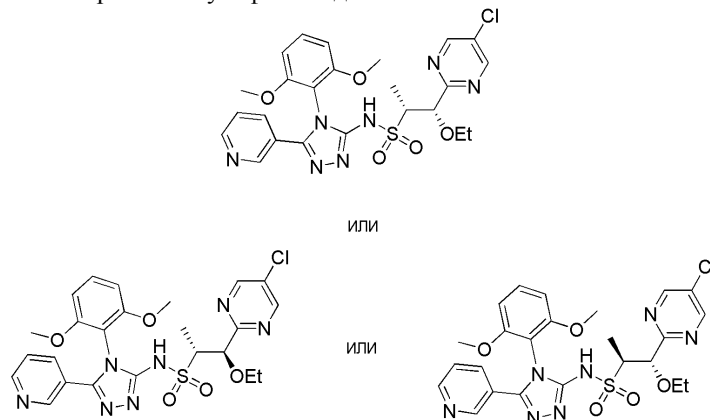
603.0

(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, пример 603.0.

Согласно примеру А с применением 1.0, 603.1 и гидразида никотиновой кислоты получали целевой продукт. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 604.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-

1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида.



604.0

Проводили конечное хиральное разделение путем СФХ. Способ очистки СФХ, 3 стадии:

стадия 1: AS (10 мкм); 85% CO₂/15% MeOH; 70 мл/мин; 220 нм;

стадия 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO₂; 70 мл/мин; 220 нм;

стадия 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO₂; 70 мл/мин; 220 нм.

(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, пример 604.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым (стадия 1) при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,17 (шир.s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,62 (скрытый dd, J=5,8, 1,9 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,73 (ddd, J=8,1, 1,9, 1,9 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,26-7,28 (скрытый m, 1H), 6,60 (dd, J=8,8, 8,8 Гц, 2H), 5,0 (d, J=5,9 Гц, 1H), 3,78 (скрытый m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,45-3,56 (m, 2H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (dd, J=7,0, 7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 560,9 (M+H)⁺.

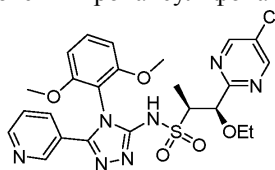
Способ очистки СФХ, 3 стадии:

стадия 1: AS (10 мкм); 85% CO₂/15% MeOH; 70 мл/мин; 220 нм;

стадия 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO₂; 70 мл/мин; 220 нм;

стадия 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO₂; 70 мл/мин; 220 нм.

Пример 605.0. Получение (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамида.



605.0

(1R,2S)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид, пример 605.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым (стадия 3) при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 604.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,16 (шир.s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,62 (шир.s, 2H), 7,75 (ddd, J=8,1, 1,8, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 7,28 (скрытый m, 1H), 6,61 (dd, J=8,7, 8,7 Гц, 2H), 5,0 (d, J=5,9 Гц, 1H), 3,78 (скрытый m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,46-3,51 (m, 2H), 1,44 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,14 (dd, J=7,0, 7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 560,9 (M+H)⁺.

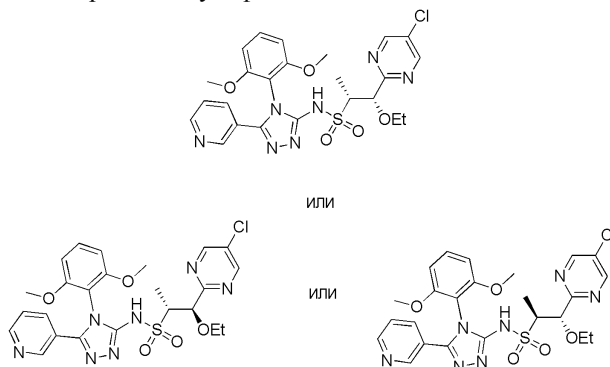
Способ очистки СФХ, 3 стадии:

стадия 1: AS (10 мкм); 85% CO₂/15% MeOH; 70 мл/мин; 220 нм;

стадия 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO₂; 70 мл/мин; 220 нм;

стадия 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO₂; 70 мл/мин; 220 нм.

Пример 606.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида.



606.0

(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, пример 606.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым (стадия 2) при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 604.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,78 (шир.с, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,62 (шир.с, 2H), 7,73 (ddd, J=7,9, 1,8, 1,8 Гц, 1H), 7,3 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,28 (скрытый m, 1H), 6,63 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,58 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,84 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 7,38 (скрытый m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,09 (dd, J=7,0, 7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 560,9 (M+H)⁺.

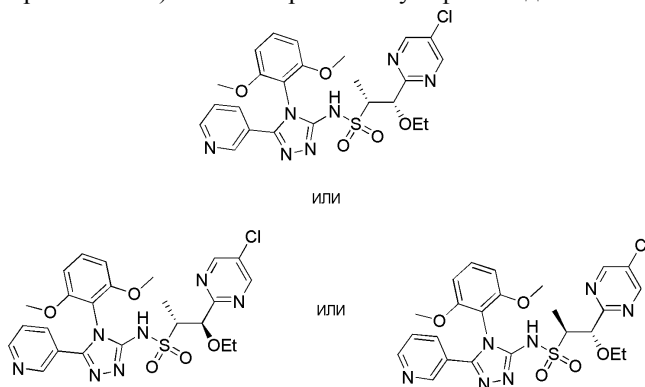
Способ очистки СФХ, 3 стадии:

стадия 1: AS (10 мкм); 85% CO₂/15% MeOH; 70 мл/мин; 220 нм;

стадия 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO₂; 70 мл/мин; 220 нм;

стадия 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO₂; 70 мл/мин; 220 нм.

Пример 607.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида.



607.0

(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, пример 607.0.

Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым (стадия 2) при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 604.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,78 (шир.с, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,62 (шир.с, 2H), 7,74 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 7,28 (скрытый m, 1H), 6,63 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,58 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,84 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (скрытый m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 1,38 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,09 (dd, J=7,0, 7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 560,9 (M+H)⁺.

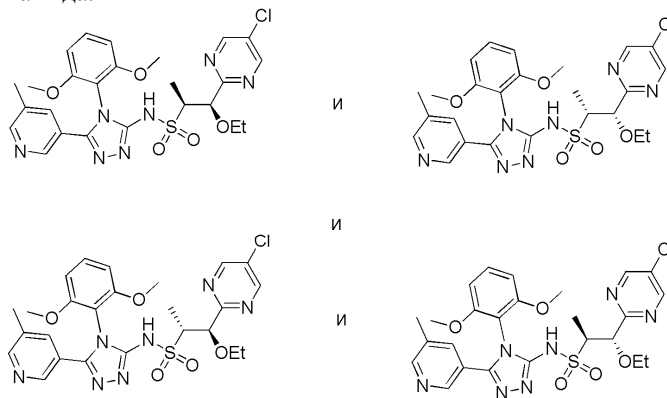
Способ очистки СФХ, 3 стадии:

стадия 1: AS (10 мкм); 85% CO₂/15% MeOH; 70 мл/мин; 220 нм;

стадия 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO₂; 70 мл/мин; 220 нм;

стадия 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO₂; 70 мл/мин; 220 нм.

Пример 608.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, и (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, и (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида.

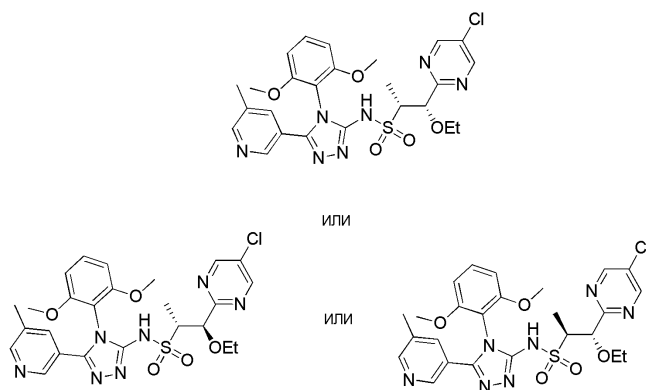


608.0

(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, пример 608.0.

Согласно примеру В с применением 2.0 и 603.1 получали целевой продукт. Остаток очищали на силикагеле, элюируя смесями 0-20% ДХМ/MeOH. Вещество дополнительно очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 609.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида.



609.0

Конечное хиральное разделение проводили путем СФХ.

Очистка СФХ, 3 стадии:

стадия 1: способ препаративной СФХ на ахиральной колонке: колонка: пиридин (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 89:11 (А:В), А: жидкий CO₂, В: MeOH, расход: 70 мл/мин, темп. печи/колонки: 40°C, давление на выходе: 100 бар (10 МПа);

стадия 2: препаративная СФХ на хиральной колонке, колонка: Chiralpak AD-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 76:24 (А:В), А: жидкий CO₂, В: EtOH, расход: 70 мл/мин, температура печи/колонки: 40°C, давление на выходе: 100 бар (10 МПа);

стадия 3: препаративная СФХ на хиральной колонке, колонка: Chiralcel OX-H (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 65:35 (А:В), А: жидкий CO₂, В: MeOH, расход: 70 мл/мин, температура печи/колонки: 40°C, давление на выходе: 100 бар (10 МПа).

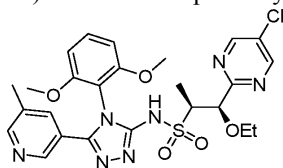
(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, пример 609.0.

Титульное соединение очищали путем СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,20 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,44 (шир.s, 1H), 8,32 (шир.s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 2H), 4,99 (d, J=5,9 Гц, 1H), 3,77 (скрытый m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,45-3,56 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,14 (dd, J=7,0, 7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 574,1 (M+H)⁺.

Пример 610.0. Получение (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамида.



610.0

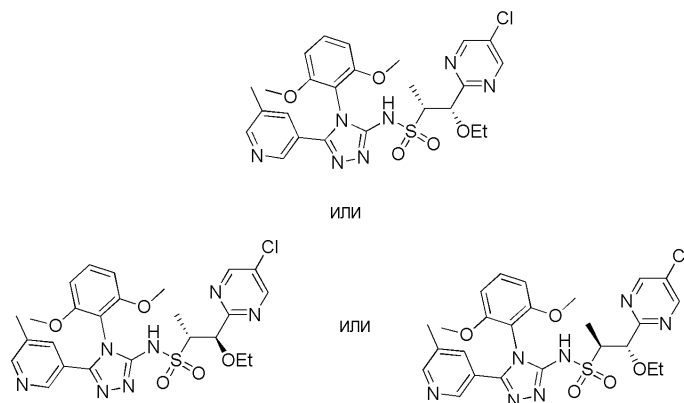
(1R,2S)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид, пример 610.0.

Титульное соединение очищали путем СФХ в условиях, описанных в примере 609.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,19 (шир.s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 2H), 4,99 (d, J=5,9 Гц, 1H), 3,77 (скрытый m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,45-3,556 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (dd, J=7,0, 7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 574,1 (M+H)⁺.

Пример 611.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида.

**611.0**

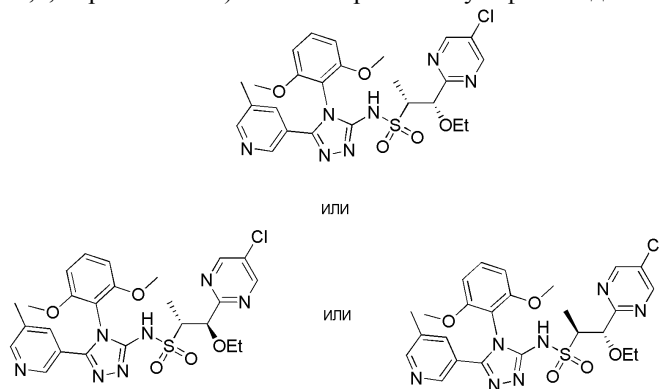
(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, пример 611.0.

Титульное соединение очищали путем СФХ в условиях, описанных в примере 609.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 11,78 (шир.s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,44 (шир.s, 1H), 8,33 (шир.s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (dd, $J=8,0$, 8,0 Гц, 1H), 6,63 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,84 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (скрытый m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (скрытый m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,37 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,09 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 574,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 612.0. Получение (1S,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамида.

**612.0**

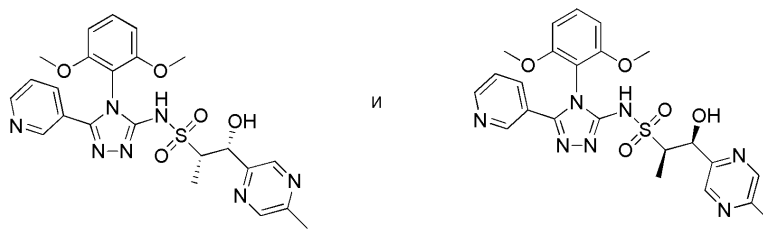
(1S,2S)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксипропан-2-сульфонамид, пример 612.0.

Титульное соединение очищали путем СФХ в условиях, описанных в примере 609.0.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 11,82 (шир.s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,44 (шир.s, 1H), 8,33 (шир.s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (dd, $J=8,1$, 8,1 Гц, 1H), 6,62 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,83 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (скрытый m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (скрытый m, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,36 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,09 (dd, $J=7,0$, 7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 574,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

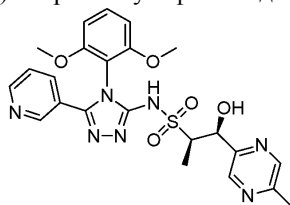
Пример 613.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпирозин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпирозин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

**613.0**

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 613.0.

Согласно примеру А с применением 1.0, 567.2 (использовали основные син-диастереомеры) и гидролиза никотиновой кислоты получали целевой TBS-защищенный продукт. Удаление защитной группы TBS проводили следующим образом. При 23°C в раствор соответствующего TBS-защищенного спирта (1 экв.) в ТГФ (0,5М) добавляли TBAF (3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 23°C. Затем концентрировали вещество и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agilent SB-C8, 30×250 мм, 5 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

Пример 614.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.

**614.0**

Конечное хиральное разделение проводили путем СФХ. Способ СФХ: 25% MeOH, AD-H (250×20 мм, внутр. диам.), 70 мл/мин, 179 бар (17,9 МПа), 270 нм.

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 614.0.

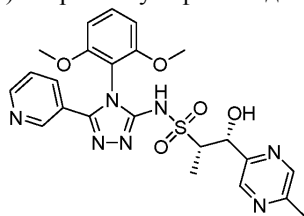
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым при проведении СФХ в условиях, описанных выше.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,13 (шир.s, 1H), 8,72 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 6,75 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (скрытый m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,15 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 512,2 (M+H)⁺.

Способ СФХ: 25% MeOH, AD-H (250×20 мм внутр. диам.), 70 мл/мин, 179 бар (17,9 МПа), 270 нм.

Пример 615.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.

**615.0**

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, пример 615.0.

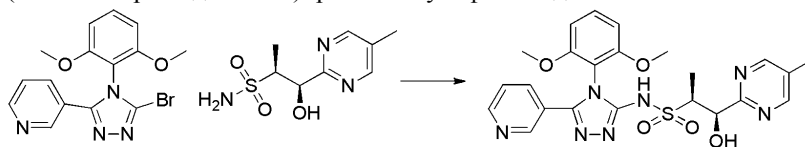
Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым при проведении СФХ в условиях, описанных в примере 614.0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,14 (шир.s, 1H), 8,75 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,72-8,74 (m, 1H), 8,70 (шир.s, 1H), 8,52 (шир.s, 1H), 8,08 (dd, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=6,7, 6,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,3, 1H), 6,67 (dd, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (скрытый m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 512,2 (M+H)⁺.

Способ СФХ: 25% MeOH, AD-H (250×20 мм внутр. диам.), 70 мл/мин, 179 бар (17,9 МПа), 270 нм.

Пример 616.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



2.1

616.0

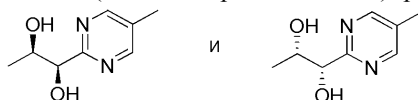
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 616.0.

В пробирку, содержащую (1R,2S)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (0,188 г, 0,81 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин (0,352 г, 0,98 ммоль), йодид меди(I) (0,076 г, 0,40 ммоль), карбонат цезия (0,620 г, 1,90 ммоль) и транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (0,244 мл, 1,55 ммоль), добавляли дегазированный безводный 1,4-диоксан (1,63 мл). Через реакционный раствор продували аргон. Через 15 мин грели темно-синий гетерогенный раствор на предварительно нагретой плитке-мешалке при 80°C. Через 17 ч анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Затем охлаждали реакционную смесь до КТ и в смесь осторожно добавляли водный раствор тиосульфата натрия. После трехкратной экстракции ДХМ объединяли органические слои и затем сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 30×250 мм, 10 мкм, градиент 10-95% смесей вода/ACN, содержащих 0,1% ТФУ, в течение 25 мин, расход 50 мл/мин). Объединяли целевые фракции и лиофилизировали с получением чистого продукта.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,66 (dd, J=5,0, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (dd, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,95 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,42 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 6,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,84-3,89 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 511,9 (M+H)⁺.

Пример 617.0. Получение (1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

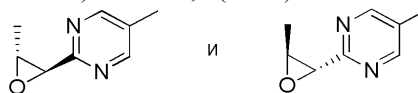


617.1

(1R,2R)-1-(5-Метилпиримидин-2-ил)пропан-1,2-диол и (1S,2S)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-1,2-диол.

В раствор (E)-5-метил-2-(проп-1-ен-1-ил)пиримидина (5,68 г, 42,3 ммоль) и 4-оксида 4-метилморфолина (7,44 г, 63,5 ммоль) в ацетоне (60 мл) и воде (6 мл) добавляли тетраоксид осмия (4 мас.% в воде, 0,673 мл, 0,110 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 19 ч. Затем пропускали реакционную смесь через картридж Varian Chem-Elut для удаления воды и концентрировали в вакууме. Вода сохранялась, остаток растворяли в ДХМ, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем флэш-хроматографии (100 г колонка Biotage ultra, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением титльного соединения 617.1 (5,1 г, 30,3 ммоль, выход 71,6%) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 169,1 (M+H)⁺.



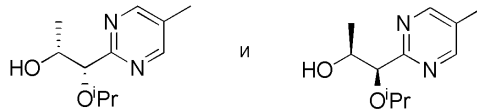
617.2

5-Метил-2-(2R,3R)-3-метилоксиран-2-ил)пиримидин и 5-метил-2-(2S,3S)-3-метилоксиран-2-ил)пиримидин.

В раствор 617.1 (5,1 г, 30,3 ммоль) и ДХМ (100 мл) при КТ на водяной бане, используемой для охлаждения, добавляли 1,1,1-триметоксиэтан (7,72 мл, 60,6 ммоль), затем по каплям хлортриметилсилан (7,70 мл, 60,6 ммоль) в течение 10 мин. Через 6,5 ч добавляли дополнительные количества 1,1,1-триметоксиэтана (5 мл) и хлортриметилсилана (5 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 17 ч, анализ ЖХМС указывал на ~78% конверсию. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством 1,1,1-триметоксиэтана (3 мл) и хлортриметилсилана (3 мл) и перемешивали еще 24 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Остаток помещали в MeOH (80 мл) и обрабатывали карбонатом калия (8,38 г, 60,6 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч отфильтровывали

образовывавшиеся твердые вещества и концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (100 г колонка Biotage ultra, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением 617.2 (3,35 г, 22,3 ммоль, выход 74%) в виде прозрачного светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 151,2 (M+H)⁺.

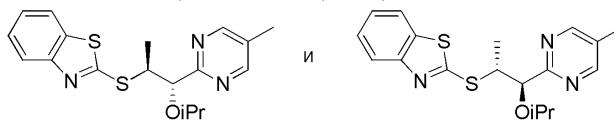


617.3

(1R,2S)-1-Изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ол и (1S,2R)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ол.

В колбу, содержащую раствор 617.2 (128 мг, 0,85 ммоль) в ДХМ/iPrOH (1/1, 2 мл), при 0°C в атмосфере N₂ добавляли BF₃·OEt₂ (0,054 мл, 0,43 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при 0°C нагревали реакционную смесь до КТ и затем грели при 40°C при перемешивании в течение 18 ч. Анализ ЖХМС указывал на полную конверсию в смесь продуктов с отношением ~3:2, соответствующей по массе целевым продуктам, где, как было показано, основной более полярный пик соответствовал целевому 1-изопропокси-продукту. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ, концентрировали в вакууме и помещали в небольшой слой силикагеля с ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии (50 г колонка Biotage ultra, 5-80% 3:1 EtOAc:EtOH/гексан). Основной более полярный продукт 617.3 (83 мг, 0,40 ммоль, выход 46%) выделяли в виде белого клейкого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 211,1 (M+H)⁺.

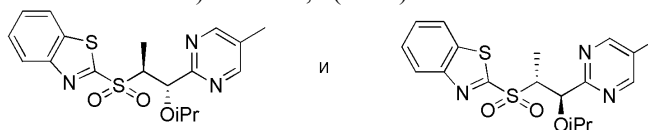


617.4

2-(((1R,2R)-1-Изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)тио)бензо[d]тиазол и 2-(((1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)тио)бензо[d]тиазол.

В колбу, содержащую трифенилфосфин (160 мг, 0,61 ммоль) в толуоле (0,8 мл), в атмосфере N₂ при 0°C добавляли диэтилазодикарбоксилат (40 мас.% раствор в толуоле, 270 мкл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли 617.3 (83 мг, 0,40 ммоль) в толуоле (0,8 мл) и перемешивали реакционную смесь еще 10 мин. Добавляли бензо[d]тиазол-2-тиол (99 мг, 0,59 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до КТ при перемешивании на 16 ч. Реакционную смесь непосредственно помещали в небольшой слой силикагеля и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (50 г Biotage ultra, 0-35% EtOAc:гексаны) с получением 617.4 (87 мг, 0,242 ммоль, выход 61%) в виде прозрачного бесцветного вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 360,2 (M+H)⁺.

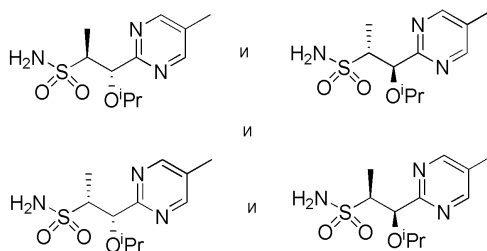


617.5

2-(((1R,2R)-1-Изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)бензо[d]тиазол и 2-(((1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)бензо[d]тиазол.

Раствор 617.4 (1,1 г, 3,1 ммоль) в ДХМ (9,5 мл) при 0°C обрабатывали 3-хлорпероксибензойной кислотой (77% макс, 1,54 г, 6,9 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч, после чего удаляли охлаждающую баню. После перемешивания при КТ в течение 18 ч гасили реакцию насыщенным водным раствором бисульфита натрия (12 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и затем перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин. Затем экстрагировали реакционный продукт EtOAc (2×40 мл) и объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением белого клейкого вещества. Очистка путем флэш-хроматографии (100 г Biotage ultra, 0-100% 3:1 EtOAc:EtOH/гексан) приводила к получению 617.5 (0,81 г, 2,1 ммоль, выход 68%) в виде белой пены.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 392,2 (M+H)⁺.



617.0

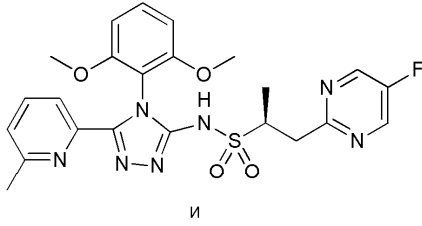
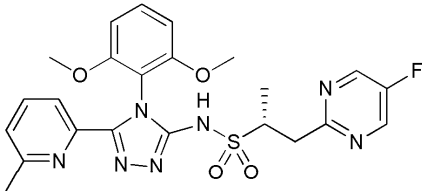
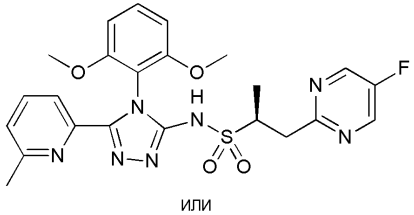
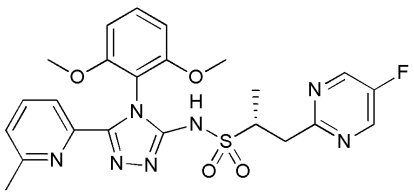
(1R,2R)-1-Изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

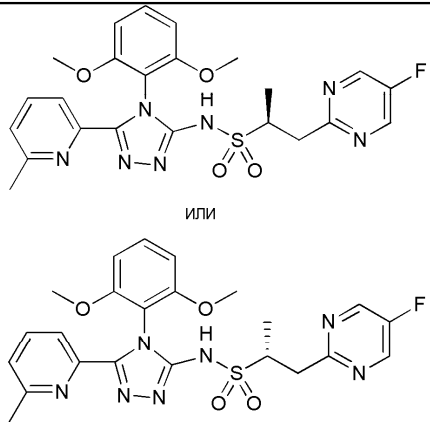
Раствор 2-(((1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)бензо[d]тиазола и 2-(((1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)бензо[d]тиазола (0,85 г, 2,17 ммоль) в MeOH (7,2 мл) при 0°C обрабатывали карбонатом калия (0,6 г, 4,34 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при 0°C в атмосфере N₂ и оставляли медленно нагреваться до КТ в течение ночи при перемешивании. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и повторно суспендировали остаток в воде (15 мл), затем добавляли (аминоокси)сульфокислоту (0,491 г, 4,34 ммоль) и ацетат калия (0,213 г, 2,17 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 ч. Анализ ЖХ/МС указывал на образование целевого продукта в виде двух пиков с отношением 1:1. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (50 г колонка Biotage ultra, 2-6% MeOH в ДХМ) с получением 617.0 (0,53 г, 1,93 ммоль, выход 89%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Анализ ЯМР указывал на целевой продукт, в котором полностью происходила эпимеризация.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 274,2 (M+H)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 15, синтезировали согласно способу, описанному в примере 205.0, с применением известных исходных веществ, таких как указано в описании.

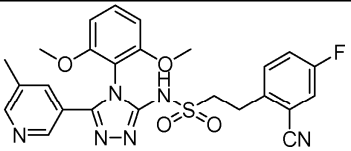
Таблица 15

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
618.0	(N-((2,6-диметоксифенил)-карбамотионил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 431.1), 6-метилникотиногидразид (пример 3.13), ацетат ртути (II) (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA), ТФУ (коммерчески доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 и  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 514,1 (M+H)⁺
619.0	Рацемат 618.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 20% MeOH/CO ₂ . Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=10 мл, 11 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,52 (s, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,35 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 7,08-

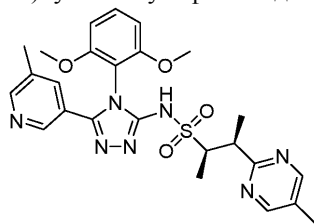
		7,10 (m, 1H), 6,58 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,73-3,83 (m, 1H), 3,69-3,73 (скрытый m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,10 (dd, $J=14,8, 9,9$ Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,7$ Гц, 3H). МС-ИЭР (пол.) $m/z=514,1$ $[M+H]$.
620.0	Рацемат промежуточного соединения 618.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии (2×15 см колонка IA, 60 мл/мин 20% MeOH/CO₂. Давление на выходе=100 бар (10 МПа); длина волны=220 нм; объем пробы=10 мл, 11 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,1 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,35 (dd, $J=8,3, 8,3$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=6,7, 1,7$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,69-3,74 (скрытый m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,10 (dd, $J=14,8, 9,9$ Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,7$ Гц, 3H). МС-ИЭР (пол.) $m/z=514,1$ $[M+H]$.

Соединения, приведенные в табл. 16, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 16

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
621.0	2-(2-циано-4-фторфенил)-этансульфонамид (пример 8.0), 5-метилникотиногидразид (пример 3.11), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), ацетат ртути (коммерчески доступен в VWR International, Radnor, PA, USA) применяли вместо нитрата серебра, ТФУ (доступна в коммерческих источниках).	 2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,18 (шир.s, 1H), 8,45 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,4237-7,37 (m, 2H), 7,29 (dd, $J=8,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,24-7,19 (td, $J=8,3, 8,3, 2,7$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,31-3,36 (m, 4H), 2,30 (s, 3H). МС-ИЭР (пол.) $m/z=523,1$ $[M+H]$.

Пример 622.0. Получение (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.



622.0

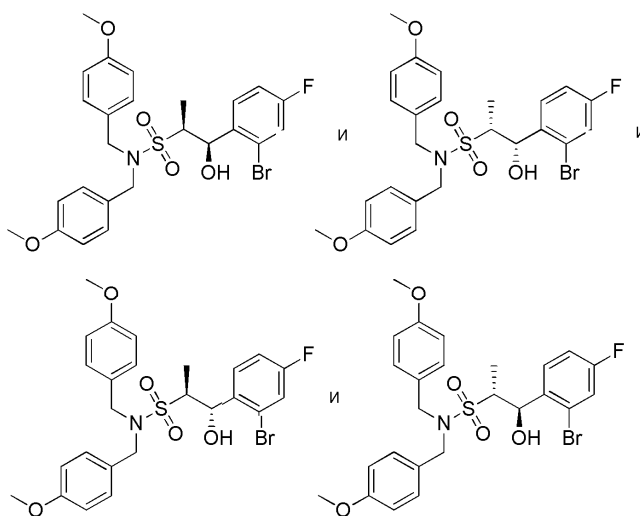
(2R,3S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 622.0.

Пробирку, содержащую (2R,3S)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (346 мг, 1,51 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (749 мг, 2,00 ммоль), трифлат меди(II) (289 мг, 0,80 ммоль), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (0,48 мл, 3,04 ммоль) и карбонат калия (540 мг, 3,91 ммоль), дегазировали и затем повторно заполняли азотом. В смесь добавляли безводный 1,4-диоксан (3,0 мл) и затем грели темно-синий гетерогенный раствор на предварительно нагретой плитке-мешалке при 80°C и отслеживали путем ЖХ-МС. Через 21 ч охлаждали реакционную смесь до КТ и затем разбавляли водой. В темно-синий гетерогенный раствор осторожно добавляли 1н. водный раствор HCl для доведения pH до pH ~7. После четырехкратной экстракции ДХМ объединяли органические слои и затем промывали один раз 1 М водным тиосульфатом натрия. После сушки органического слоя над безводным сульфатом магния, фильтрования и концентрирования в вакууме синее-зеленый остаток помещали в колонку с силикагелем (0-70% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали из EtOH с получением (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (306 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,36 (s, 1H), 8,62-8,56 (m, 2H), 8,47 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,62 (dt, $J=0,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 6,87-6,78 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 7H), 3,63-3,57 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,24 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,10 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (положительные ионы) m/z : 524,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 623.0. Получение (1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида и (1S,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1S,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида и (1R,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



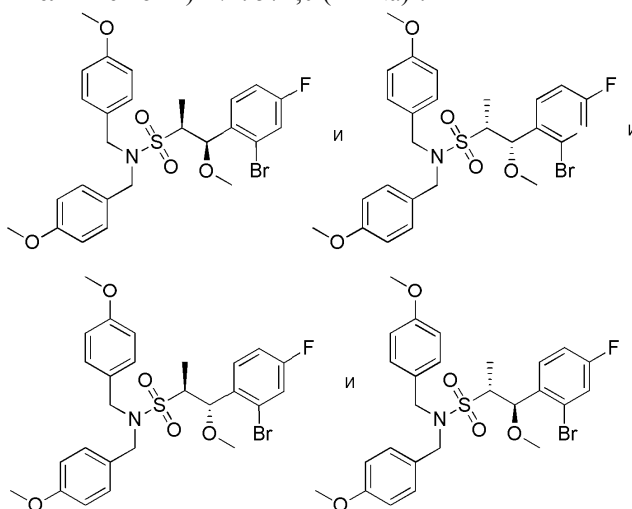
623.1

(1R,2R)-1-(2-Бром-4-фторфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и
 (1R,2S)-1-(2-бром-4-фторфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и
 (1S,2R)-1-(2-бром-4-фторфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и
 (1S,2S)-1-(2-бром-4-фторфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример

623.1.

N,N-бис-(4-Метоксибензил)этансульфонамид (14,3 г, 40,9 ммоль) перегоняли в виде азеотропа с толуолом. Добавляли ТГФ (160 мл) и охлаждали смесь до -78°C . По каплям вводили н-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 18,01 мл, 45,0 ммоль) и перемешивали смесь в течение 15 мин. По каплям вводили раствор 2-бром-4-фторбензальдегида (получали в Oakwood Products, Inc., 9,97 г, 49,1 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) в течение 15 мин. Смесь выдерживали при -78°C в течение 30 мин и затем удаляли охлаждающую баню и продолжали перемешивать в течение 1 ч. Реакционную смесь повторно охлаждали до -78°C и гасили реакцию насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл) и выдерживали при -18°C в течение ночи. Добавляли ДХМ (200 мл) и разделяли слои. Смесь дополнительно экстрагировали ДХМ (3×50 мл) и объединяли органические слои, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка на колонке с 330 г силикагеля при градиентном элюировании 0-100% смесями EtOAc/гексаны приводила к получению 623.1, 1-(2-бром-4-фторфенил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида (19,6 г, 35,5 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 574,0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.



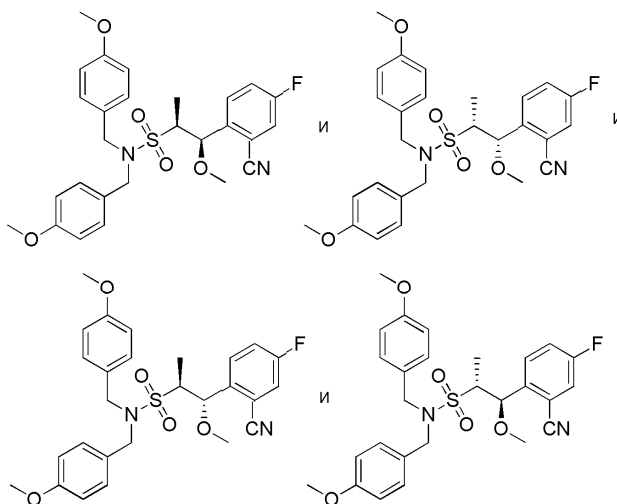
623.2

(1R,2S)-1-(2-Бром-4-фторфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и
 (1S,2R)-1-(2-бром-4-фторфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и
 (1S,2S)-1-(2-бром-4-фторфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и
 (1R,2R)-1-(2-бром-4-фторфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 623.2.

В 500 мл круглодонную колбу добавляли 623.1 (5,06 г, 9,16 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (50 мл). По каплям вводили бис-(триметилсилил)амид калия в ТГФ (1,0 М, 10,08 мл, 10,08 ммоль) в атмосфере N_2 при -78°C при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли йодметан (стабилизированный, 0,626 мл, 10,08 ммоль) в атмосфере N_2 при -78°C при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин и затем удаляли баню сухой лед-ацетон. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ и отслеживали путем ЖХМС. Через 2,5 ч гасили реакцию насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (330 г), элюируя с градиентом 0-30% смесями EtOAc в ДХМ, с получением 623.2 1-(2-бром-4-фторфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида (4,75 г, 8,39 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 588,0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

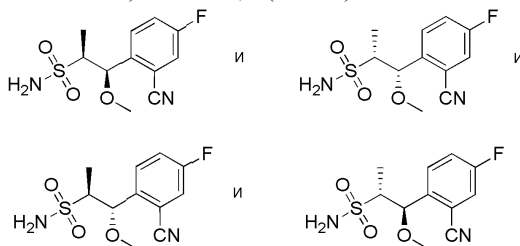


623.3

(1R,2R)-1-(2-Циано-4-фторфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и
 (1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и
 (1S,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и
 (1S,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 623.3.

В 60 мл пробирку с мембраной помещали 623.2 (1,5 г, 2,65 ммоль), цианид цинка (0,466 г, 3,97 ммоль) и ДМА (17 мл). Смесь дегазировали N_2 . Добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий (0,61 г, 0,53 ммоль) и снова дегазировали смесь. Затем реакционную смесь грели в атмосфере азота при 100°C в течение 19 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и затем разбавляли водой (150 мл) и EtOAc (150 мл). Органический слой промывали соевым раствором (3×150 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля (40 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением 623.3: 1-(2-циано-4-фторфенил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида (1,35 г, 2,63 ммоль, выход 99%) в виде бледно-желтого густого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 535,2 ($M+Na$)⁺.

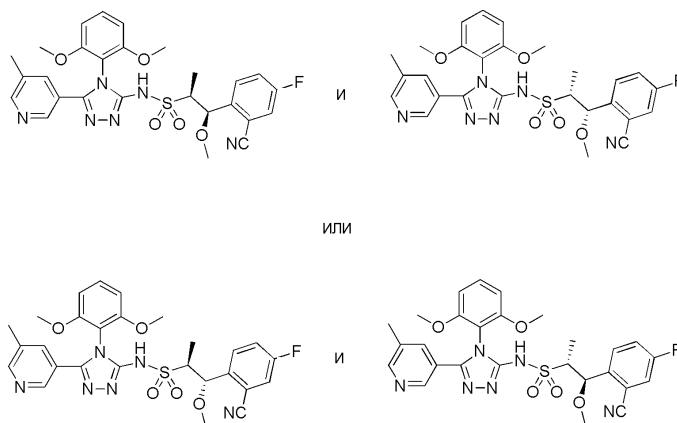


623.4

(1R,2R)-1-(2-Циано-4-фторфенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 623.4.

Соединение согласно примеру 623.3 (1,35 г, 2,63 ммоль) обрабатывали анизолом (безводный, 1,15 мл, 10,53 ммоль) и ТФУ (9,78 мл, 132 ммоль) при КТ и отслеживали путем ЖХМС. Через 4 ч концентрировали реакционную смесь в вакууме. Смесь наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (40 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гексане, с получением 623.4 (0,68 г, 2,49 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 295,1 ($M+Na$)⁺.



623.0

(1R,2S)-1-(2-Циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид и (1S,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1R,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид и (1S,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, пример 623.0.

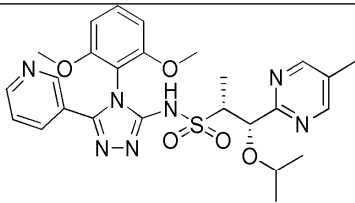
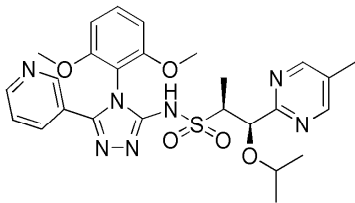
Смесь 623.4 1-(2-циано-4-фторфенил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида (110 мг, 0,405 ммоль) и 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридина (152 мг, 0,405 ммоль) перегоняли в виде азеотропа с толуолом в 40 мл пробирке на ротаторном испарителе при 50°C. В смесь добавляли 1,4-диоксан (2,03 мл), карбонат цезия (330 мг, 1,01 ммоль) и (1R,2R)-(-)-N,N"-диметилциклогексан-1,2-диамин (128 мкл, 0,81 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном. В смесь добавляли йодид меди(I) (77 мл, 0,401 ммоль). Смесь грели при 90°C в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3×15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом 0-100% смесями MeOH в ДХМ, с получением неочищенного продукта. Смесь диастереомеров очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием Carcell Pak C18 (UG120 5 мкм, 30×250 мм), 0,1% ТФУ в CH₃CN/H₂O, градиент 5-95% в течение 35 мин, с получением разделенной пары диастереомеров 623.0 в виде беловатого твердого вещества (43 мг, соль ТФУ).

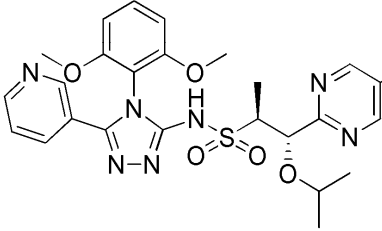
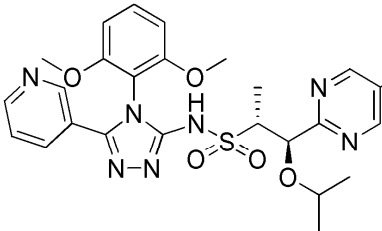
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 1,38-1,55 (m, 3H) 2,36 (s, 3H) 3,14 (s, 3H) 3,67-3,88 (m, 7H) 4,31 (d, J=4,11 Гц, 1H) 6,79 (d, J=8,41 Гц, 1H) 6,82 (d, J=8,61 Гц, 1H) 7,10 (dd, J=9,00, 2,74 Гц, 1H) 7,25 (td, J=8,51, 2,74 Гц, 1H) 7,44 (dd, J=8,41, 5,48 Гц, 1H) 7,54 (t, J=8,61 Гц, 1H) 7,87 (s, 1H) 8,45 (шир.s, 1H) 8,55 (шир.s, 1H).

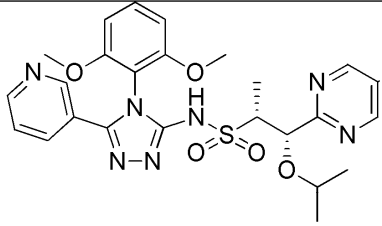
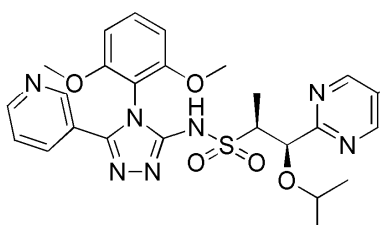
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 567,2 (M+H)⁺.

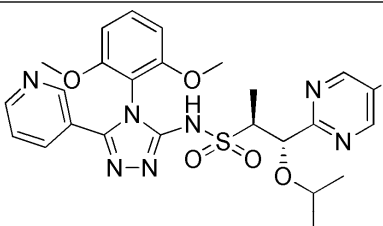
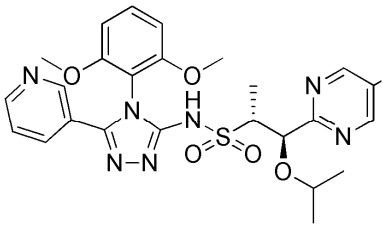
Соединения, приведенные в табл. 17, синтезировали согласно способу, описанному в примере В, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 17

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
624.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин (пример 2.1). Рацемическую смесь очищали при помощи способа препаративной СФХ №1 (очистка №1): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 80:20 (А:В) А: жидкий CO ₂ , В: EtOH (20 mM NH ₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220 нм, давление на входе 179-186 бар (17,9-18,6 МПа), затем при помощи способа препаративной СФХ №2 (очистка №2): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 82:18 (А:В), А: жидкий CO ₂ , В: EtOH (20 mM NH ₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220	 или  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 11,41 (шир.s, 1H), 8,56-8,73 (m, 4H), 7,73 (dt, J=8,04, 1,97 Гц, 1H), 7,39 (t, J=8,55 Гц, 1H), 7,18-7,28 (m, 1H),

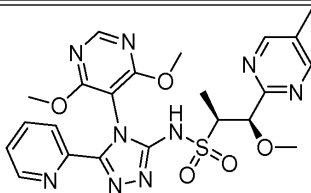
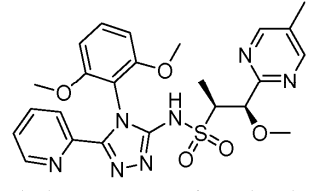
	нм, давление на входе 179 бар (17,9 МПа), получали пик, элюируемый вторым	6,61 (t, J=7,75 Гц, 2H), 5,03 (d, J=6,43 Гц, 1H), 3,63-3,88 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,02 Гц, 3H), 1,14-1,23 (m, 3H), 1,01 (d, J=6,14 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,0 (M+H) ⁺ .
625.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин (пример 2.1). Рацемическую смесь очищали при помощи способа препаративной СФХ №1 (очистка №1): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 80:20 (А:В), А: жидкий CO₂, В: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220 нм, давление на входе 179-186 бар (17,9-18,6 МПа), затем при помощи способа препаративной СФХ №2 (очистка №2): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 82:18 (А:В), А: жидкий CO₂, В: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220 нм, давление на входе 179 бар (17,9 МПа), получали пик 3.	 или  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 12,90 (шир.s, 1H), 8,56-8,72 (m, 4H), 7,71 (dt, J=7,97, 2,01 Гц, 1H), 7,37 (t, J=8,55 Гц, 1H), 7,17-7,27 (m, 1H), 6,51-6,70 (m, 2H), 4,92 (d, J=4,09 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (dd, J=7,09, 4,17 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (dt, J=12,20, 6,03 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,16 Гц, 3H), 1,15 (d, J=5,99 Гц, 3H), 1,03 (d, J=5,99 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,0 (M+H)⁺.

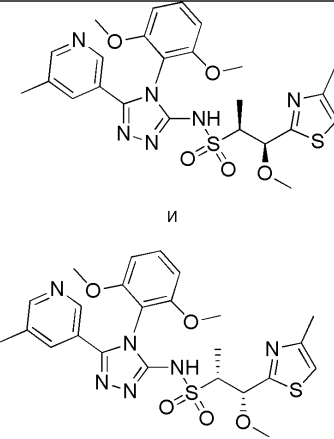
626.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин (пример 2.1). Рацемическую смесь очищали при помощи способа препаративной СФХ №1 (очистка №1): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 80:20 (А:В) А: жидкий CO₂, В: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220 нм, давление на входе 179-186 бар (17,9-18,6 МПа), затем при помощи способа препаративной СФХ №2 (очистка №2): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 82:18 (А:В), А: жидкий CO₂, В: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220 нм, давление на входе 179 бар (17,9 МПа), получали пик 4.	 или  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,61-8,71 (m, 4H), 7,86-7,95 (m, 1H), 7,36-7,47 (m, 2H), 6,57-6,68 (m, 2H), 5,04 (d, J=6,43 Гц, 1H), 3,64-3,83 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,02 Гц, 3H), 1,17 (d, J=5,99 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,14 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,0 (M+H)⁺.
---------------------	--	---

627.0	1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин (пример 2.1). Рацемическую смесь очищали при помощи способа препаративной СФХ №1 (очистка №1): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 80:20 (А:В) А: жидкий CO₂, В: EtOH (20 мМ NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220 нм, давление на входе 179-186 бар (17,9-18,6 МПа), затем при помощи способа препаративной СФХ №2 (очистка №2): колонка: ChiralPak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 82:18 (А:В), А: жидкий CO₂, В: EtOH (20 мМ NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220 нм, давление на входе 179 бар (17,9 МПа), получали пик 1.	 или  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 12,90 (шир.с, 1H), 8,56-8,72 (m, 4H), 7,71 (dt, J=7,97, 2,01 Гц, 1H), 7,37 (t, J=8,55 Гц, 1H), 7,17-7,27 (m, 1H), 6,51-6,70 (m, 2H), 4,92 (d, J=4,09 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (dd, J=7,09, 4,17 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (dt, J=12,20, 6,03 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,16 Гц, 3H), 1,15 (d, J=5,99 Гц, 3H), 1,03 (d, J=5,99 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 554,0 (M+H)⁺.
-------	--	--

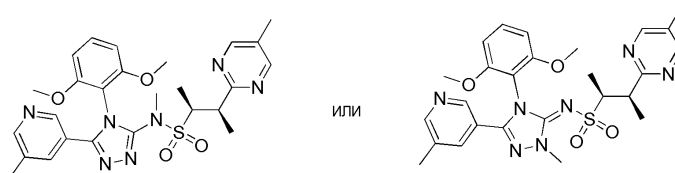
Соединения, приведенные в табл. 18, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 18

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
628.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), пиколиногидразид (Enamine), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 13,50 (1H, s) 8,65 (2H, s) 8,63 (1H, s) 8,32 (1H, d, <i>J</i>=4,41 Гц) 8,00-8,04 (1H, m) 7,95 (1H, td, <i>J</i>=7,79, 1,62 Гц) 7,45 (1H, td, <i>J</i>=6,16, 0,84 Гц) 4,83 (1H, d, <i>J</i>=3,44 Гц) 3,84 (3H, s) 3,83 (3H, s) 3,41-3,48 (1H, m) 3,15 (3H, s) 2,27 (3H, s) 1,16 (3H, d, <i>J</i>=7,01 Гц). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 528,1 (M+H)⁺.
629.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), пиколиногидразид (Enamine), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0),	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 13,25 (1H, s) 8,65 (2H, d, <i>J</i>=0,62 Гц) 8,30 (1H, d, <i>J</i>=4,35 Гц) 7,85-7,93 (1H, m) 7,78-7,84 (1H, m) 7,36-7,45 (2H, m) 6,75 (2H, d, <i>J</i>=8,50 Гц) 4,83 (1H, d, <i>J</i>=3,63 Гц) 3,62 (6H, d, <i>J</i>=8,40 Гц) 3,44 (1H, шир. dd, <i>J</i>=7,00, 3,63 Гц) 3,16 (3H, s) 1,15 (3H, d, <i>J</i>=7,05 Гц). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 526,2 (M+H)⁺.

630.0	(1R,2R)-1-метокси-1-(4-метилтиазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-метокси-1-(4-метилтиазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид (получали аналогично примеру 11.04 и примеру 14.05 с применением 4-метилтиазол-2-карбальдегида), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), 5-метилникотиногидразид, пример 3.11	 (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метилтиазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метилтиазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 1,22-1,32 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,42 (d, J=0,88 Гц, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,19 (d, J=2,23 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=8,55, 3,63 Гц, 2H), 6,90 (d, J=0,98 Гц, 1H), 7,48 (t, J=8,53 Гц, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 8,33-8,40 (m, 1H), 8,43-8,49 (m, 1H), 11,26 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 545,2 (M+H)⁺.
-------	--	--

Пример 631.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида или (2S,3R,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-илиден)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.



631.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид или (2S,3R,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-илиден)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, **пример 631.0**.

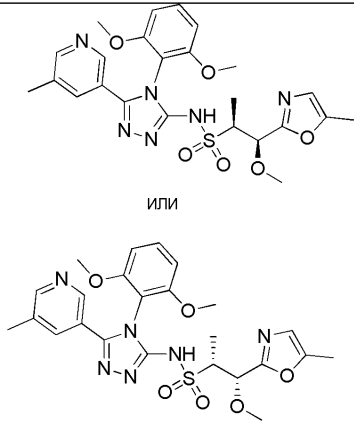
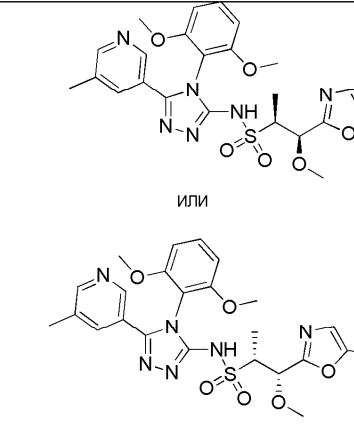
В пробирку, содержащую (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (0,054 г, 0,103 ммоль) в ДМФ (0,26 мл), добавляли метилйодид (6,4 мкл, 0,103 ммоль), затем карбонат цезия (0,037 г, 0,113 ммоль). Смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч и отслеживали путем ЖХ-МС. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении и помещали остаток в колонку с силикагелем и очищали (0-100% (EtOAc/EtOH) (3/1) в гексане)) с получением 631.0 в виде белого твердого вещества (0,019 г, 0,034 ммоль, выход 33%).

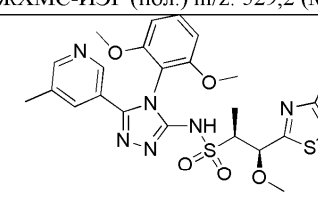
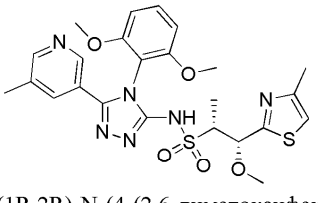
¹Н ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 1,06 (d, J=6,89 Гц, 3H), 1,17 (d, J=7,05 Гц, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,55-3,68 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,62-6,68 (m, 2H), 7,42 (t, J=8,53 Гц, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 8,34 (d, J=1,81 Гц, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,48 (s, 2H).

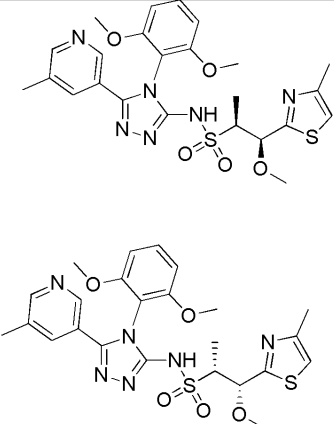
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 538,2 (M+H)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 19, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 19

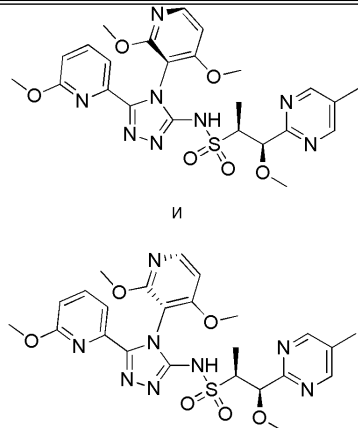
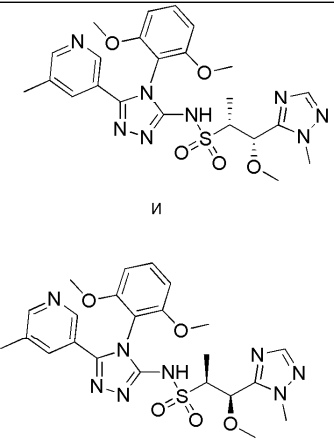
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
632.0	(1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид (получали аналогично примеру 11.04 и примеру 14.05 с применением 5-метилоксазол-2-карбальдегида), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), 5-метилникотиногидразид, пример 3.11 . Рацемическую смесь очищали при помощи способа препаративной СФХ: колонка: ChiralPak AD-H 40% IPA, с получением пика 1.	 или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,42 (d, <i>J</i>=6,95 Гц, 3H) 2,18 (d, <i>J</i>=1,09 Гц, 3H) 2,31 (s, 3H) 3,30 (s, 3H) 3,52 (dd, <i>J</i>=6,97, 4,38 Гц, 1H) 3,79 (m, 6H) 4,86 (d, <i>J</i>=4,30 Гц, 1H) 6,71 (d, <i>J</i>=8,55 Гц, 2H) 7,42 (s, 1H) 7,50 (t, <i>J</i>=8,53 Гц, 1H) 7,64 (s, 1H) 8,30-8,60 (шир.s, 2H) 11,27 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 529,2 (M+H)⁺.
633.0	(1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид (получали аналогично примеру 11.04 и примеру 14.05 с применением 5-метилоксазол-2-карбальдегида), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), 5-метилникотиногидразид, пример 3.11 .	 или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-

	Рацемическую смесь очищали при помощи способа препаративной СФХ: колонка: ChiralPak AD-H 40% IPA, с получением пика 1.	диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,42 (d, <i>J</i>=6,95 Гц, 3H) 2,18 (d, <i>J</i>=1,09 Гц, 3H) 2,31 (s, 3H) 3,30 (s, 3H) 3,52 (dd, <i>J</i>=6,97, 4,38 Гц, 1H) 3,79 (m, 6H) 4,86 (d, <i>J</i>=4,30 Гц, 1H) 6,71 (d, <i>J</i>=8,55 Гц, 2H) 7,42 (s, 1H) 7,50 (t, <i>J</i>=8,53 Гц, 1H) 7,64 (s, 1H) 8,30-8,60 (шир.s, 2H) 11,27 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,2 (M+H)⁺.
634.0	Рацемическую смесь, полученную в примере 630.0, очищали при помощи способа препаративной СФХ: колонка: ChiralPak AS-H (обращенная фаза) (2×15 см), подвижная фаза: 78:22 (A:B) A: жидкий CO₂, B: iPrOH (0,1% ДЭА), расход: 60 мл/мин, 220 нм, 100 бар (10 МПа), с получением пика 1.	 или  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метилтиазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метилтиазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 1,23-1,25 (m, 3H), 2,29 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 3,44 (s, 3H), 3,61 (qd, <i>J</i>=7,01, 1,58 Гц, 1H), 3,76 (d, <i>J</i>=3,27 Гц, 6H), 5,14 (шир.s, 1H), 5,22 (m, 1H) 6,70 (dd, <i>J</i>=8,29, 3,01 Гц, 2H) 6,90 (s, 1H) 7,47 (t, <i>J</i>=8,42 Гц, 1H) 7,62 (s, 1H) 8,37 (шир.s, 1H) 8,43 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 545,0 (M+H)⁺.

635.0	Рацемическую смесь, полученную в примере 630.0, очищали при помощи способа препаративной СФХ: колонка: ChiralPak AS-H (обращенная фаза) (2×15 см), подвижная фаза: 78:22 (А:В) А: жидкий CO₂, В: iPrOH (0,1% ДЭА), расход: 60 мл/мин, 220 нм, 100 бар (10 МПа), с получением пика, элюируемого вторым.	 (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метилтиазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метилтиазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 1,22-1,32 (m, 3H), 2,28 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 3,35 (s, 1H) 3,45 (s, 8H) 3,56-3,70 (m, 1H), 3,75 (d, J=3,47 Гц, 6H) 4,82 (шир.s, 1H) 5,19-5,27 (m, 1H) 6,70 (dd, J=8,40, 2,28 Гц, 2H) 6,90 (s, 1H) 7,46 (t, J=8,47 Гц, 1H) 7,61 (s, 1H) 8,36 (шир.s, 1H) 8,42 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 545,2 (M+H)⁺.
-------	---	---

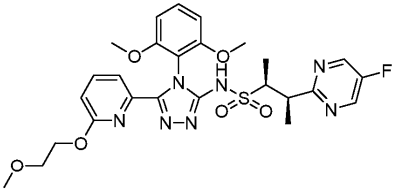
Соединения, приведенные в табл. 20, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

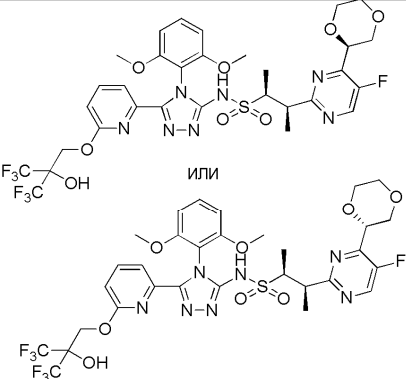
Таблица 20

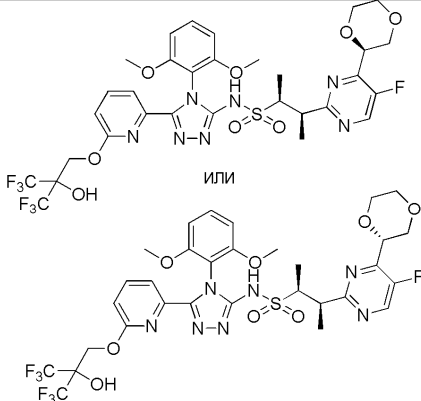
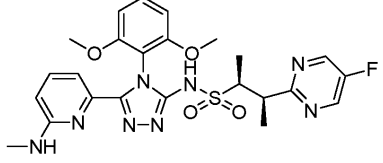
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
636.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 3-изотиоцианато-2,4-диметоксипиридин (пример 771.1), 6-метокси-пиколиногидразид, пример 3.18 .	 (1R,2S,P)-N-(4-(2,4-диметоксипиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S,M)-N-(4-(2,4-диметоксипиридин-3-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 1,32 (m, 3H) 2,32 (s, 3H) 3,22 (s, 3H) 3,29 (d, J=2,59 Гц, 3H) 3,62-3,70 (m, 1H) 3,80-3,89 (m, 6H) 4,94 (dd, J=4,17, 1,32 Гц, 1H) 6,71-6,78 (m, 2H) 7,66-7,71 (m, 2H) 8,18 (dd, J=5,96, 1,61 Гц, 1H) 8,60 (s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 557,2 (M+H)⁺.
637.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-метокси-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид (получали аналогично примеру 11.04 и примеру 14.05 с применением 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегида), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксифенил (пример 1.0), 5-метил-никотиногидразид,	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-
	пример 3.11.	диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 1,46 (d, J=7,00 Гц, 3H) 2,32 (s, 10H) 3,25 (s, 3H) 3,59 (dd, J=6,92, 6,04 Гц, 1H) 3,79 (d, J=3,63 Гц, 6H) 3,87 (s, 3H) 4,94 (d, J=5,91 Гц, 1H) 6,71 (dd, J=8,55, 2,23 Гц, 2H) 7,50 (t, J=8,55 Гц, 1H) 7,66 (s, 1H) 7,83 (s, 1H) 8,36 (d, J=1,81 Гц, 1H) 8,47 (d, J=1,45 Гц, 1H) 11,42 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,2 (M+H)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 21, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

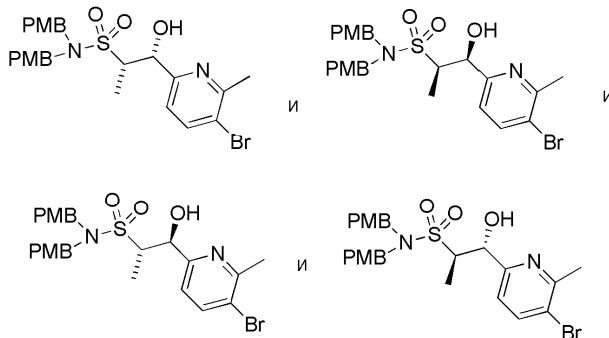
Таблица 21

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
638.0	(1R,2S)-1-этокси-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 10.1), 6-(2-метоксиэтокси)-пиколиногидразид (пример 3.26), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,0 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,33(dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=6,8, 2,2 Гц, 1H), 6,58-6,62 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 587,6 (M+H)⁺.

639.0	(1R,2S)-1-этокси-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 10.1), 6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)пиколиногидразид (пример 3.24), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0) Смесь продуктов очищали путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа. ID (5 мкм, 21 мм x 25 см, S/n=3041, 50/50/50, обычное направление, р=200 бар (20 МПа)), 20% органического модификатора: 80% диоксида углерода; органический модификатор: MeOH с 20 mM аммиака. F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=172 бар (17,2 МПа), 220 нм. Образец (70 мг) полностью растворяли в 4 мл MeOH и 1 мл ДХМ, 14 мг/мл), проба 0,6 мл (8 мг). Собирали три пика. Продукт представлял собой пик, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или (2S,3R)-3-(4-((R)-1,4-диоксан-2-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)пиримидин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S,3R)-3-(4-((S)-1,4-диоксан-2-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)пиримидин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,7 (t, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 6,89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,56-6,65 (m, 2H), 5,02 (dd, J=9,8, 2,0 Гц, 1H), 4,12-4,17 (m, 3H), 3,95-3,99 (m, 2H), 3,68-3,93 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,3 Гц, 3H), 1,38 (d, J=7,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 796,2 (M+H)⁺.
---------------------	---	---

640.0	(1R,2S)-1-этокси-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 10.1), 6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)-пропокси)пиколиногидразид (пример 3.24), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0) Смесь продуктов очищали путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа. ID (5 мкм, 21 мм x 25 см, S/N=3041, 50/50/50, обычное направление, р=200 бар (20 МПа)), 20% органического модификатора: 80% диоксида углерода; органический модификатор: MeOH с 20 mM аммиака. F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=172 бар (17,2 МПа), 220 нм. Образец (70 мг) полностью растворяли в 4 мл MeOH и 1 мл ДХМ, 14 мг/мл), проба 0,6 мл (8 мг). Собирали три пика. Продукт представлял собой пик, элюируемый третьим в указанных условиях.	 или (2S,3R)-3-(4-((R)-1,4-диоксан-2-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)пиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S,3R)-3-(4-((S)-1,4-диоксан-2-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)пиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,09 (шир.s, 1H), 8,50 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,7 (d, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 6,89 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=8,6, 3,9 Гц, 2H), 5,01 (dd, J=9,9, 2,0 Гц, 1H), 4,13 -4,17 (m, 3H), 3,74-4,00 (скрытый m, 5H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 796,2 (M+H)⁺.
641.0	(1R,2S)-1-этокси-1-(5-фторпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 10.1), 6-(метиламино)-пиколиногидразид (пример 3.25), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(метиламино)пиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,0 (шир.s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,38 (dd, J=8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,31 (t, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,57 (dd, J=7,6, 7,6 Гц, 2H), 6,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,18 (шир.s, 1H), 3,80-3,87 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,40 (d, J=3,9 Гц, 3H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,34 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 543,2 (M+H)⁺.

Пример 642.0. Получение (1R,2S)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.

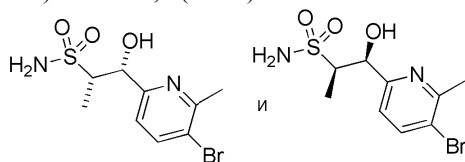


642.1

(1R,2R)-1-(5-Бром-6-метилпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, и (1S,2S)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 642.1.

В раствор N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамида (3,39 г, 9,70 ммоль) в ТГФ (24 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (1,6М в гексанах, 6,36 мл, 10,18 ммоль) при -78°C. Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин и по каплям добавляли раствор 3-бром-2-метилпиридин-6-карбальдегида (2,0 г, 9,70 ммоль) в ТГФ (8 мл). Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 24 ч. Затем гасили реакцию насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3×80 мл). Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали и очищали остаток на 120 г колонке с силикагелем в системе Isco CombiFlash с использованием градиента 0-100% смесей EtOAc в гептане в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 642.1 (2,87 г).

ЖХМС (положительные ионы) m/z: 550,0 (M+H)⁺.



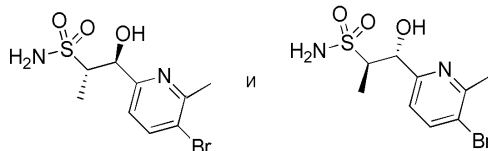
642.2

(1R,2S)-1-(5-Бром-6-метилпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 642.2.

В смесь соединения согласно примеру 642.1 (2,77 г, 5,04 ммоль) и анизола, 99% (5,48 мл, 50,4 ммоль), медленно добавляли ТФУ (14,98 мл, 202 ммоль) при КТ. Полученную смесь оставляли перемешиваться при КТ на 24 ч. Концентрировали смесь в вакууме и очищали остаток на 220 г колонке GraceResolv в системе Isco CombiFlash с использованием градиента 0-100% смесей EtOAc в гептане в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 642.2 (853 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,76 (шир.s, 2H), 5,59 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,04 (шир.s, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,22 (d, J=7,3 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 310,0 (M+H)⁺.



642.3

(1R,2R)-1-(5-Бром-6-метилпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 642.3. Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 642.2, приводило к получению соединения согласно примеру 642.3 (497 мг).

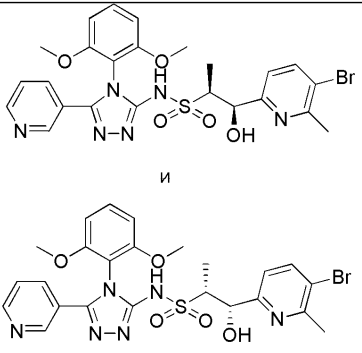
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,51 (шир.s, 3H), 4,99 (d,

$J=7,8$ Гц, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,25 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

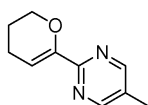
ЖХМС (положительные ионы) m/z : 310,0 (M+H)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 22, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 22

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
642.0	2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), (1R,2S)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид (пример 642.2), гидразид никотиновой кислоты (Alfa Aesar)	 (1R,2S)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид
		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,35 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), 7,6 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J=8,5$, 8,5 Гц, 1H), 6,69 (t, $J=8,4$, 8,4 Гц, 2H), 5,69 (шир. s, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,25 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 590,1 (M+H) ⁺ .

Пример 643.0. Получение (1R,2S)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



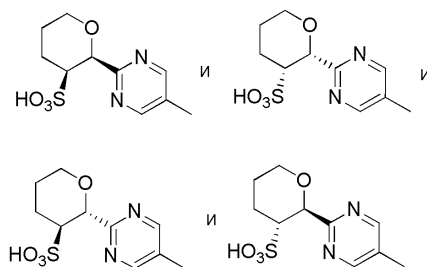
643.1

2-(3,4-Дигидро-2Н-пиран-6-ил)-5-метилпиримидин, пример 643.1.

Смесь 2-хлор-5-метилпиримидина (1,2 г, 9,33 ммоль), пинаколинового эфира 3,4-дигидро-2Н-пиран-6-бороновой кислоты (2,94 мл, 14,0 ммоль), трициклогексилфосфина (0,524 г, 1,87 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,855 г, 0,93 ммоль) дегазировали и повторно заполняли аргонном в колбе. В полученную смесь добавляли 1,4-диоксан (16 мл) и трехосновный фосфат калия (6,45 г, 28,0 ммоль) в воде (2,0 мл). Через полученную смесь еще 5 мин продували ток аргона и перемешивали смесь при 100°C в атмосфере баллонного аргона в течение 24 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали и промывали EtOAc. Концентрировали фильтрат в вакууме и очищали остаток на 80 г колонке с силикагелем RediSep в системе Isco CombiFlash с использованием градиента 0-100% смесей EtOAc в гептане в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 643.1 (1,62 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (s, 2H), 6,26 (t, $J=4,1$, 4,1 Гц, 1H), 4,21-4,24 (m, 2H), 2,20-2,26 (скрытый m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,9 (dd, $J=5,6$, 4,8 Гц, 2H).

ЖХМС (положительные ионы) m/z : 177,1 (M+H)⁺.

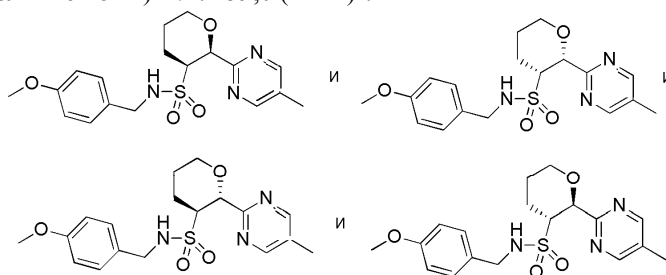


643.2

(2R,3R)-2-(5-Метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфокислота, и (2R,3S)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфокислота, и (2S,3R)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфокислота, и (2S,3S)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфокислота, пример 643.2.

В раствор соединения согласно примеру 643.1 (1,62 г, 9,19 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли раствор бисульфита натрия (7,55 г, 27,6 ммоль) в 5 мл воды при КТ. Затем полученную смесь оставляли перемешиваться в атмосфере баллонного аргона при 80°C на 48 ч. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду (30 мл) и доводили pH смеси до ~2. Затем экстрагировали смесь ДХМ. Лиофилизировали водный раствор с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растирали с EtOH. Полученную суспензию фильтровали через подложку с фильтрующим агентом марки Celite® и несколько раз промывали EtOH. Концентрировали фильтрат с получением соединения согласно примеру 643.2 (2,48 г).

ЖХМС (положительные ионы) m/z: 259,0 (M+H)⁺.

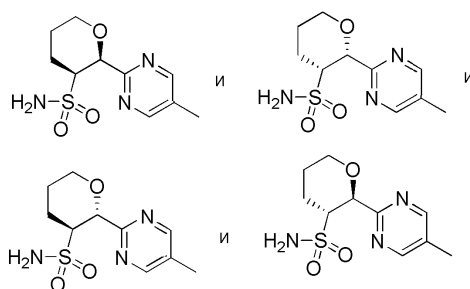


643.3

(2R,3R)-N-(4-Метоксибензил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид, и (2R,3S)-N-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид, и (2S,3R)-N-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид, и (2S,3S)-N-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид, пример 643.3.

В перемешиваемую суспензию соединения согласно примеру 643.2 (1,39 г, 5,38 ммоль) в ДХМ (27 мл) по каплям добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (1,433 мл, 16,14 ммоль) при КТ, затем по каплям добавляли ДМФ (5 капель). Полученную смесь оставляли перемешиваться при КТ и отслеживали путем ЖХМС. После завершения взаимодействия концентрировали смесь и перегоняли остаток в виде азеотропа с толуолом и сушили в вакууме в течение ночи. К остатку добавляли ДХМ (26 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Затем по каплям добавляли 4-метоксибензиламин (2,095 мл, 16,14 ммоль) и после него ТЭА (3,74 мл, 26,9 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться при КТ и отслеживали путем ЖХМС. После завершения взаимодействия концентрировали смесь и непосредственно помещали в картридж с силикагелем и затем очищали на 40 г колонке с силикагелем RediSep в системе Isco CombiFlash с использованием градиента 0-100% смесей EtOAc в гептане в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 643.3.

ЖХМС (положительные ионы) m/z: 378,0 (M+H)⁺.



643.4

(2R,3R)-2-(5-Метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид, и (2R,3S)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид, и (2S,3R)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид, и (2S,3S)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид, пример 643.4.

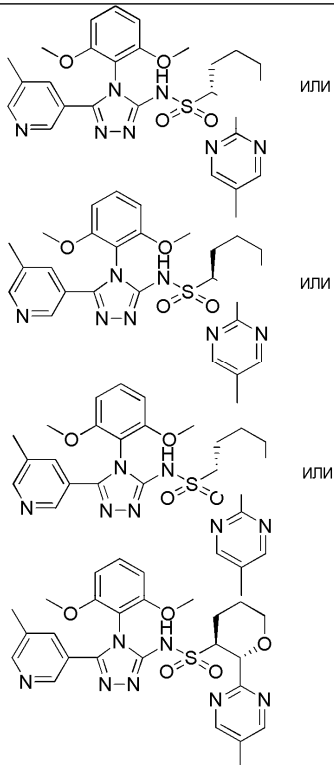
В раствор соединения согласно примеру 643.3 (0,449 г, 1,19 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли анизол (0,650 мл, 5,95 ммоль) и ТФУ (1,83 мл, 23,8 ммоль), соответственно. Полученную смесь оставляли перемешиваться при КТ и отслеживали путем ЖХМС. После завершения взаимодействия концентрировали смесь и непосредственно помещали остаток в оксид кремния и затем очищали на 24 г колонке с силикагелем RediSep Gold в системе Isco CombiFlash с использованием градиента 0-5% смесей MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 643.4 (244 мг).

ЖХМС (положительные ионы) m/z : 258,0 ($M+H$)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 23, синтезировали согласно способу, описанному в примере В, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

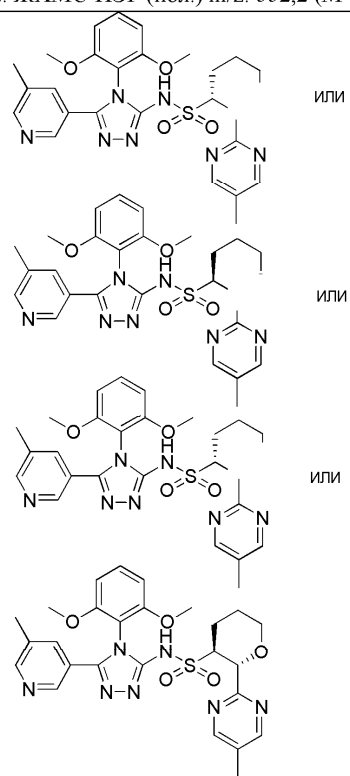
Таблица 23

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
643.5	(2R,3R)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид и (2R,3S)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид и (2S,3R)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид и (2S,3S)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид (пример 643.4), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.0), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), карбонат цезия (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), йодид меди (I) (Strem Chemicals, Inc.)	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид и (2S,3S)-N-(4-(2,6-

		диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 552,2 (M+H) ⁺ .
643.0	Соединение согласно примеру 643.5 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: AD (10 мкм, 21 мм x 25 см, 50/50/50 р=144). Органический модификатор: 35% изопропанол с 20 mM NH ₃ . F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=144 бар (14,4 МПа). Образец (89 мг) полностью растворяли в 5 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 1,2 мл. Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-

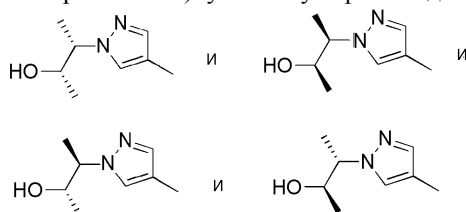
		(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (d, J=1,5 Гц, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 6,71-6,74 (m, 2H), 5,0 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,17-4,21 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,75 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11-2,19 (m, 1H), 1,37-1,40 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 552,2 (M+H)⁺.
644.0	Соединение согласно примеру 643.5 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: AD (10 мкм, 21 мм x 25 см, 50/50/50 р=144). Органический модификатор: 35% изoproпанол с 20 mM NH₃. F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=144 бар (14,4 МПа). Образец (89 мг) полностью растворяли в 5 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 1,2 мл. Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид или

		(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (s, 2H), 8,45 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,37 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 6,71-6,74 (m, 2H), 5,0 (d, J=2,9 Гц, 1H), 4,17-4,21 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,72-3,75 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11-2,19 (m, 1H), 1,37-1,40 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 552,2 (M+H)⁺.
645.0	Соединение согласно примеру 643.5 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: АД (10 мкм, 21 мм x 25 см, 50/50/50 р=144). Органический модификатор: 35% изопропанол с 20 мМ NH₃. F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. Р=144 бар (14,4 МПа). Образец (89 мг) полностью растворяли в 5 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 1,2 мл. Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый третьим в указанных условиях.	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-

		4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,63 (d, J=0,7 Гц, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 6,71-6,75 (m, 2H), 4,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,82-3,85 (скрытый m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,51-3,56 (m, 1H), 2,39-2,42 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 552,2 (M+H)⁺.
646.0	Соединение согласно примеру 643.5 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: АД (10 мкм, 21 мм x 25 см, 50/50/50 р=144). Органический модификатор: 35% изопропанол с 20 mM NH₃. F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=144 бар (14,4 МПа). Образец (89 мг) полностью растворяли в 5 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 1,2 мл. Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый четвертым в указанных условиях.	 (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-

		пиран-3-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,5 (шир. s, 1H), 8,63 (d, J=0,7 Гц, 2H), 8,47 (шир. s, 1H), 8,36 (шир. s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 6,71-6,76 (m, 2H), 4,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,82-3,85 (скрытый m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,51-3,56 (m, 1H), 2,39-2,42 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,77-1,90 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 552,2 (M+H)⁺.
--	--	---

Пример 647.0. Получение (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамида, и (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамида, и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамида, и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамида.

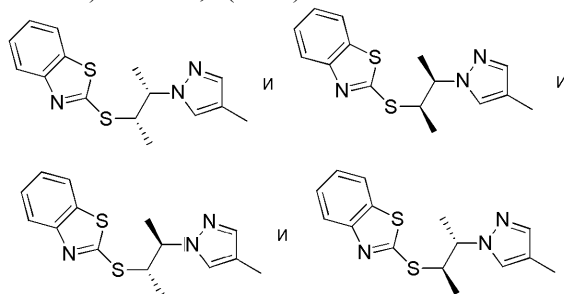


647.1

(2R,3R)-3-(4-Метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ол и (2R,3S)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ол и (2S,3R)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ол и (2S,3S)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ол, пример 647.1.

В перемешиваемую смесь 4-метилпиразола (0,250 мл, 3,04 ммоль) и 2,3-диметилоксирана (0,44 г, 6,1 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) в 15×45 мм пробирке Chem Glass с красной герметичной пробкой по частям добавляли карбонат цезия (1,49 г, 4,57 ммоль). Закрывали смесь и перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Затем смесь помещали непосредственно в картридж с оксидом кремния и очищали на 24 г колонке с силикагелем RediSep в системе Isco CombiFlash с использованием градиента 0-10% смесей MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 647.1 (470 мг).

ЖХМС (положительные ионы) m/z: 155,2 (M+H)⁺.

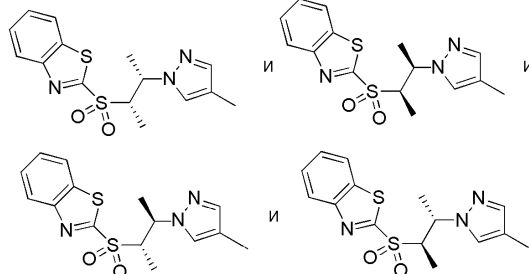


647.2

2-(((2R,3R)-3-(4-Метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)тио)бензо[d]тиазол, и 2-(((2R,3S)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)тио)бензо[d]тиазол, и 2-(((2S,3R)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)тио)бензо[d]тиазол и 2-(((2S,3S)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)тио)бензо[d]тиазол, пример 647.2.

В перемешиваемый раствор трифенилфосфина (1,2 г, 4,57 ммоль) в толуоле (15 мл) в атмосфере N_2 при $0^\circ C$ добавляли диэтилазодикарбоксилат (40% в толуоле, 1,39 мл, 3,05 ммоль). Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 10 мин и добавляли соединение согласно примеру 647.1 (0,470 г, 3,05 ммоль). Смесь перемешивали еще 10 мин и добавляли 2-меркаптобензотиазол (0,538 мл, 4,57 ммоль) в толуоле (5,0 мл). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 24 ч. Концентрировали полученную смесь в вакууме и остаток помещали непосредственно в картридж с оксидом кремния, очищали на 40 г колонке с силикагелем в системе Isco CombiFlash с использованием градиента 0-100% смесей EtOAc в гептане в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 647.2 (1,06 г).

ЖХМС (положительные ионы) m/z : 304,0 ($M+H$)⁺.

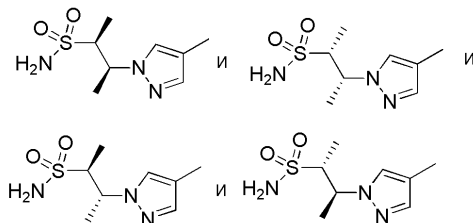


647.3

2-(((2R,3R)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)сульфонил)бензо[d]тиазол, и 2-(((2R,3S)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)сульфонил)бензо[d]тиазол, и 2-(((2S,3R)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)сульфонил)бензо[d]тиазол, и 2-(((2S,3S)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)сульфонил)бензо[d]тиазол, пример 647.3.

В раствор соединения согласно примеру 647.2 (1,06 г, 2,1 ммоль) в ДХМ (11 мл) медленно добавляли mCPBA (0,939 г, 4,19 ммоль) при $0^\circ C$. Затем перемешивали полученную смесь при КТ и отслеживали путем ЖХМС. После завершения взаимодействия медленно по частям добавляли тиосульфат натрия (3,31 г, 21,0 ммоль) для гашения реакции и затем перемешивали смесь при КТ еще 30 мин. Полученный продукт помещали непосредственно в картридж с оксидом кремния и очищали на 40 г колонке с силикагелем RediSep в системе Isco CombiFlash с использованием градиента 0-100% смесей EtOAc в гексане в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 647.3 (638 мг).

ЖХМС (положительные ионы) m/z : 336,2 ($M+H$)⁺.



647.4

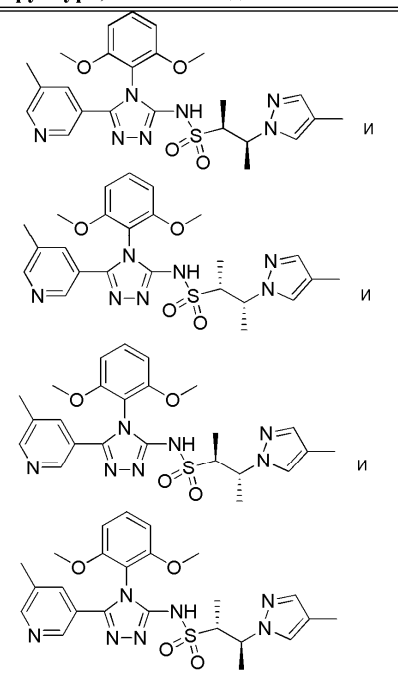
(2R,3R)-3-(4-Метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид? и (2R,3S)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид? и (2S,3R)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид? и (2S,3S)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 647.4.

В перемешиваемый раствор 647.4 (0,638 г, 1,90 ммоль) в MeOH (10 мл) медленно добавляли карбонат калия (0,230 мл, 3,80 ммоль) при $0^\circ C$. Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 24 ч. Концентрировали смесь и сушили остаток в вакууме. К остатку добавляли воду (9,51 мл, 1,90 ммоль), смесь перемешивали и обрабатывали амидопероксимонсерной кислотой (0,452 г, 3,99 ммоль) и ацетатом калия (0,21 г, 2,09 ммоль) соответственно. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч и затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора NaCl. Полученную смесь экстрагировали 30% смесью iPrOH/хлороформ (2×30 мл) и ДХМ (2×30 мл). Объединенные экстракты сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на 24 г колонке с силикагелем RediSep в системе Isco CombiFlash с использованием градиента 0-10% смесей MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 647.4 (334 мг).

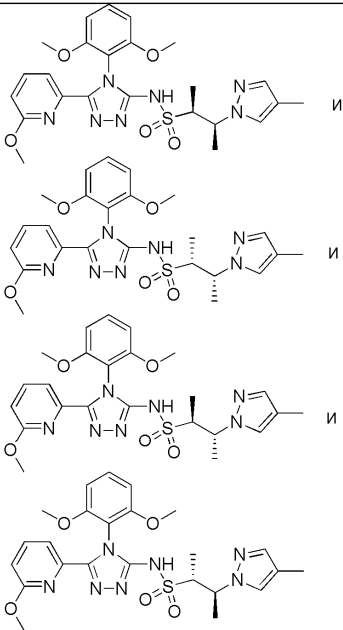
ЖХМС (положительные ионы) m/z : 218,1 ($M+H$)⁺.

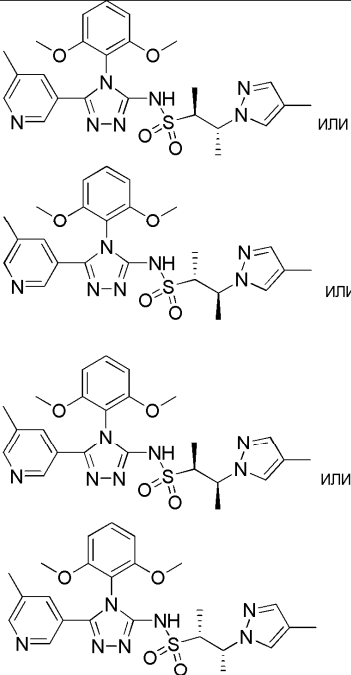
Соединения, приведенные в табл. 24, синтезировали согласно способу, описанному в примере В, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

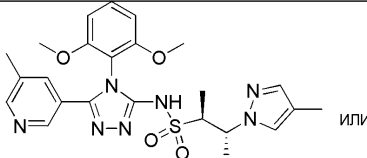
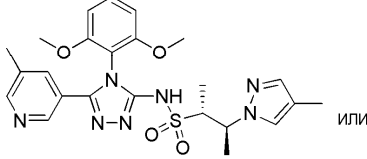
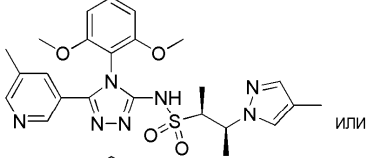
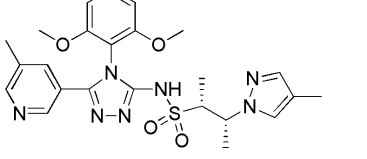
Таблица 24

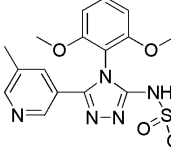
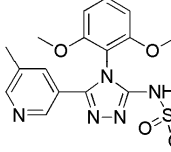
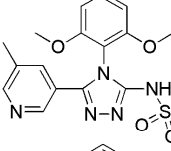
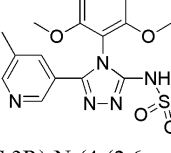
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
647.0	(2R,3R)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2R,3S)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3S)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 647.4). 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиридин (пример 2.0), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), карбонат цезия (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), йодид меди (I) (Strem Chemicals, Inc.)	 (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 512,2 (M+H)⁺.

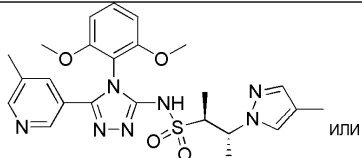
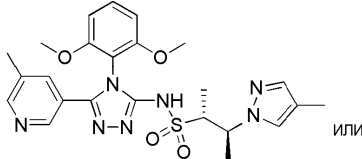
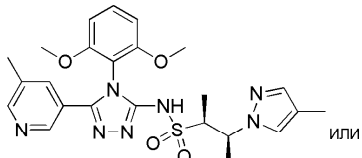
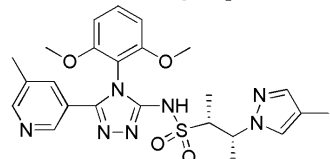
648.0	(2R,3R)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид и (2R,3S)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид и (2S,3R)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид и (2S,3S)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид (пример 643.4), 2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-метоксипиридин (пример 2.2), (2R,3R)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид и (2R,3S)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид и (2S,3R)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид и (2S,3S)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид (пример 643.4), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), карбонат цезия (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), йодид меди (I) (Strem Chemicals, Inc.)	и и и и (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид и (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 568,2 (M+H)⁺.
--------------	--	---

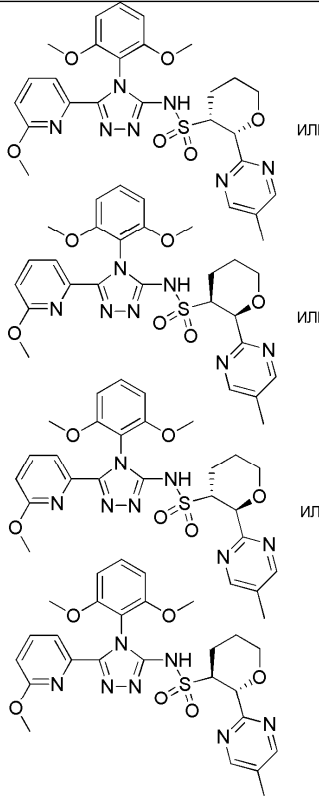
649.0	(2R,3R)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2R,3S)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3S)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 647.4). 2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-метоксипиридин (пример 2.2). Транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), карбонат цезия (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), йодид меди (I) (Strem Chemicals, Inc.)	 (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 528,2 (M+H)⁺.
-------	--	---

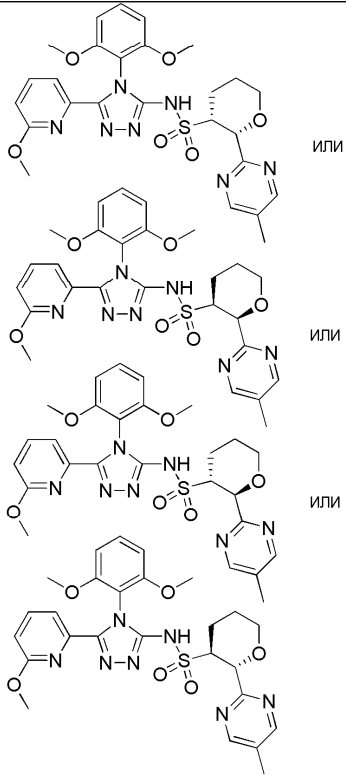
650.0	Соединение согласно примеру 647.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: 1-я стадия очистки путем препаративной СФХ: IE (21×150 мм, 5 мкм), органический модификатор: 50% EtOH с 20 mM NH₃, F=50 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. 2-я стадия очистки путем препаративной СФХ: AD-H (21×250 мм, 5 мкм), органический модификатор: 25% EtOH с 20 mM NH₃, F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,4 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,61 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,62-4,69 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,69 (d, J= 6,8 Гц, 3H), 1,07 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 512,2 (M+H)⁺.
-------	---	--

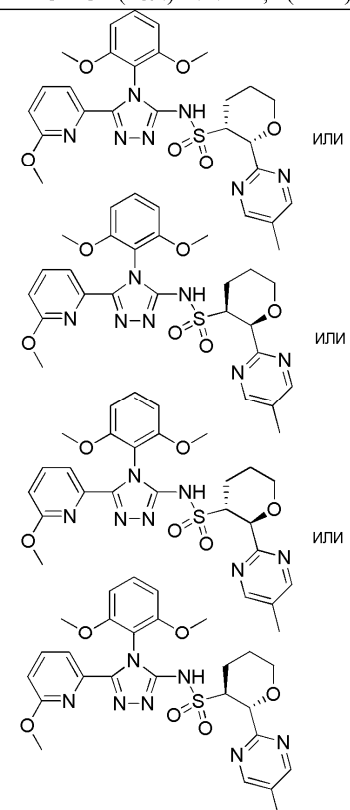
651.0	Соединение согласно примеру 647.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: 1-я стадия очистки путем препаративной СФХ: IE (21×150 мм, 5 мкм), органический модификатор: 50% EtOH с 20 mM NH₃. F=50 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. 2-я стадия очистки путем препаративной СФХ: AD-H (21×250 мм, 5 мкм), органический модификатор: 25% EtOH с 20 mM NH₃. F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  или  или  (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид с метаном (1:1) или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,4 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,61 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,62-4,69 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,69 (d, J= 6,8 Гц, 3H), 1,07 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 512,2 (M+H)⁺.
---------------------	--	---

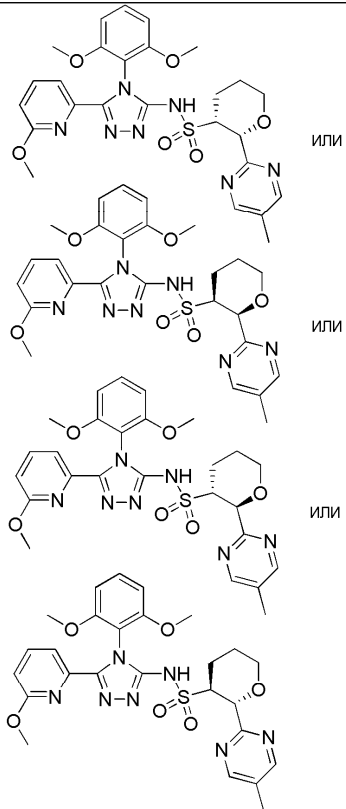
652.0	Соединение согласно примеру 647.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: 1-я стадия очистки путем препаративной СФХ: IE (21×150 мм, 5 мкм), органический модификатор: 50% EtOH с 20 mM NH₃. F=50 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. 2-я стадия очистки путем препаративной СФХ: AD-H (21×250 мм, 5 мкм), органический модификатор: 25% EtOH с 20 mM NH₃. F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый третьим в указанных условиях.	 или  или  или  (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид с метаном (1:1) или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,60 (dd, J=8,6, 1,2 Гц, 2H), 5,01-5,07 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,55 (d, J= 7,0 Гц, 3H), 1,30 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 512,2 (M+H)⁺.
653.0		

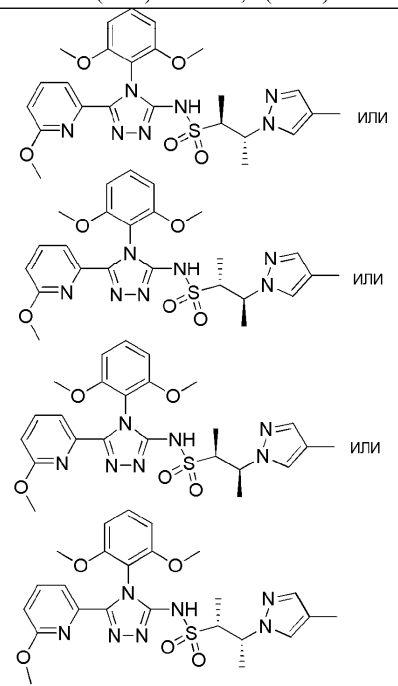
		 или  или  или  (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид с метаном (1:1) или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,59 (dd, J=8,5, 1,7 Гц, 2H), 5,01-5,07 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,54 (d, J= 7,0 Гц, 3H), 1,28 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 512,2 (M+H)⁺.
--	--	---

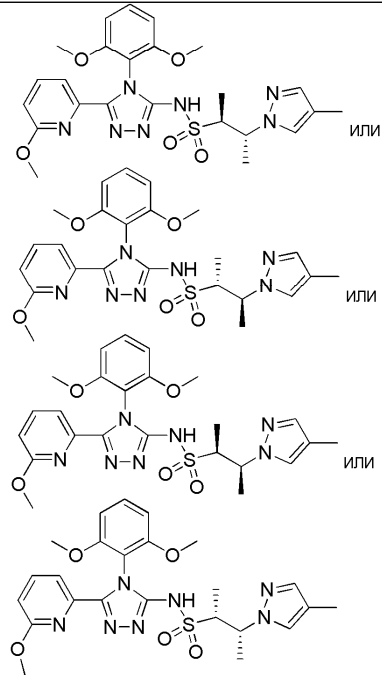
654.0	Соединение согласно примеру 648.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: AD-H (21×150 мм, 5 мкм), органический модификатор: 30% EtOH с 20 mM NH₃, 70% диоксида углерода, F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=186 бар (18,6 МПа). Образец полностью растворяли в 15 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 0,7 мл. Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или или или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,1 (шир.s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,29 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 6,59
---------------------	---	--

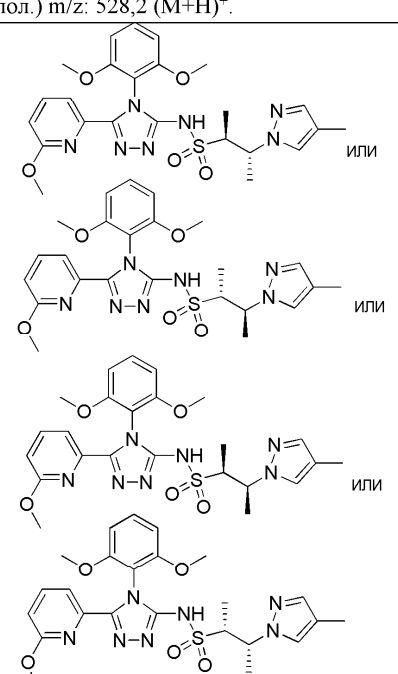
		(dd, $J=8,6$, $8,6$ Гц, 2H), 5,00 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,22 (dd, $J=11,2$, $4,0$ Гц, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,66-3,73 (скрытый m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06-2,16 (m, 1H), 1,32-1,38 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 568,1 (M+H) ⁺ .
655.0	Соединение согласно примеру 648.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: AD-H (21×150 мм, 5 мкм), органический модификатор: 30% EtOH с 20 mM NH₃, 70% диоксида углерода, F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=186 бар (18,6 МПа). Образец полностью растворяли в 15 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 0,7 мл. Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-

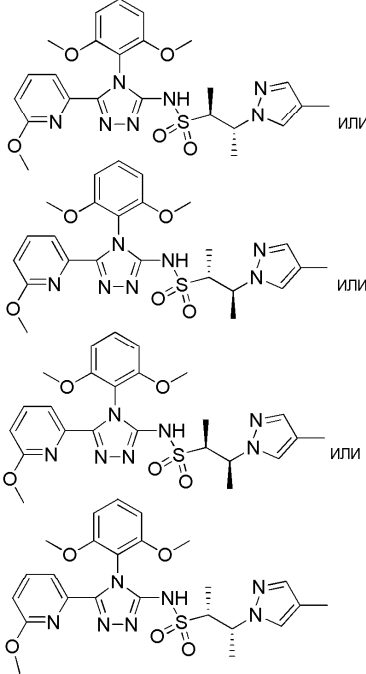
		метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (s, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,29 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,57-6,61 (m, 2H), 5,00 (d, J=2,9 Гц, 1H), 4,22 (dd, J=11,2, 4,0 Гц, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,31-1,37 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 568,1 (M+H)⁺.
656.0	Соединение согласно примеру 648.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: AD-H (21×150 мм, 5 мкм), органический модификатор: 30% EtOH с 20 mM NH₃. 70% диоксида углерода, F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=186 бар (18,6 МПа). Образец полностью растворяли в 15 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 0,7 мл. Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый третьим в указанных условиях.	 (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-

		ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-сульфонамид ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,42 (шир.s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,32 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,58-6,64 (m, 2H), 4,81 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,51-3,68 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 568,1 (M+H)⁺.
657.0	Соединение согласно примеру 648.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: AD-H (21×150 мм, 5 мкм), органический модификатор: 30% EtOH с 20 mM NH₃. 70% диоксида углерода, F=70 мл/мин, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=186 бар (18,6 МПа). Образец полностью растворяли в 15 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 0,7 мл. Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый четвертым в указанных условиях.	 (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-

		2H-пиран-3-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,43 (шир.s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,32 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,58-6,64 (m, 2H), 4,81 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,51-3,68 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,45-2,48 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 568,1 (M+H)⁺.
658.0	Соединение согласно примеру 649.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: колонка: Chiralcel ОХ-Н (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 73:27 (А:В), А: жидкий CO₂ В: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220 нм, давление на входе 172-179 бар (17,2-17,9 МПа). Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-

		метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,63 (скрытый m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (скрытый dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,67-6,71 (m, 1H), 6,60 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,60-4,67 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 528,2 (M+H)⁺.
659.0	Соединение согласно примеру 649.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: колонка: Chiralcel OX-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 73:27 (А:В), А: жидкий CO₂ В: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220 нм, давление на входе 172-179 бар (17,2-17,9 МПа). Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

		ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,63 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (шир.s, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 6,60 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,60-4,67 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 528,2 (M+H)⁺.
660.0	Соединение согласно примеру 649.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: колонка: Chiralcel OX-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 73:27 (А:В), А: жидкий CO₂ В: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220 нм, давление на входе 172-179 бар (17,2-17,9 МПа). Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый третьим в указанных условиях.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-

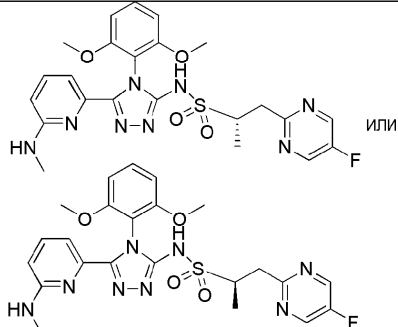
		сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,58-7,63 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,69 (dd, J=3,9, 3,9 Гц, 1H), 6,57-6,60 (m, 2H), 5,00-5,06 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,53 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,29 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 528,2 (M+H)⁺.
661.0	Соединение согласно примеру 649.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: колонка: Chiralcel OX-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 73:27 (А:В), А: жидкий CO₂ В: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, 220 нм, давление на входе 172-179 бар (17,2-17,9 МПа). Собирали четыре пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый четвертым в указанных условиях.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-

		диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59-7,64 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (шир.s, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,57-6,60 (m, 2H), 5,00-5,06 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,53 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,29 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 528,2 (M+H)⁺.
--	--	--

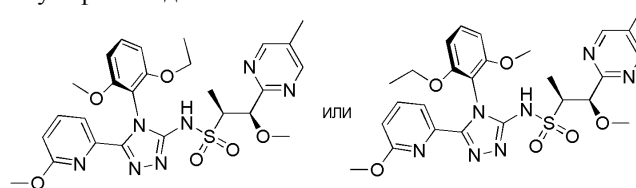
Соединения, приведенные в табл. 25, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 25

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
662.0	6- (метиламино) – пиколиногидразид (пример 3.25), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), (S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид (пример 9.0) Рацемические продукты разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при	(R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(метиламино) пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-

	помощи следующего способа: колонка: Chiralcel OX-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм) Подвижная фаза: 60:40 (А:В) А: жидкий CO₂; В: EtOH (20 mM NH₃); расход: 70 мл/мин температура колонки/печи: 40°C; 66,1 220 нм 4,9 мг/проба; давление на входе 193–200 бар (19,3–20,0 МПа) Собирали два пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	(метиламино) пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (s, 2H), 7,40 (t, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,32 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 2H), 6,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,15 (шир.s, 1H), 3,75–3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,09 (dd, J=14,7, 9,8 Гц, 1H), 2,41 (d, J=5,1 Гц, 3H), 1,31 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,1 (M+H)⁺.
663.0	6-(метиламино)-пиколиногидразид (пример 3.25), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), (S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид (пример 9.0) Рацемические продукты разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии при помощи следующего способа: колонка: Chiralcel OX-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм) Подвижная фаза: 60:40	 (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(метиламино) пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(метиламино) пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,0 (шир.s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,40 (dd, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 2H), 6,33 (d, J=8,2 Гц, 8,2 Гц, 1H), 4,15 (шир.s, 1H), 3,75–3,82 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,09 (dd, J=14,7, 9,8 Гц, 1H), 2,41 (d, J=5,1 Гц, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,1 (M+H)⁺.
	(А:В) А: жидкий CO₂; В: EtOH (20 mM NH₃); расход: 70 мл/мин температура колонки/печи: 40°C; 220 нм 4,9 мг/проба; давление на входе 193–200 бар (19,3–20,0 МПа) Собирали два пика; продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	(dd, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 2H), 6,33 (d, J=8,2 Гц, 8,2 Гц, 1H), 4,15 (шир.s, 1H), 3,75–3,82 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,09 (dd, J=14,7, 9,8 Гц, 1H), 2,41 (d, J=5,1 Гц, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,1 (M+H)⁺.

Пример 664.0. Получение (1R,2S,P)-N-(4-(2-этокси-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S,M)-N-(4-(2-этокси-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



664.0

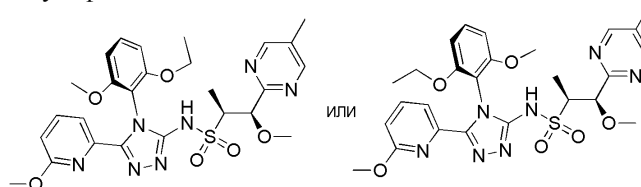
(1R,2S,P)-N-(4-(2-Этокси-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1R,2S,M)-N-(4-(2-этокси-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 664.

Проводили очистку соединения согласно примеру 43.0 (45 мг, отношение 1:1 Р- и М-атропизомеров) путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии для разделения двух атропизомерных продуктов. Способ препаративной СФХ: колонка: Chiralpak AD-H (150×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 85:15 (А:В), А: жидкий CO₂, В: EtOH, расход: 70 мл/мин, 220 нм, давление на входе 213 бар (21,3 МПа), получали два пика с э.и. >99,5%: Элюируемый первым пик (10 мг) представлял собой соединение согласно примеру 664.0, (1R,2S,P)-N-(4-(2-этокси-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S,M)-N-(4-(2-этокси-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,59 (s, 2H), 7,71 (dd, J=8,3, 7,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,37 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,64-6,80 (m, 3H), 4,82 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,98 (dq, J=9,7, 6,9 Гц, 1H), 3,84 (dq, J=9,7, 7,0 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,20-1,30 (m, 3H), 1,07-1,13 (m, 1H), 1,02 (t, J=6,9 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 570,2 (M+H)⁺.

Пример 665.0. Получение (1R,2S,P)-N-(4-(2-этокси-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида или (1R,2S,M)-N-(4-(2-этокси-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



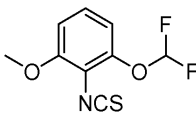
665.0

Элюируемый вторым пик (10 мг) представлял собой соединение согласно примеру 665.0, (1R,2S,M)-N-(4-(2-этокси-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S,P)-N-(4-(2-этокси-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,61 (s, 2H), 7,69-7,80 (m, 1H), 7,60 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,66-6,83 (m, 3H), 4,86 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,97-4,08 (m, 1H), 3,88 (dq, J=9,7, 7,0 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (dq, J=7,0, 4,3 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,24-1,29 (m, 3H), 1,07-1,11 (m, 4H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 570,2 (M+H)⁺.

Пример 666.0. Получение (1R,2S,P)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида и (1R,2S,M)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



666.1

1-(Дифторметокси)-2-изотиоцианато-3-метоксибензол, пример 666.1.

Стадия 1. 3-Метокси-2-нитрофенол.

В колбу, содержащую 1-фтор-3-метокси-2-нитробензол (1,00 г, 5,84 ммоль, Apollo Scientific) и 2-(метилсульфонил)этанол (0,77 г, 6,19 ммоль, Aldrich), в атмосфере N_2 добавляли ДМСО (5 мл) и трет-бутоксид калия (6,19 мл, 6,19 ммоль, 1,0 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при КТ в течение 20 ч. Добавляли дополнительные порции 2-(метилсульфонил)этанола (0,77 г, 6,19 ммоль) и трет-бутоксид калия (6,19 мл, 6,19 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 3,5 ч. Затем гасили реакцию 1н. HCl (20 мл) до pH<1 и экстрагировали смесь EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические фракции промывали 1н. NaOH (2×50 мл) и объединяли водные слои и подкисляли до pH 1 при помощи 5н. HCl и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением продукта в виде оранжевого маслянистого вещества. Очистка путем автоматической флэш-хроматографии (40 г SiO_2 , 0-100% EtOAc/гексаны) приводила к получению 3-метокси-2-нитрофенола (0,88 г, 5,20 ммоль, выход 89%) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=8,5, 1,2 Гц, 1H), 6,56 (dd, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 170,2 ($M+H$)⁺; m/z: 152,2 ($M-H_2O$)⁺.

Стадия 2. 1-(Дифторметокси)-3-метокси-2-нитробензол.

В круглодонную колбу, содержащую 3-метокси-2-нитрофенол (310 мг, 1,833 ммоль), добавляли ДМФ (5 мл), карбонат цезия (1194 мг, 3,67 ммоль) и 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (559 мг, 3,67 ммоль). Реакционную смесь грели на масляной бане при 100°C в атмосфере N_2 в течение 4 ч. Затем охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединяли органические слои, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Очистка путем автоматической флэш-хроматографии (80 г SiO_2 , 0-100% EtOAc/гексаны) приводила к получению 1-(дифторметокси)-3-метокси-2-нитробензола (398 мг, 1,82 ммоль, выход 99%) в виде оранжевого маслянистого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,01-6,87 (m, 2H), 6,55 (t, J=72,5 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

Стадия 3. 2-(Дифторметокси)-6-метоксианилин.

В круглодонную колбу, содержащую 1-(дифторметокси)-3-метокси-2-нитробензол (398 мг, 1,816 ммоль), добавляли порошок железа (507 мг, 9,08 ммоль) и хлорид аммония (97 мг, 1,816 ммоль). Добавляли EtOH (20 мл) и H_2O (2 мл) и грели полученную смесь на масляной бане при 80°C в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Фильтровали суспензию и концентрировали фильтрат. Очистка путем автоматической флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , 0-40% 3:1 EtOAc:EtOH/гептан) приводила к получению 2-(дифторметокси)-6-метоксианилина (260 мг, 1,38 ммоль, выход 76%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,75-6,64 (m, 3H), 6,48 (t, J=74,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H).

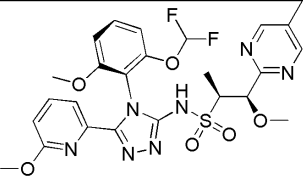
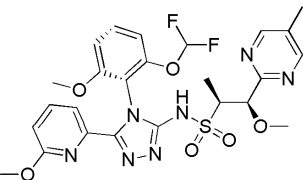
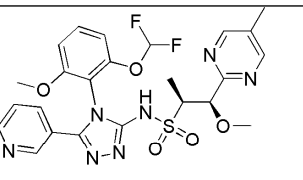
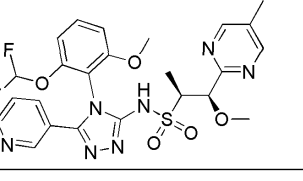
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 190,1 ($M+H$)⁺.

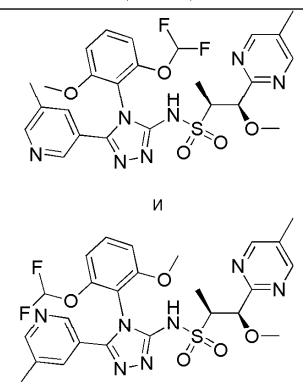
Стадия 4. 1-(Дифторметокси)-2-изотиоцианато-3-метоксибензол.

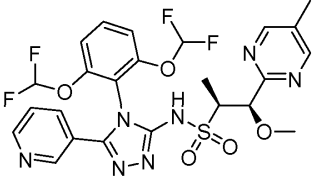
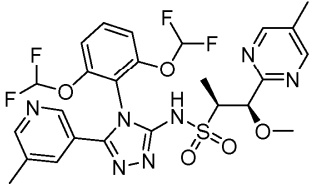
В 50 мл круглодонную колбу, содержащую 2-(дифторметокси)-6-метоксианилин (260 мг, 1,375 ммоль) в ДХМ (10 мл), при КТ добавляли 1,1'-тиокарбонил-бис-(пиридин-2(1H)-он) (319 мг, 1,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N_2 в течение 20 ч. Затем концентрировали реакционную смесь с получением соединения согласно примеру 666.1 в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Соединения, приведенные в табл. 26, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

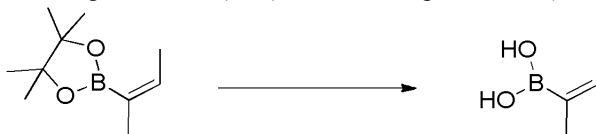
Таблица 26

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
666.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (промежуточное соединение 14.0), 6-метоксипиколиногидразид (промежуточное соединение 3.18), 1-(дифторметокси)-2-изоцианато-3-метоксибензол (пример 666.1)	 и  (1<i>R</i>,2<i>S</i>,<i>P</i>)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1<i>R</i>,2<i>S</i>,<i>M</i>)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) (отношение 1:1 Р- и М-атропизомеров) δ 8,72 (s, 4H), 7,56-7,73 (m, 4H), 7,39 (t, J=8,5 Гц, 2H), 6,79-6,98 (m, 4H), 6,68-6,77 (m, 2H), 6,24-6,85 (m, 2H), 4,98 (dd, J=6,7, 4,5 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,77 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,15 (s, 6H), 2,38 (s, 6H), 1,33 (dd, J=7,0, 3,8 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 592,1 (M+H)⁺.
667.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (промежуточное соединение 14.0), никотиногидразид (Aldrich), 1-(дифторметокси)-2-изоцианато-3-	 и 

	метоксибензол (пример 666.1)	(1<i>R</i>, 2<i>S</i>, <i>P</i>)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1<i>R</i>, 2<i>S</i>, <i>M</i>)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) (отношение 1:1 Р- и М-атропизомеров) ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,60-8,69 (m, 8H), 7,77-7,87 (m, 2H), 7,48 (t, J=8,5 Гц, 2H), 7,35 (dd, J=8,0, 5,0 Гц, 2H), 6,83-7,00 (m, 4H), 6,33-6,89 (m, 2H), 4,95 (dd, J=7,7, 4,5 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,81 (m, 2H) 3,33 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 1,37 (dd, J=7,0, 5,0 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 562,1 (M+H)⁺.
668.0	(1<i>R</i>, 2<i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид (промежуточное соединение 14.0), 5-метилникотиногидразид (JPM2 Pharmaceuticals), 1-(дифторметокси)-2-изоцианато-3-метоксибензол (пример 666.1)	 (1<i>R</i>, 2<i>S</i>, <i>P</i>)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1<i>R</i>, 2<i>S</i>, <i>M</i>)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) (отношение 1:1 Р- и М-атропизомеров) δ 8,67 (s, 4H), 8,55 (d, J=1,2 Гц, 2H), 8,43 (s, 2H), 7,95 (s, 2H), 7,51 (t, J=8,6 Гц,

		2H), 6,83–6,98 (m, 4H), 6,33–6,90 (m, 2H), 4,96 (dd, $J=6,1$, 4,5 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,68–3,78 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,36 (s, 6H), 1,36 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,35 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 576,0 (M+H) ⁺ .
669.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (промежуточное соединение 14.0), никотиногидразид (Aldrich), 1,3-бис(дифторметокси)-2-изоцианатобензол (промежуточное соединение 1.5)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(2,6-бис(дифторметокси)фенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (dd, $J=5,0$, 1,6 Гц, 1H), 8,60–8,65 (m, 3H), 7,78 (dt, $J=8,1$, 1,9 Гц, 1H), 7,51–7,63 (m, 1H), 7,34 (dd, $J=8,0$, 4,9 Гц, 1H), 7,21 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,25–6,87 (m, 2H), 4,92 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,63–3,77 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,35 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 598,1 (M+H)⁺.
670.0	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (промежуточное соединение 14.0), 5-метилникотиногидразид (JPM2 Pharmaceuticals), 1,3-бис(дифторметокси)-2-изоцианатобензол (промежуточное соединение 1.5)	 (1<i>R</i>,2<i>S</i>)-N-(4-(2,6-бис(дифторметокси)фенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,16–7,25 (m, 2H), 6,22–6,97 (m, 2H), 4,91 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,70 (dd, $J=7,0$, 4,5 Гц, 1H), 3,31 (s,
		3H), 2,34 (s, 6H), 1,35 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 612,0 (M+H) ⁺ .

Пример 671.0. Получение (2*R*,3*R*)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида и (2*S*,3*S*)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.

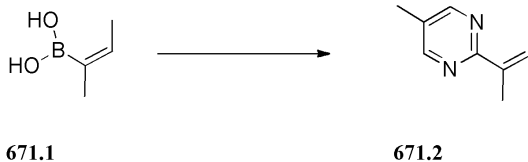


671.1

(Е)-Бут-2-ен-2-илбороновая кислота, пример 671.1.

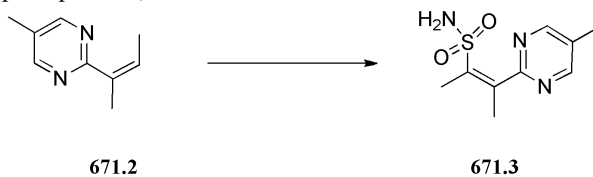
В перемешиваемый раствор пинаколинового эфира (Е)-2-бутен-2-бороновой кислоты (5,0 г, 0,0274 моль) в ацетоне (25,0 мл) и воде (25,0 мл) при КТ добавляли периодат натрия (5,87 г, 0,027 моль) и

ацетат аммония (2,11 г, 0,0274 моль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Затем реакционную смесь частично концентрировали в вакууме для удаления ацетона и разбавляли МТБЭ (50,0 мл). Разделяли две полученные фазы и экстрагировали водный слой МТБЭ (2×25,0 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта (Е)-бут-2-ен-2-илбороновой кислоты, пример 671.1, с выходом 44%.



(Z)-2-(Бут-2-ен-2-ил)-5-метилпиридин, пример 671.2.

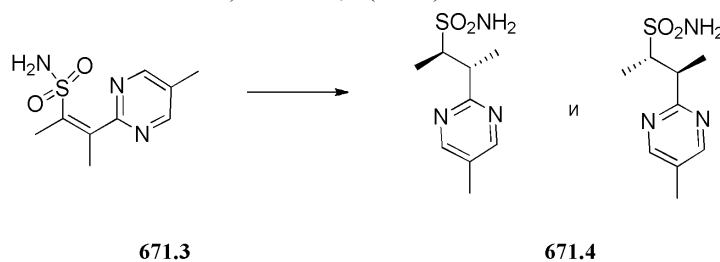
В круглодонную колбу помещали IPA (600 мл) и продували аргоном в течение 1-2 ч при 25-30°C. В колбу помещали 2-хлор-5-метилпиридин (30,0 г, 0,233 ммоль) и перемешивали смесь в течение 5-10 мин, после чего добавляли трехосновный фосфат калия (98,9 г, 466 моль), (Е)-бут-2-ен-2-илбороновую кислоту, пример 671.1 (34,9 г, 0,349 моль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (4,2 г, 8,8 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (2,13 г, 2,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10-15 мин в атмосфере аргона и затем нагревали до 75-80°C в течение 12-16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C. Затем медленно добавляли воду (300,0 мл) и МТБЭ (180,0 мл). Разделяли водный и органический слои. Водный слой экстрагировали МТБЭ (60,0 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (60,0 мл). Концентрировали органический слой в вакууме с получением неочищенного продукта, который разбавляли гептаном (150,0 мл) и МТБЭ (75,0 мл). Полученную выше смесь трижды экстрагировали водн. хлороводородной кислотой. Объединенные органические слои промывали гептаном (30,0 мл), подщелачивали раствором гидроксида натрия до pH 10 и экстрагировали гептаном (90,0 мл). Разделяли водный и органический слои и экстрагировали водный слой гептаном (30,0 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением (Z)-2-(бут-2-ен-2-ил)-5-метилпиридина, пример 671.2, с выходом 68%.



(Z)-3-(5-Метилпиридин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфонамид, пример 671.3.

Указанное соединение получали аналогично с использованием (Z)-2-(бут-2-ен-2-ил)-5-метилпиридина, пример 671.2, в качестве исходного согласно способам, описанным в примерах 10.02-10.05, с общим выходом 22%.

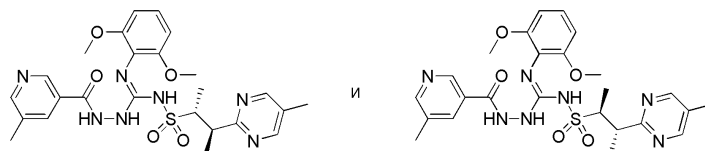
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 228,3 (M+H)⁺.



(2R,3R)-3-(5-Метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3S)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 671.4.

В колбу для встряхивателя Парра помещали MeOH (30,0 мл) и (Z)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфонамид, пример 671.3 (0,5 г, 1,0 экв.). Полученный прозрачный раствор продували газообразным азотом, после чего добавляли 10% палладий на углеродной подложке (0,05 г). Реакционную смесь гидрировали под давлением 50 psi (345 кПа) водорода в течение 8 ч. Затем фильтровали реакционную смесь через небольшую подложку фильтрующего агента марки Celite® и концентрировали фильтрат в вакууме с получением титльных соединений (2R,3R)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида и (2S,3S)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида, пример 671.4, в виде рацемической смеси с выходом 20%.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 230,2 (M+H)⁺.

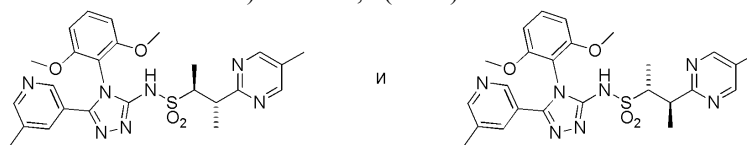


671.5

(Z)-N'-(2,6-Диметоксифенил)-2-(5-метилникотиноил)-N-(((2R,3R)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-ил)сульфонил)гидразинкарбоксимидаид и (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилникотиноил)-N-(((2S,3S)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-ил)сульфонил)гидразинкарбоксимидаид, пример 671.5.

Рацемическую смесь (2R,3R)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида и (2S,3S)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида, пример 671.4 (88 мг, 0,38 ммоль), объединяли с 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензолом, промежуточное соединение 1.0 (76 мг, 0,38 ммоль), карбонатом цезия (150 мг, 0,46 ммоль) и NMP (6,0 мл). Смесь нагревали в нагревательном блоке, установленном на 45°C. Через 17 ч добавляли дополнительную порцию карбоната цезия (100 мг, 0,31 ммоль) и устанавливали нагревательный блок на 60°C. После нагревания в течение еще 1 ч и 45 мин оставляли реакционную смесь охлаждаться до комнатной температуры, после чего за один раз добавляли 5-метилникотиногидразид (65,3 мг, 0,422 ммоль) и EDCI (88 мг, 0,461 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, после чего добавляли дополнительное количество 5-метилникотиногидразида (65 мг, 0,42 ммоль) и EDCI (88 мг, 0,46 ммоль). После перемешивания в течение 17 ч при КТ добавляли воду (10 мл) и доводили pH реакционной смеси до pH 4 фосфорной кислотой и дважды экстрагировали EtOAc. Концентрировали объединенные органические слои и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем RediSep-Sep, элюируя с градиентом 5-20% смесями MeOH/EtOAc, с получением титульного соединения (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилникотиноил)-N-(((2R,3R)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-ил)сульфонил)гидразинкарбоксимидаид и (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилникотиноил)-N-(((2S,3S)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-ил)сульфонил)гидразинкарбоксимидаид, пример 671.5 (130 мг, 0,24 ммоль, выход 63%), в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 542,2 (M+H)⁺.



671.0

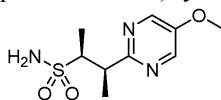
(2R,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиридинил)-2-бутансульфонамид и (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиридинил)-2-бутансульфонамид, пример 671.0.

К (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилникотиноил)-N-(((2R,3R)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-ил)сульфонил)гидразинкарбоксимидаиду и (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилникотиноил)-N-(((2S,3S)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-ил)сульфонил)гидразинкарбоксимидаиду, пример 671.5 (0,055 г, 0,102 ммоль), добавляли IPA (0,5 мл) и воду (0,5 мл). В полученную суспензию добавляли 1н. водный NaOH (0,122 мл, 0,122 ммоль) с получением желтого раствора, который переносили в пробирку с закрывали завинчивающейся крышкой. Закрытую пробирку помещали в нагревательный блок, установленный на 70°C. Через 28 ч оставляли пробирку охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли 2 М водную лимонную кислоту (0,036 мл, 0,072 ммоль) и отфильтровывали белый осадок, промывали водой и сушили с получением титульного соединения (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиридинил)-2-бутансульфонамида и (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиридинил)-2-бутансульфонамида, пример 671.0 (0,028 г, 0,053 ммоль, выход 53%), в виде рацемической смеси.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,87 (шир.s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,20 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=8,61, 3,33 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,52-3,64 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,52 (d, J=6,65 Гц, 3H), 1,26 (d, J=6,65 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 524,2 (M+H)⁺.

Пример 672.0. Получение 2,2,2-трифторацетата (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метоксипиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.



672.1

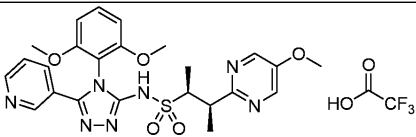
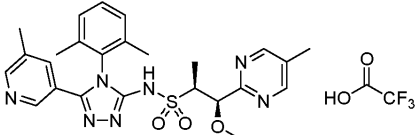
(2S,3R)-3-(5-Метоксипиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 672.1.

В круглодонную колбу помещали (2S,3R)-3-(5-фторпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (575 мг, 2,47 ммоль, пример 10.1), MeOH (7 мл) и карбонат калия (679 мг, 4,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ. Через 48 ч нагревали реакционную смесь до 50°C и перемешивали в течение 24 ч. Затем повышали температуру до 65°C и перемешивали смесь в течение 48 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ и фильтровали. Твердые вещества промывали MeOH (2×5 мл). Концентрировали фильтрат в вакууме и наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем RediSep® (Gold, 24 г), элюируя 0-40% смесями EtOAc:EtOH (3:1) в гептанах. Растворители, используемые для хроматографии, содержали примесь воды. Концентрировали органические слои из нескольких фракций в вакууме с получением смеси исходного вещества и титульного соединения (56 мг, 0,23 ммоль, выход 9%) в виде беловатого твердого вещества. Объединяли фракции, содержащие слой воды, и насыщали водный слой NaCl и экстрагировали CHCl₃:1РА (9:1, 3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением дополнительной порции титульного соединения (114 мг). Вещество использовали далее в таком виде.

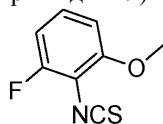
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 246,1 (M+H)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 27, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 27

П пример	Реагенты	Структура, название и данные
6 72.0	(2S, 3R)-3-(5-метокси-2-пиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 672.1), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), никотиногидразид (Aldrich)	 2,2,2-трифторацетат (2S, 3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,67-8,71 (m, 2H), 8,44 (s, 2H), 7,97 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 6,64 (dd, J=8,4, 5,5 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,76-3,81 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 1,40 (d, J=2,9 Гц, 3H), 1,38 (d, J=2,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 526,2 (M+H)⁺.
6 73.0	(1R, 2S)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 2,6-диметилфенил-изотиоцианат (Oakwood Products, Inc.), 5-метил-никотиногидразид (Bellen Chemistry Co.)	 2,2,2-трифторацетат (1R, 2S)-N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(5-метил-2-пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиридин-2-ил)-2-пропансульфонамида. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32-7,43 (m, 1H), 7,23 (d, J=7,5 Гц, 2H), 5,05 (d, J=3,4 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=6,7, 3,7 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,35-2,39 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,34 (d, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 508,3 (M+H)⁺.

Пример 674.0. Получение 2,2,2-трифторацетата (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-пропансульфонамида и 2,2,2-трифторацетата (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-пропансульфонамида.



674.1

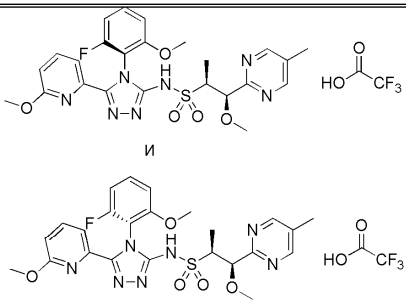
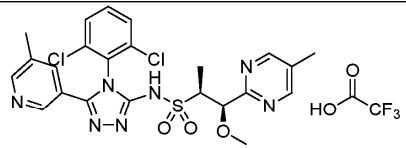
1-Фтор-2-изотиоцианато-3-метоксибензол, пример 674.1.

В раствор 2-фтор-6-метоксифениламина (240 мг, 1,7 ммоль, Indofine Chemical Co.) и ДХМ (15 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонил-ди-2(1H)-пиридон (434 мг, 1,87 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ. Через 16 ч концентрировали реакционную смесь до 1/2 объема и наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем GraceResolv (12 г), элюируя с градиентом 0-20% смесью EtOAc в гептанах, с получением титульного соединения (340 мг, 1,86 ммоль, выход 109%), в виде белого твердого вещества. Полученное таким образом вещество использовали далее без дополнительной очистки.

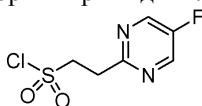
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,36 (q, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-7,05 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

Соединения, приведенные в табл. 28, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 28

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
674.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-фтор-2-изотиоцианато-3-метоксибензол (пример 674.1), 6-метокси-пиколиногидразид (пример 3.18)	 2,2,2-трифторацетат (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида и 2,2,2-трифторацетат (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,66 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 (td, $J=8,5$, 6,4 Гц, 1H), 6,84 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,71-6,80 (m, 2H), 5,02 (d, $J=4,5$ Гц, 0,5H), 4,99 (d, $J=4,8$ Гц, 0,5H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,73 (s, 1,5H), 3,72 (s, 1,5H), 3,34 (s, 1,5H), 3,31 (s, 1,5H), 3,19 (s, 1,5H), 3,18 (s, 1,5H), 2,38 (s, 1,5H), 2,37 (s, 1,5H), 1,39 (d, $J=6,3$ Гц, 1,5H), 1,36 (d, $J=6,7$ Гц, 1,5H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,1 (M+H)$^+$.
675.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 2,6-дихлорфенил-изотиоцианат (Oakwood Products, Inc.), 5-метил-никотиногидразид	 2,2,2-трифторацетат (1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,68 (s,
	(Bellen Chemistry Co.)	2H), 8,58 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,39-7,64 (m, 3H), 5,02 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,77 (dd, $J=7,0$, 4,5 Гц, 1H), 3,32-3,38 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,41 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 548,2 (M+H) $^+$.

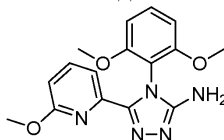
Пример 676.0. Получение 2,2,2-трифторацетата N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)этансульфонамида



676.1

2-(5-Фторпиримидин-2-ил)этансульфонил-хлорид, пример 676.1.

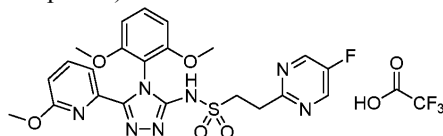
В суспензию 2-(5-фторпиримидин-2-ил)этансульфокислоты (1,71 г, 8,30 ммоль, пример 7.02) в ДХМ (30 мл) добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (2 М в ДХМ, 6,22 мл, 12,45 ммоль). Суспензию перемешивали при КТ. После перемешивания в течение 3 дней полученное таким образом вещество использовали на следующей стадии без какого-либо дополнительного определения характеристик.



676.2

4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-амин, пример 676.2.

Соединение согласно примеру 676.2 получали аналогично примеру 2.04 с использованием 6-метоксипиколиногидразида (пример 3.18).



676.0

2,2,2-Трифторацетат N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)этансульфонамида, пример 676.0.

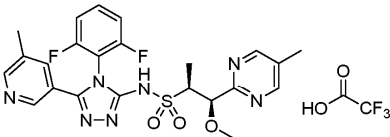
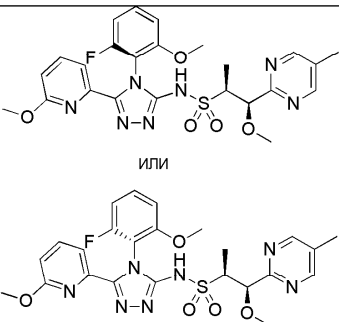
В суспензию 4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-амин (39 мг, 0,12 ммоль, пример 676.2) в ДХМ (30 мл) добавляли ТЭА (0,066 мл, 0,48 ммоль). В полученный раствор добавляли 2-(5-фторпиримидин-2-ил)этансульфонилхлорида (50 мг, 0,22 ммоль). Суспензию перемешивали при КТ. Через 24 ч реакцию смесь обрабатывали дополнительным количеством 2-(5-фторпиримидин-2-ил)этансульфонилхлорида (50 мг) и ТЭА (0,100 мл). Еще через 24 ч реакцию смесь выливали в воду и экстрагировали ДХМ (10 мл). Концентрировали объединенные слои в ДХМ в вакууме и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Shimadzu) на колонке Phenomenex Luna (5 мкм, C18, 110 Å, Axia, 150×21,2 мм), элюируя с расходом 30 мл/мин и линейным градиентом 30-60% смесями MeCN (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 мин, с получением титульного соединения (1,2 мг, 1,91 мкмоль, выход 2%) в виде белого твердого вещества.

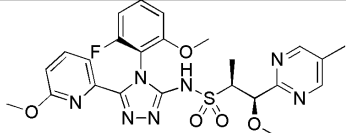
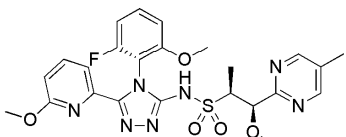
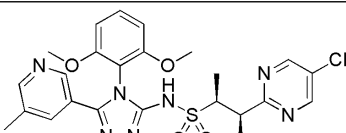
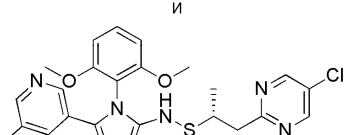
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (s, 2H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 6,72 (dd, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 6,61 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,71 (m, 6H), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,18 (s, 3H).

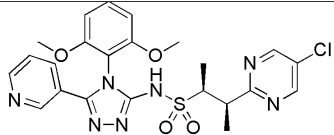
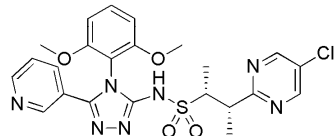
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 516,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

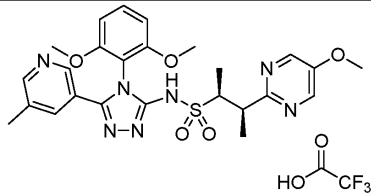
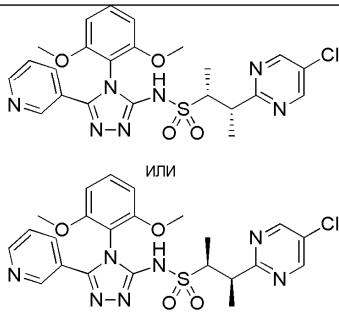
Соединения, приведенные в табл. 29, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

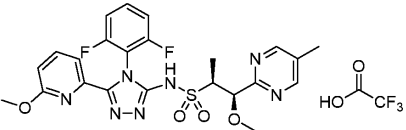
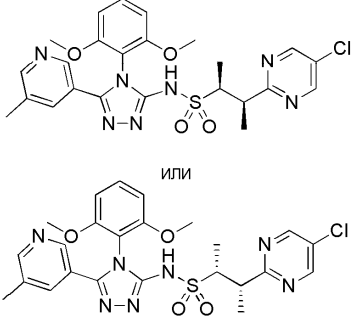
Таблица 29

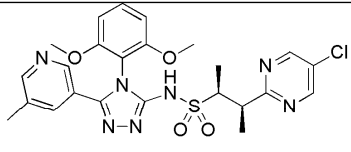
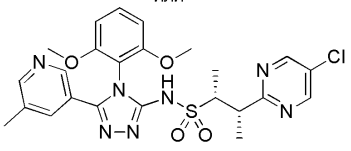
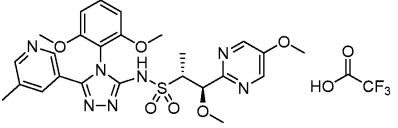
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
677.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпириимидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 2,6-дифторфенил-	 2,2,2-трифторацетат (1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпириимидин-2-ил) пропан-2-сульфонамида ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50-7,63 (m, 1H), 7,12 (td, J=8,3, 3,4 Гц, 2H), 5,01 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 516,2 (M+H)⁺.
678.0	Рацемат соединения 674.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии. Колонка: Chiralpak IF (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 50:50 (А:В), А: жидкий СО ₂ , В: MeOH (20 мМ NH ₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 30°C, детектирование=220 нм, давление на входе 213 бар (21,3 МПа). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пириимидинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пириимидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,19 (шир.s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,64 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (td, J=8,5, 6,4 Гц, 1H), 6,82 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,70-6,78 (m, 2H), 4,98 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,2 (M+H)⁺.

679.0	Рацемат соединения 674.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии. Колонка: Chiralpak IF (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 50:50 (А:В), А: жидкий CO₂, В: MeOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 30°C, детектирование=220 нм, давление на входе 213 бар (21,3 МПа). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,22 (шир. s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,34 (td, J=8,5, 6,4 Гц, 1H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,69-6,77 (m, 2H), 4,96 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,39 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,1 (M+H)⁺.
680.0	(2R,3S)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (рацемат соединения согласно примеру 696.1), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), 5-	 и  (2R,3S)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-

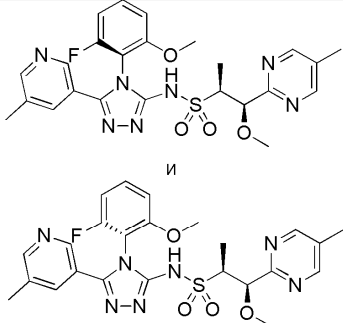
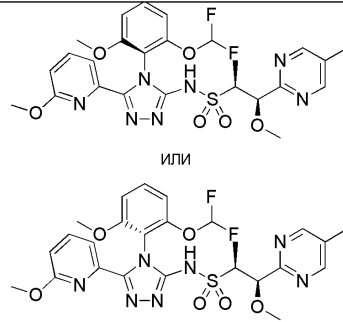
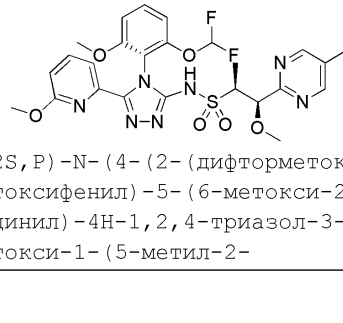
	метил- никотиногидразид (Bellen Chemistry Co.)	триазол-3-ил) бутан-2-сульфонамид или (2S, 3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил) бутан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,08 (шир.s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,60 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,36 (d, J=5,7 Гц, 3H), 1,35 (d, J=5,7 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,2 (M+H)⁺.
681.0	(2R, 3S)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил) бутан-2-сульфонамид и (2S, 3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил) бутан-2-сульфонамид (пример 10.4), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), никотиногидразид (Aldrich)	 и  (2R, 3S)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил) бутан-2-сульфонамид и (2S, 3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил) бутан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,09 (шир.s, 1H), 8,59-8,65 (m, 4H), 7,85 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 6,61 (t, J=7,7 Гц, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,37 (d, J=5,3 Гц, 3H), 1,35 (d, J=5,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 530,2 (M+H)⁺.

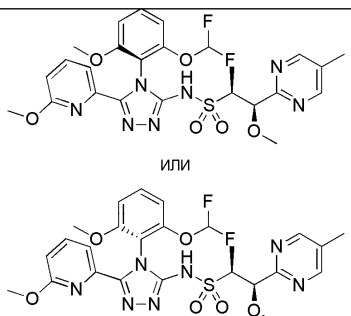
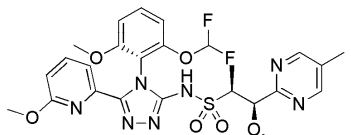
682.0	(2S, 3R) -3- (5-метокси-2-пиридинил)бутан-2-сульфонамид (пример 672.1), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), 5-метил-никотиногидразид (Bellen Chemistry Co.)	 2,2,2-трифторацетат (2S, 3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиридинил)-2-бутансульфонамида. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,44 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=8,4, 4,9 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 7H), 2,43 (s, 3H), 1,39 (d, J=3,1 Гц, 3H), 1,37 (d, J=3,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 540,0 (M+H)⁺.
683.0	Рацемат соединения 681.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии. Колонка: AS-H (21×150 мм, 5 мкм), 20% MeOH (без аминовых добавок), 80% диоксида углерода. Расход: 120 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм, P=140 бар (14 МПа). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 (2R, 3S) -3- (5-хлорпиридин-2-ил) -N-(4-(2,6-диметоксифенил) -5-(пиридин-3-ил) -4H-1,2,4-триазол-3-ил) бутан-2-сульфонамид или (2S, 3R) -3- (5-хлорпиридин-2-ил) -N-(4-(2,6-диметоксифенил) -5-(пиридин-3-ил) -4H-1,2,4-триазол-3-ил) бутан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,11 (шир. s, 1H), 8,61-8,67 (m, 4H), 7,81 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=7,7, 5,3 Гц, 1H), 6,63 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,61 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,77-3,92 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s,

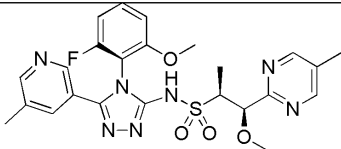
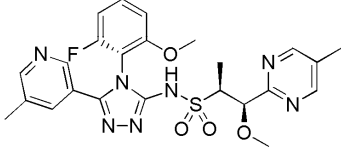
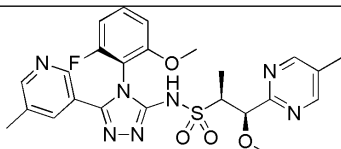
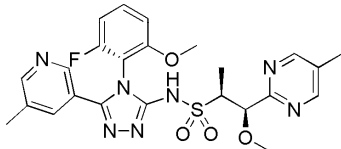
		3H), 1,39 (d, $J=3,7$ Гц, 3H), 1,37 (d, $J=3,7$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 530,0 (M+H) ⁺ .
684.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 2,6-дифторфенил-изотиоцианат (Oakwood Products, Inc.), 6-метоксипиколино-гидразид (пример 3.18)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (s, 2H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,44 (tt, $J=8,6, 6,1$ Гц, 1H), 7,07 (t, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,75-6,81 (m, 1H), 5,01 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,75 (qd, $J=7,0, 4,7$ Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,37 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 532,1 (M+H)⁺.
685.0	Рацемат соединения 680.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии. Колонка: 250×30 мм колонка AS-H, 15,40 мл/мин MeOH (чистый)+54,60 г/мин CO ₂ , 22% сорастворителя, 70 г/мин. Темп.=28°C, давление на выходе=100 бар (10 МПа), длина волны=271 нм. Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 (2R,3S)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S,3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,10 (шир.s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,41 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,77-3,92 (m, 2H), 3,76 (s,

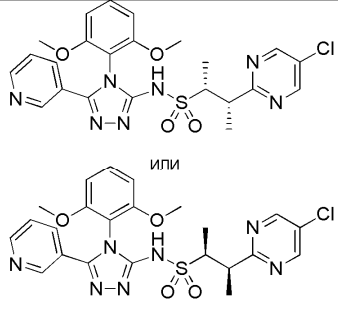
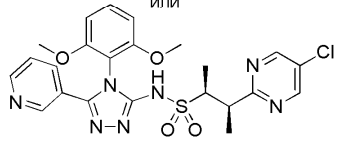
		3H), 3,74 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (d, $J=4,2$ Гц, 3H), 1,36 (d, $J=4,1$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 544,1 (M+H) ⁺ .
686.0	Рацемат соединения 680.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии. Колонка: 250×30 мм колонка AS-H, 15,40 мл/мин MeOH (чистый)+54,60 г/мин CO₂, 22% сорастворителя, 70 г/мин. Темп.=28°C, давление на выходе=100 бар (10 МПа), длина волны=271 нм. Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2R,3S)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S,3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,10 (шир.s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 3,77-3,92 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,38 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,36 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,1 (M+H)⁺.
687.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.9), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0), 5-метил-никотиногидразид (Bellen Chemistry Co.)	 2,2,2-трифторацетат (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (t, $J=8,6$ Гц,

		1H), 6,66 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 4,74 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,72–3,83 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,24 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,2 (M+H)⁺.
688.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 1-фтор-2-изотиоцианато-3-метоксибензол (пример 1.9), 5-метил-никотиногидразид (Bellen Chemistry Co.)	и 2,2,2-трифторацетат (2S,3R,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида и 2,2,2-трифторацетат (2S,3R,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (s, 0,5H), 8,42 (s, 0,5H), 8,05 (s, 1H), 7,45–7,58 (m, 1H), 6,83–6,97 (m, 2H), 3,93 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,85 (s, 1,5H), 3,79 (s, 1,5H), 3,73 (dd, $J=12,1, 7,6$ Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,45 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,42 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 512,2 (M+H)⁺.

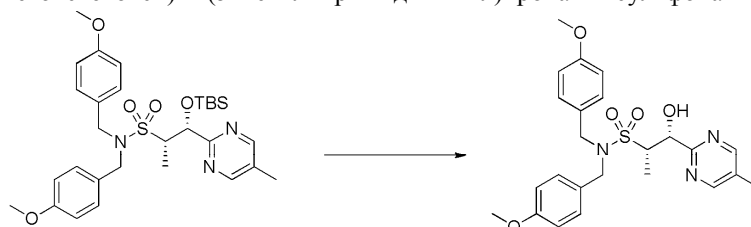
689.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 1-фтор-2-изотиоцианато-3-метоксибензол (пример 1.9), 5-метил-никотиногидразид (Bellen Chemistry Co.)	 и  (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,34 (шир. s, 0,5H), 11,31 (шир. s, 0,5H), 8,62 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (q, J=7,7 Гц, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 4,96-5,01 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 528,2 (M+H)⁺.
690.0	Рацемат соединения 666.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии. Колонка: Chiralpak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 80:20 (А:В), А: жидкий CO₂, В: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин,	 или  (1R,2S,P)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-

	темпер. колонки/печи: 40°C, детектирование=226 нм, давление на входе 165-172 бар (16,5-17,2 МПа). Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S,M)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,34 (шир.s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,37 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,37-6,76 (m, 2H), 4,95 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,67-3,74 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,35 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 592,1 (M+H)⁺.
691.0	Рацемат соединения 666.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии. Колонка: Chiralpak AD-H (обращенная фаза) (250×21 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 80:20 (A:B), A: жидкий CO₂, B: EtOH (20 mM NH₃), расход: 70 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, детектирование=226 нм, давление на входе 165-172 бар (16,5-17,2 МПа). Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (1R,2S,P)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S,M)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,32 (шир.s, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,66 (d, J=4,4 Гц, 2H), 7,40 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J=5,7 Гц, 1H), 6,36-6,88 (m, 3H), 4,94 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,68-3,81 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 592,2 (M+H)⁺.

692.0	Рацемат соединения 689.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии. Колонка IC (30×150 мм, 5 мкм), 45% MeOH, 55% диоксида углерода. Расход: 120 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, BPR=110 бар (11 МПа), P=200 бар (20 МПа), детектирование=220 нм. Продукт представлял собой изомер, элюируемый вторым в указанных условиях.	 или  (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,34 (шир. s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42-7,51 (m, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,82 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,99 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,72-3,81 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 528,2 (M+H)⁺.
693.0	Рацемат соединения 689.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии. Колонка IC (30×150 мм, 5 мкм), 45% MeOH, 55% диоксида углерода. Расход: 120 мл/мин, темп. колонки/печи: 40°C, BPR=110 бар (11 МПа), P=200 бар	 или  (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-

	(20 МПа), детектирование=220 нм. Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	1-метокси-1-(5-метил-2- пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6- метоксифенил)-5-(5-метил-3- пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)- 1-метокси-1-(5-метил-2- пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,35 (шир.s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,35-7,52 (m, 1H), 6,78-6,89 (m, 2H), 4,98 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,73- 3,83 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,32- 2,36 (m, 6H), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС-ИОР (пол.) m/z: 528,2 (M+H) ⁺ .
694.0	Рацемат соединения 681.0 разделяли путем сверхкритической флюидной хроматографии. Колонка: AS-H (21x150 мм, 5 мкм), 20% MeOH (без аминовых добавок), 80% диоксида углерода. Расход: 120 мл/мин. Темп. колонки/печи: 40°C. BPR=100 бар (10 МПа), P=140 бар (14 МПа), детектирование =220 нм. Продукт представлял собой изомер, элюируемый первым в указанных условиях.	 или  (2R,3S)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N- (4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин- 3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бутан- 2-сульфонамид или (2S,3R)-3-(5- хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6- диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)- 4H-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2- сульфонамид, ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,13 (шир.s, 1H), 8,60- 8,67 (m, 4H), 7,77 (dt, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 6,63 (d, J=4,7 Гц, 1H), 6,60 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,77-3,92 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,38 (d, J=3,70 Гц, 3H), 1,36 (d, J=3,70 Гц, 3H). ЖХМС- ИЭР (пол.) m/z: 530,0 (M+H) ⁺ .

Пример 695.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксизтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



695.1

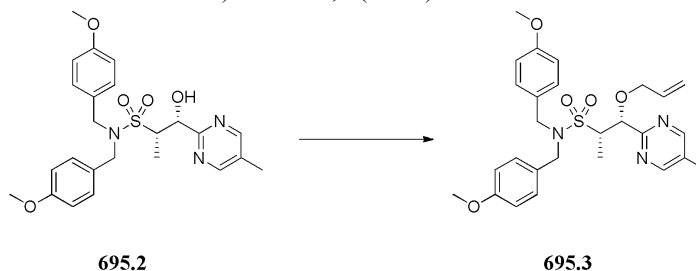
695.2

(1R,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 695.2.

В раствор 695.1 (получали аналогично примеру 18.0, 4,14 г, 7,1 ммоль) в ТГФ (90 мл) добавляли TBAF (1,0 М раствор в ТГФ, 7,8 мл, 7,8 ммоль) при помощи шприца. Полученный светло-желтый раствор перемешивали в течение 2,5 ч, после чего добавляли дополнительное количество TBAF (1,0 М раствор в ТГФ, 3,5 мл, 3,5 ммоль) при помощи шприца. Еще через 2,25 ч гасили реакцию 1н. раствором HCl (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали водой (8×), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на

силикагеле (элюент: градиент от 30% EtOAc в гексанах до чистого EtOAc в течение 35 мин) с получением 695.2 (1,76 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

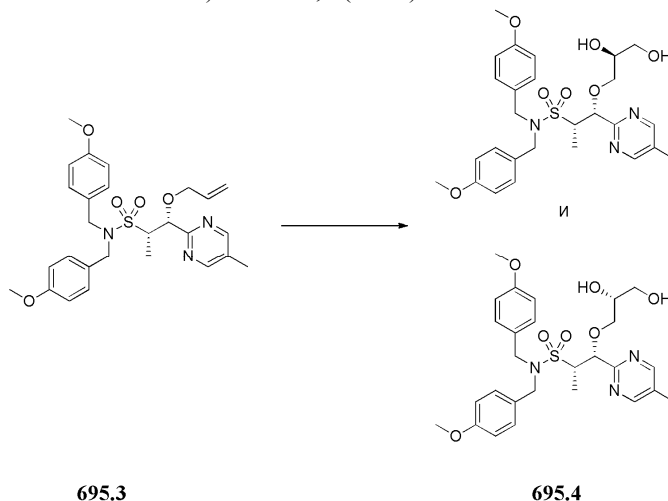
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 472,1 (M+H)⁺.



(1R,2S)-1-(Аллилокси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 695.2.

В выдерживаемый при -78°C раствор 695.2 (1,76 г, 3,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) медленно добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1,0 М раствор в ТГФ, 5,0 мл, 5,0 ммоль) при помощи шприца. Через 7 мин медленно при помощи шприца добавляли аллилбромид (1,3 мл, 15,0 ммоль). Полученный ярко-желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 6 мин и затем нагревали до 0°C и перемешивали еще 40 мин. Реакцию гасили смесью 5,5:1 насыщенного водного хлорида аммония и воды (65 мл) и затем экстрагировали смесь EtOAc (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: градиент от 5% EtOAc в гексанах до 75% EtOAc в гексанах в течение 40 мин) с получением 695.3 (1,33 г, выход 70%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

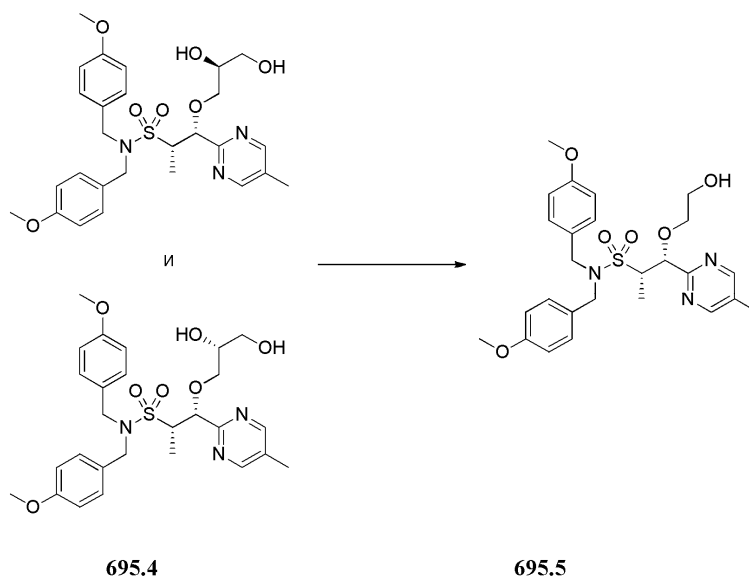
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 512,2 (M+H)⁺.



(1R,2S)-1-((S)-2,3-Дигидроксипропокси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 695.4.

В раствор 695.3 (1,33 г, 2,6 ммоль) в смеси ацетона (45 мл) и воды (15 мл) добавляли каталитическое количество тетраоксида осмия, а после этого N-оксид 4-метилморфолина (1,07 г, 9,1 ммоль). Полученный коричневый раствор перемешивали при КТ в течение 24 ч и затем частично концентрировали на ротационном испарителе для удаления ацетона. Водный остаток разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (7×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: градиент от чистого ДХМ до 10% MeOH в ДХМ в течение 45 мин) с получением 695.4 (1,32 г, выход 93%) в виде бежевого твердого вещества.

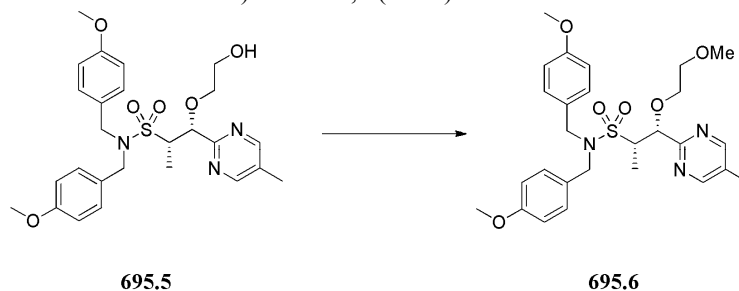
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 546,2 (M+H)⁺.



(1R,2S)-1-(2-Гидроксиэтокси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 695.5.

В раствор 695.4 (1,32 г, 2,4 ммоль) в смеси ТГФ (30 мл) и воды (10 мл) добавляли периодат натрия (1,44 г, 6,8 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при КТ в течение 3,75 ч и затем фильтровали, промывая фильтрат ДХМ. Смесь частично концентрировали на роторном испарителе для удаления органических растворителей и затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением альдегида в виде розового твердого вещества. В ледяной раствор альдегида в MeOH (60 мл) добавляли боргидрид натрия (728 мг, 19,2 ммоль). Наблюдали выделение газа. Полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем гасили реакцию 1н. раствором HCl (35 мл). Затем смесь частично концентрировали на роторном испарителе для удаления MeOH и экстрагировали ДХМ (4×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: градиент от чистого ДХМ до 15% MeOH в ДХМ в течение 40 мин) с получением 695.5 (965 мг, выход 78%) в виде бежевого твердого вещества.

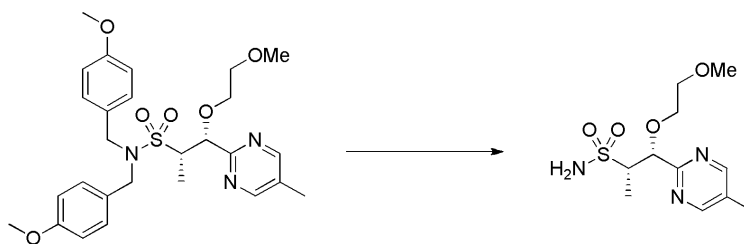
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 516,0 (M+H)⁺.



(1R,2S)-N,N-бис-(4-Метоксибензил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 695.6.

В выдерживаемый при -78°C раствор 695.5 (964 мг, 1,87 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно при помощи шприца добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (1,0 М раствор в ТГФ, 3,93 мл, 3,93 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при -78°C нагревали реакционную смесь до -40°C и перемешивали еще 8 мин. Затем охлаждали реакционную смесь до -78°C и медленно при помощи шприца добавляли метил-трифторметансульфонат (307 мкл, 2,0 ммоль). Полученный красный раствор перемешивали при -78°C в течение 25 мин и затем гасили реакцию смесью 2:1 насыщенного водного хлорида аммония и воды (30 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (4×) и сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: градиент от чистого ДХМ до 12% MeOH в ДХМ в течение 40 мин) с получением 695.6 (376 мг, выход 38%) в виде оранжевого маслянистого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 530,2 (M+H)⁺.



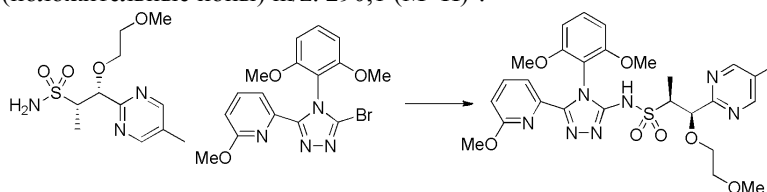
695.6

695.7

(1R,2S)-1-(2-Метоксиэтокси)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 695.7.

Соединение 695.6 (1,39 г, 2,7 ммоль) растворяли в ТФУ (5 мл) и затем при помощи шприца добавляли анизол (170 мкл, 1,5 ммоль). Полученный оранжевый раствор перемешивали при КТ в течение 7 ч и затем концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: градиент от чистого ДХМ до 7% MeOH в ДХМ в течение 45 мин) с получением 695.7 (143 мг, выход 70%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 290,1 ($M+H$)⁺.



695.7

2.2

695.0

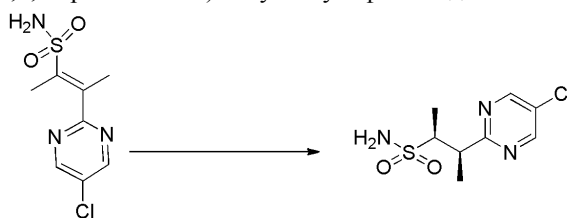
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-метоксиэтокси)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 695.0.

Согласно способу, описанному в примере В, проводили сочетание 695.7 (44,7 мг, 0,15 ммоль) и промежуточного соединения 2.2 (85 мг, 0,22 ммоль) с получением 695.0 (82,5 мг, выход 89%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,64 (s, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 1H), 6,69 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=8,4 Гц, 5,5 Гц, 2H), 5,13 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69-3,77 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 600,0 ($M+H$)⁺.

Пример 696.0. Получение (2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамида.



696.1

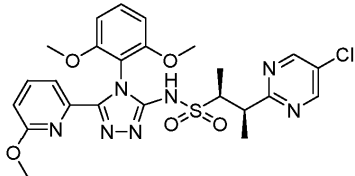
(2S,3R)-3-(5-Хлорпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 696.1.

В стойкий к давлению сосуд помещали раствор (Е)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфонамида (получали аналогично 10.05 с использованием 2-хлор-5-хлорпиридина в качестве исходного вещества, 70 г, 283 ммоль, 1,0 экв.), (S)-1-[(R)-2-(ди-1-нафтилфосфино)ферроценил]этил-ди-трет-бутилфосфина (4,54 г, 7,06 ммоль, 0,025 экв., Solvias), тетрафторбората бис-(1,5-циклооктан)родия (I) (2,295 г, 5,65 ммоль, 0,02 экв., Combi Block) и трифторметансульфоната цинка (20,55 г, 56,5 ммоль, 0,2 экв., Sigma Aldrich) в MeOH (1283,3 мл, 18,33 мл/г). Реактор трижды продували аргоном и повторно заполняли водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 psi (345 кПа)) при КТ в течение 96 ч. Затем фильтровали реакционную смесь через небольшой слой фильтрующего агента марки Celite®, концентрировали при пониженном давлении и перемешивали твердое вещество с IPA (500 мл) в течение 15 мин и фильтровали с получением титульного соединения (38 г, э.и. 90%). Перекристаллизация: соединение согласно примеру 696.1 (38 г, э.и. 90%) растворяли в изопропанол (400 мл) при 70°C. Гомогенную смесь охлаждали до КТ и оставляли отстаиваться на 12 ч. Отфильтровывали полученное таким образом белое твердое вещество и сушили с получением соединения согласно примеру 696.1 (31 г, э.и. 95%). Указанный способ повторяли снова для полученного вещества с получением соединения согласно примеру 696.1 (29,0 г, э.и. 100%).

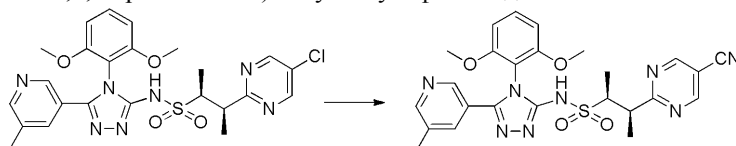
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,93-8,85 (m, 2H), 6,86 (d, $J=4,0$ Гц, 2H), 3,73-3,59 (m, 2H), 1,31 (dt, $J=7,3, 2,4$ Гц, 3H), 1,25-1,19 (m, 3H). МС (ИЭР+ионы) m/z : 250,2 ($M+H$) $^+$.

Соединения, приведенные в табл. 30, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 30

П пример	Реагенты	Структура, название и данные
6 96.0	(2S, 3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 696.1), 6-метоксипиридиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S, 3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 13,24 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,80 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J=8,4, 3,6$ Гц, 2H), 6,66 (шир. d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,24 (шир. d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,12 (шир. d, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 560,14 ($M+H$)$^+$.

Пример 697.0. Получение (2S,3R)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамида.



686.0

697.0

(2S,3R)-3-(5-Циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид, пример 697.0.

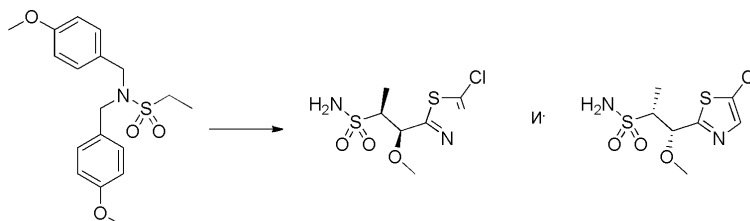
(2S,3R)-3-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамид (686.0, 0,020 г, 0,037 ммоль), метансульфонато(2-дидиклогексилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,016 г, 0,018 ммоль) (коммерчески доступен в Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, USA), метансульфонато(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,015 г, 0,018 ммоль) (коммерчески доступен в Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, USA), аддукт метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфино)ксантен][2'-амино-1,1'-бифенил]палладия(II) с дихлорметаном (0,019 г, 0,018 ммоль) (коммерчески доступен в Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, USA) и цианид цинка (4,32 мг, 0,037 ммоль) (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) добавляли в пробирку с завинчивающейся крышкой, оборудованную вкладышем магнитной мешалки. Сосуд закрывали завинчивающейся крышкой с мембраной, после чего продували газообразным аргоном. Затем в реакционную пробирку при помощи шприца добавляли ДМА (0,2 мл). Пробирку нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ и затем фильтровали полученную смесь через шприц-фильтр. Полученное таким образом вещество наносили в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем RediSep-Sep (12 г), элюируя с градиентом от 0 до 100% смесями (3:1 EtOAc:EtOH) в гептанах, с получением (2S,3R)-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамида (697.0, 0,010 г, 0,019 ммоль, выход 51%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,93 (s, 2H), 8,56 (шир. s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,61-

6,72 (m, 2H), 3,90 (квint., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,79-3,82 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,39 (d, $J=5,5$ Гц, 3H), 1,38 (d, $J=5,6$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 535,2 ($M+H$)⁺.

Пример 698.0. Получение (1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида и (1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



12.0

698.1

(1S,2S)-1-(5-Хлортиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(5-хлортиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 698.1.

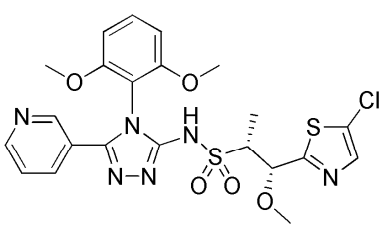
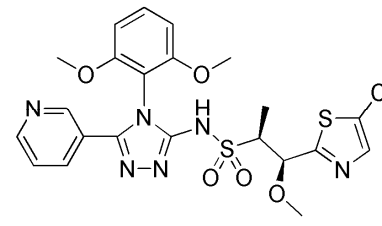
Титульное соединение получали из N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамида 12.0 и 5-хлортиазол-2-карбоксальдегида (коммерчески доступен в Acros Organics) при помощи способов, описанных в примере 11.0.

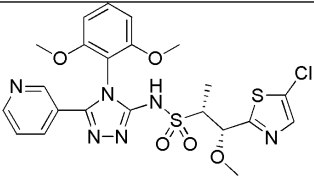
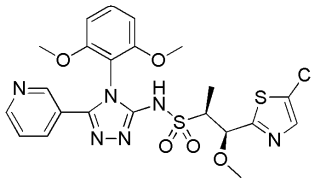
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 271,0 ($M+H$)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 31, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 31

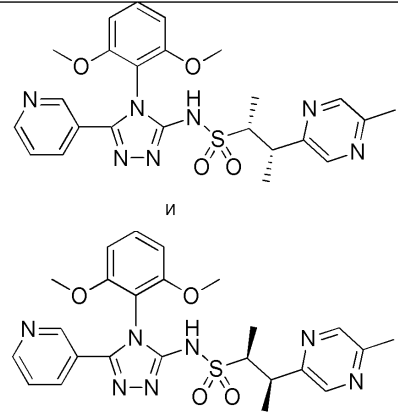
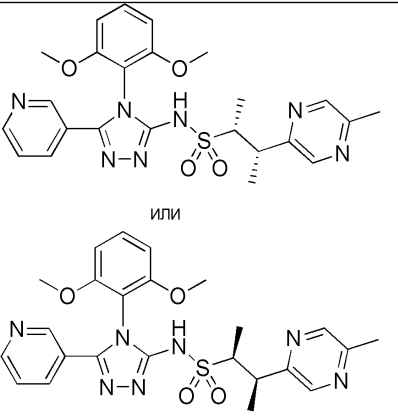
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
698.0	(1S,2S)-1-(5-хлортиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(5-хлортиазол-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид (пример 698.1), никотиногидразид (Aldrich), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0). Метансульфонокислоту применяли вместо ТФУ.	(1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид и (1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 1,21 (d, $J=7,09$ Гц, 3H) 3,38 (s, 3H) 3,46-3,57 (m, 1H) 3,77 (s, 3H), 3,77 (s, 3H) 5,13 (d, $J=2,20$ Гц, 1H) 6,76-6,85 (m, 2H) 7,51 (t, $J=8,56$ Гц, 1H) 7,55-7,61 (m, 1H) 7,65 (s, 1H) 8,01 (dt, $J=8,44$, 1,65 Гц, 1H) 8,64-8,71 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 551,0 ($M+H$)⁺.

699.0	Проводили хиральное разделение соединения согласно примеру 698.0 путем СФХ. Соединение согласно примеру 699.0 представляло собой пик, элюируемый первым на колонке IA. Условия СФХ: проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка IA, 32 мл/мин MeOH (+20 mM NH₃)+48 г/мин CO₂, 40% сорастворителя, 80 г/мин. Темп.=29°C, давление на выходе=100 бар (10 МПа), длина волны=251 нм. Вводили 1,0 мл раствора 166 мг образца в 15 мл 2:1 MeOH:ДХМ; с=10,7 мг/мл, 10,7 мг на пробу. Цикл 6,5 мин, время анализа 9 мин.	 или  (1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 1,21 (d, J=7,09 Гц, 3H) 3,38 (s, 3H) 3,46-3,57 (m, 1H) 3,77 (s, 3H), 3,77 (s, 3H) 5,13 (d, J=2,20 Гц, 1H) 6,76-6,85 (m, 2H) 7,51 (t, J=8,56 Гц, 1H) 7,55-7,61 (m, 1H) 7,65 (s, 1H) 8,01 (dt, J=8,44, 1,65 Гц, 1H) 8,64-8,71 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 551,0 (M+H)⁺.
-------	---	--

700.0	Проводили хиральное разделение соединения согласно примеру 698.0 путем СФХ. Титульное соединение согласно примеру 700.0 представляло собой пик, элюируемый вторым на колонке IА в условиях, описанных в примере 699.0.	 или  (1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид. ¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 1,21 (d, J=7,09 Гц, 3H) 3,38 (s, 3H) 3,46-3,57 (m, 1H) 3,77 (s, 3H), 3,77 (s, 3H) 5,13 (d, J=2,20 Гц, 1H) 6,76-6,85 (m, 2H) 7,51 (t, J=8,56 Гц, 1H) 7,55-7,61 (m, 1H) 7,65 (s, 1H) 8,01 (dt, J=8,44, 1,65 Гц, 1H) 8,64-8,71 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 551,0 (M+H)⁺.
-------	--	--

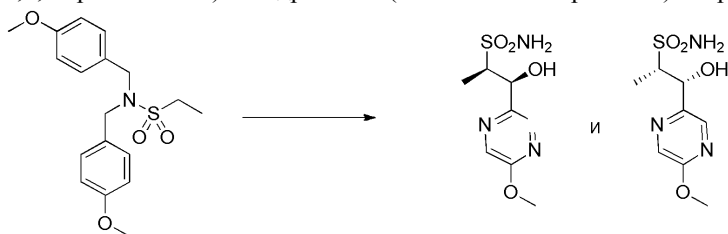
Соединения, приведенные в табл. 32, синтезировали согласно способу, описанному в примере В, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 32

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
701.0	(2R,3S)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид и (2S,3R)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (рацемат согласно примеру 10.2) и 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин, пример 2.1.	 и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,58-8,73 (m, 2H), 8,32-8,43 (m, 2H), 7,76 (dt, $J=8,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J=7,8, 4,9$ Гц, 1H), 6,66-6,76 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 6H), 3,71 (qd, $J=7,1, 4,5$ Гц, 1H), 3,55 (qd, $J=7,0, 4,4$ Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,37 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,33 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 510,2.
702.0	Проводили хиральное разделение соединения согласно примеру 701.0 путем СФХ. Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый вторым (более поздний относительно противоположного	 или (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-

энантиомера) на колонке СС4. Условия СФХ: проводили на системе СФХ Thar 200, 30×250+30×150 мм колонки СС4, расположенные последовательно, 36 мл/мин MeOH (20 mM NH ₃)+54 г/мин CO ₂ , 40% сорастворителя, 90 г/мин. Темп.=30°C, давление на выходе=100 бар (10 МПа), длина волны=277 нм. Вводили 0,4 мл раствора 340 мг образца в 25 мл MeOH:ДХМ 19:6; с= 13,6 мг/мл, т.е. 5,4 мг на пробу. Цикл 6,5 мин, время анализа 20 мин.	(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид или (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ 1,32 (d, J=7,05 Гц, 3H) 1,36 (d, J=7,15 Гц, 3H) 2,52 (s, 3H) 3,53 (dd, J=7,02, 4,33 Гц, 1H) 3,69 (dd, J=7,15, 4,41 Гц, 1H) 3,76 (s, 3H), 3,76 (s, 3H) 6,70 (dd, J=8,55, 2,64 Гц, 2H) 7,28 (ddd, J=7,98, 4,85, 0,70 Гц, 1H) 7,49 (t, J=8,53 Гц, 1H) 7,74 (d, J=7,70 Гц, 1H) 8,32 (d, J=1,24 Гц, 1H) 8,37 (s, 1H) 8,59-8,68 (m, 2H) 11,16 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 510,2.
--	--

Пример 703.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамида.



12.0

703.1

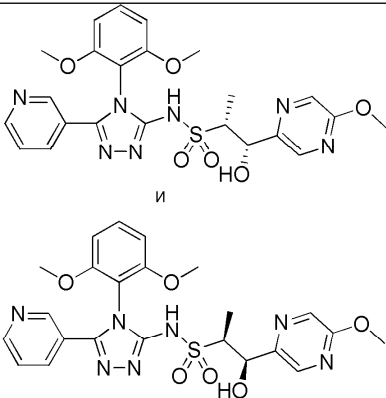
(1S,2R)-1-Гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-гидрокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 703.1.

Титульное соединение получали из N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамида 12.0 и 5-метоксипиразин-2-карбоксальдегида (коммерчески доступен в Frontier Scientific, Inc.) при помощи способов, описанных в примере 11.0.

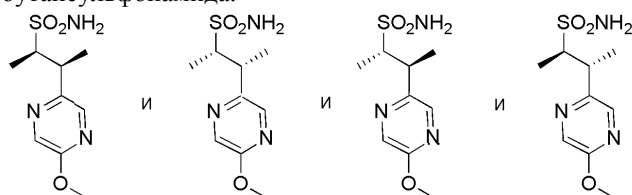
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 269,9 (M+Na)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 33, синтезировали согласно способу, описанному в примере В, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 33

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
703.0	Титульное соединение получали из соединения согласно примеру 703.1 и 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) пиридина, пример 2.1.	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пирозинил)-2-пропансульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пирозинил)-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,16 (d, $J=7,05$ Гц, 3H) 3,58 (qd, $J=7,01, 2,38$ Гц, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,78-3,80 (m, 3H) 3,95 (s, 3H) 5,34 (dd, $J=2,49, 0,83$ Гц, 1H) 6,82 (ddd, $J=8,60, 7,77, 0,83$ Гц, 2H) 7,53 (t, $J=8,45$ Гц, 1H) 7,58 (t, $J=6,39$ Гц, 1H) 8,00 (dt, $J=8,09, 1,76$ Гц, 1H) 8,14 (d, $J=1,45$ Гц, 1H) 8,20 (s, 1H) 8,68 (шир.s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 528,0 (M+H)$^+$.

Пример 704.0. Получение (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пирозинил)-2-бутансульфонамида, и (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пирозинил)-2-бутансульфонамида, и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пирозинил)-2-бутансульфонамида, и (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пирозинил)-2-бутансульфонамида.



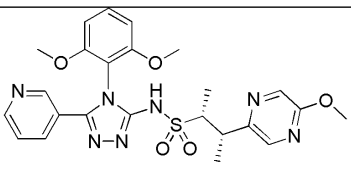
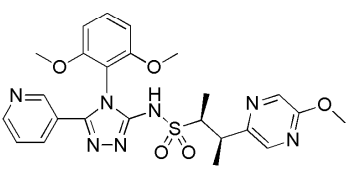
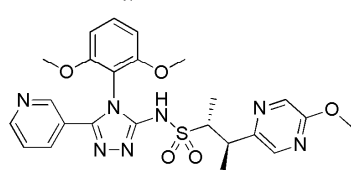
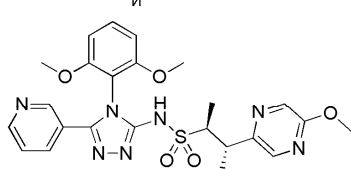
704.1

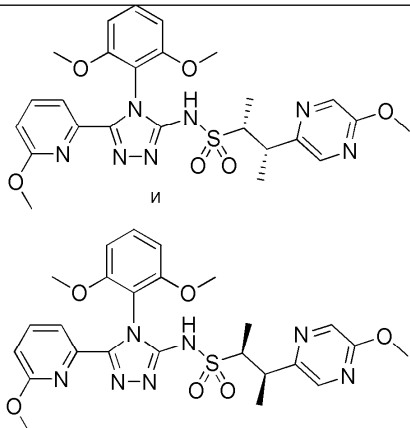
(2R,3R)-3-(5-Метоксипиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, и (2R,3S)-3-(5-метоксипиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, и (2S,3R)-3-(5-метоксипиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, и (2S,3S)-3-(5-метоксипиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 704.1. 704.1 синтезировали согласно способу, описанному в примере 10.0, с использованием 2-бром-5-метоксипиразина (коммерчески доступен в Ark Pharm, Inc.).

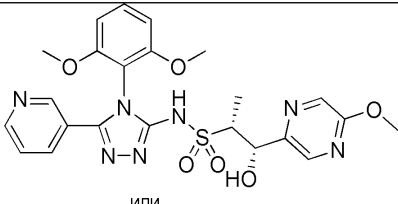
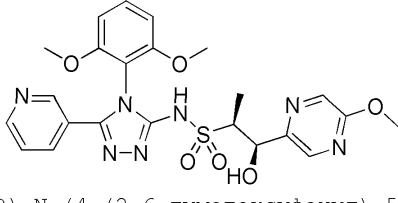
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 246,2 (M+H) $^+$.

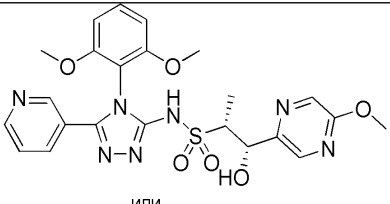
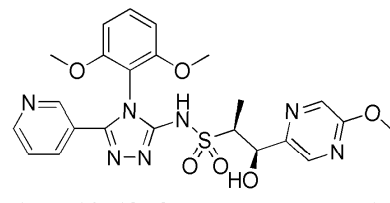
Соединения, приведенные в табл. 34, синтезировали согласно способу, описанному в примере В, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

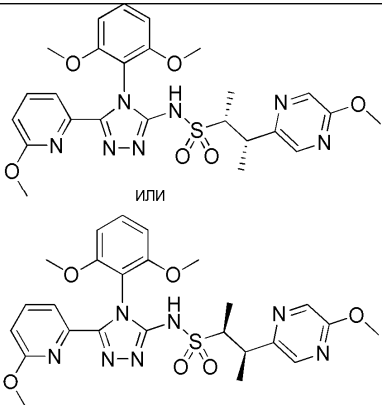
Таблица 34

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
704.0	Пример 704.1 и 3- (5-бром-4- (2,6- диметоксифенил) -4Н-1,2,4- триазол-3- ил) пиридин, пример 2.1.	 и  и  и  (2R, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) - 3- (5-метокси-2-пиразинил) -2- бутансульфонамид и (2R, 3S) -N- (4- (2, 6- диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н- 1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2- пиразинил) -2-бутансульфонамид и (2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) - 3- (5-метокси-2-пиразинил) -2- бутансульфонамид и (2S, 3S) -N- (4- (2, 6- диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н- 1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-

		пиразинил)-2-бутансульфонамид. ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 526,1 (M+H) ⁺ .
705.0	(2R, 3S)-3-(5-метоксипиразин-2-ил) бутан-2-сульфонамид и (2S, 3R)-3-(5-метоксипиразин-2-ил) бутан-2-сульфонамид, пример 704.1, и 2-(5-бром-4-(2, 6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-метоксипиридин, пример 2.2. Титульное соединение получали (хроматография на силикагеле и перекристаллизация из i-PrOH) в качестве основного продукта.	 (2R, 3S)-N-(4-(2, 6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид и (2S, 3R)-N-(4-(2, 6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,29 (dd, J=10,39, 7,07 Гц, 6H) 3,17 (s, 3H) 3,42 (dd, J=6,97, 4,85 Гц, 1H) 3,56 (dd, J=7,07, 4,85 Гц, 1H) 3,72 (d, J=2,07 Гц, 3H), 3,72 (d, J=2,07 Гц, 3H) 3,73-3,75 (m, 1H) 3,93 (s, 3H) 6,72-6,81 (m, 3H) 7,42 (t, J=8,50 Гц, 1H) 7,61 (dd, J=7,41, 0,78 Гц, 1H) 7,68-7,74 (m, 1H) 7,89 (d, J=1,09 Гц, 1H) 8,12 (d, J=1,35 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,2 (M+H)⁺.

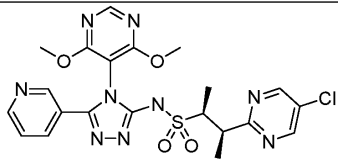
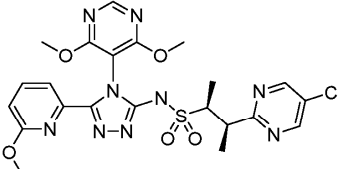
706.0	Проводили хиральное разделение соединения согласно примеру 703.0 путем СФХ. Продукт представлял собой пик, элюируемый первым (более ранний по сравнению с противоположным энантиомером) на колонке Whelk-O. Условия СФХ: Regis Whelk-O s,s 4,6×50 мм, 35% изопропанола с 0,2% ДЭА. Соединение превращали в соль HCl.	 или  (1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид или (1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=7,05 Гц, 3H) 3,55-3,71 (m, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 5,34 (dd, J=2,41, 0,70 Гц, 1H) 6,81 (t, J=7,70 Гц, 2H) 7,46-7,55 (m, 2H) 7,90 (ddd, J=8,29, 1,92, 1,66 Гц, 1H) 8,14 (d, J=1,35 Гц, 1H) 8,20 (s, 1H) 8,62 (d, J=4,55 Гц, 1H) 8,61 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 528,0 (M+H)⁺.
-------	--	--

707.0	Проводили хиральное разделение соединения согласно примеру 703.0 путем СФХ. Продукт представлял собой пик, элюируемый вторым (более поздний по сравнению с противоположным энантиомером) на колонке Whelk-O. Условия СФХ: Regis Whelk-O s,s 4,6×50 мм, 35% изопропанола/CO₂ с 0,2% ДЭА. Соединение превращали в соль HCl.	 или  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=7,00 Гц, 3H) 3,55-3,62 (m, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 5,34 (dd, J=2,38, 0,67 Гц, 1H) 6,81 (t, J=7,77 Гц, 2H) 7,44 (t, J=6,41 Гц, 1H) 7,52 (t, J=8,46 Гц, 1H) 7,85 (ddd, J=8,24, 1,92, 1,71 Гц, 1H) 8,14 (d, J=1,35 Гц, 1H) 8,20 (s, 1H) 8,59 (d, J=5,09 Гц, 1H) 8,58 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 528,0 (M+H)⁺.
-------	---	--

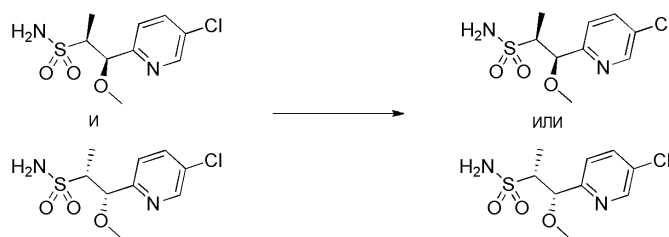
708.0	Проводили хиральное разделение соединения согласно примеру 705.0 путем СФХ. Продукт представлял собой пик, элюируемый первым (более ранний по сравнению с противоположным энантиомером) на колонке AD-H, условия СФХ: Chiralpak AD-H, 25% MeOH/CO₂ с 0,2% ДЭА.	 (2S, 3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид или (2R, 3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,10 (d, J=7,05 Гц, 3H) 1,22 (d, J=7,15 Гц, 3H) 3,10 (s, 3H) 3,24-3,35 (m, 1H) 3,56 (шир.dd, J=7,05, 3,73 Гц, 1H) 3,64 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 6,77-6,84 (m, 3H) 7,41 (t, J=8,47 Гц, 1H) 7,58 (d, J=7,41 Гц, 1H) 7,80 (t, J=7,89 Гц, 1H) 7,99 (d, J=1,14 Гц, 1H) 8,23 (d, J=1,35 Гц, 1H) 13,29 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,1 (M+H)⁺.
-------	--	---

Соединения, приведенные в табл. 35, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 35

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
709.0	(2S, 3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил) бутан-2-сульфонамид (пример 696.1), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1)	 (2S, 3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,12 (d, $J=6,88$ Гц, 3H) 1,27 (d, $J=7,07$ Гц, 3H) 3,70 (dd, $J=6,94$, 4,02 Гц, 1H) 3,87 (s, 3H), 3,88 (s, 3H) 3,89-3,95 (m, 1H) 7,45 (dd, $J=7,75$, 4,96 Гц, 1H) 7,72 (d, $J=7,91$ Гц, 1H) 8,57 (s, 1H) 8,60-8,67 (m, 2H) 8,82-8,89 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 532,0 (M+H)$^+$.
710.0	(2S, 3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил) бутан-2-сульфонамид (пример 696.1), 6-метокси-пиколиногидразид (пример 3.18), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1)	 (2S, 3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,31 (d, $J=6,95$ Гц, 3H) 1,35 (d, $J=7,10$ Гц, 3H) 3,22-3,26 (m, 3H) 3,67-3,75 (m, 1H) 3,75-3,83 (m, 1H) 3,93 (s, 3H) 3,94 (s, 3H) 6,81 (dd, $J=8,21$, 0,75 Гц, 1H) 7,68-7,72 (m, 1H) 7,72-7,79 (m, 1H) 8,51 (s, 1H) 8,73 (s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 562,0 (M+H)$^+$.

Пример 711.0. Получение (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамида.



529.3

711.1

(1R,2S)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 711.1.

Соединение согласно примеру 711.1 получали в результате хирального разделения (1R,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, пример 529.3, путем СФХ.

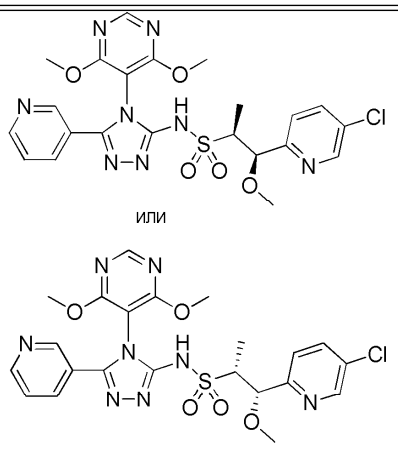
Титульное соединение представляло собой второй пик (более поздний по сравнению с противоположным энантиомером), выходящий на колонке AD. Проводили на системе СФХ Thar 80, 250×30 мм колонка AD-H, 14,4 мл/мин EtOH (+20 mM NH_3)+65,6 г/мин CO_2 , 18% соразтворителя, 80 г/мин. Температура = 29°C, давление на выходе = 100 бар (10 МПа), длина волны = 271 нм. Вводили 1,0 мл раствора 360 мг образца в 36,0 мл EtOH:MeOH:ДХМ 22:6:8; с=10 мг/мл, 10 мг на пробу. Цикл = 5,8 мин, время

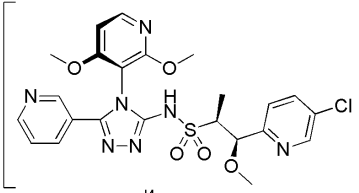
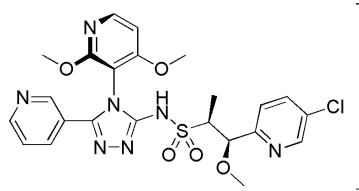
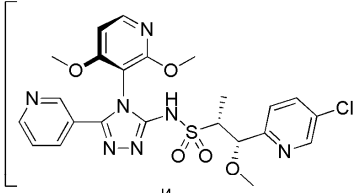
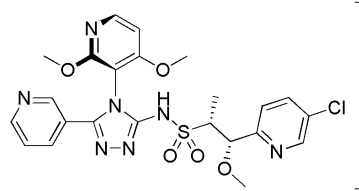
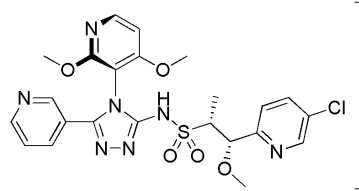
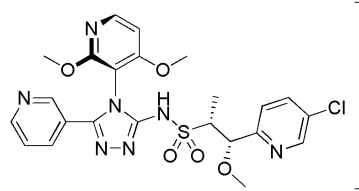
анализа = 15 мин.

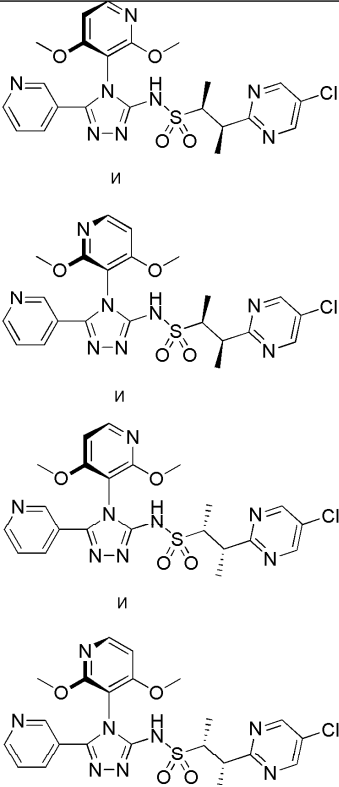
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 265,1 (M+H)⁺.

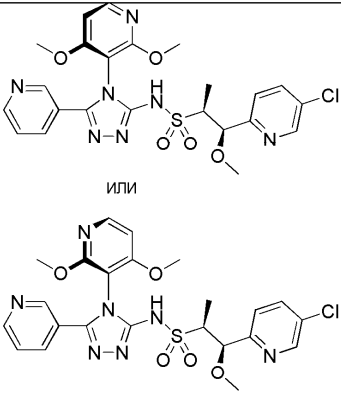
Соединения, приведенные в табл. 36, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

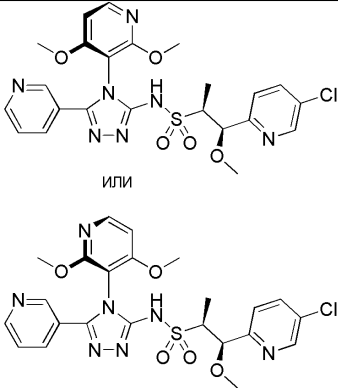
Таблица 36

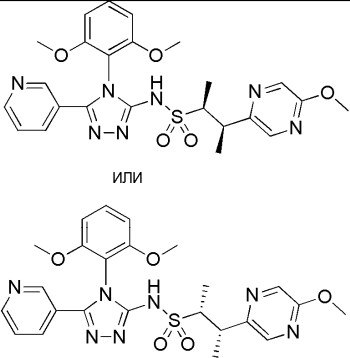
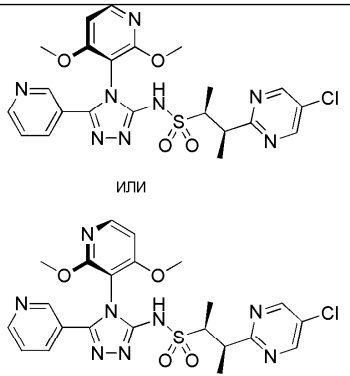
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
711.0	(1R,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид (пример 711.1), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1)	 (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ 0,98 (d, $J=7,07$ Гц, 3H) 3,22 (s, 3H) 3,53-3,69 (m, 1H) 3,85 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 3,89-3,94 (m, 1H) 7,39 (d, $J=8,41$ Гц, 1H) 7,43 (t, $J=7,08$ Гц, 1H) 7,70 (d, $J=7,85$ Гц, 1H) 7,94 (dd, $J=8,43$, 2,27 Гц, 1H) 8,56 (s, 1H) 8,58-8,66 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 547,0 (M+H)⁺.

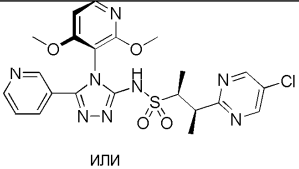
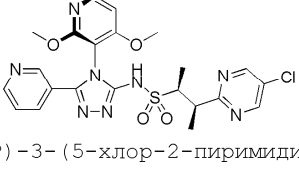
712.0	(2S, 3R) -3- (5-хлорпиримидин-2-ил) бутан-2-сульфонамид или (2R, 3S) -3- (5-хлорпиримидин-2-ил) бутан-2-сульфонамид (пример 711.1), никотиногидразид (Alfa Aesar), 3-изотиоцианато-2, 4-диметоксипиридин (пример 771.1)	 и  или  и  и  и  (1R, 2S, P) -1- (5-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (2, 4-диметокси-3-пиридинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-2-пропансульфонамид и (1R, 2S, М) -1- (5-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (2, 4-диметокси-3-пиридинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-2-пропансульфонамид или (1S, 2R, Р) -1- (5-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (2, 4-диметокси-3-пиридинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-2-пропансульфонамид и (1S, 2R, М) -1- (5-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (2, 4-диметокси-3-пиридинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-
-------	---	--

		метокси-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,23 (dd, $J=6,95$, 4,46 Гц, 3H) 3,32 (d, $J=7,05$ Гц, 3H) 3,47-3,57 (m, 1H) 3,86 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 5,04 (dd, $J=6,53$, 2,80 Гц, 1H) 6,69 (dd, $J=5,91$, 3,84 Гц, 1H) 7,43 (d, $J=8,29$ Гц, 1H) 7,58 (dd, $J=8,09$, 5,39 Гц, 1H) 7,76 (dd, $J=8,40$, 2,38 Гц, 1H) 8,05-8,12 (m, 1H) 8,21 (dd, $J=5,80$, 1,45 Гц, 1H) 8,58 (d, $J=2,07$ Гц, 1H) 8,71-8,76 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 546,1 (M+H)$^+$.
713.0	(2S, 3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил) бутан-2-сульфонамид и (2R, 3S)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил) бутан-2-сульфонамид (рацемат согласно примеру 696.1), никотиногидразид (Alfa Aesar), 3-изотиоцианато-2,4-диметоксипиридин (пример 771.1). АСОН применяли вместо АСН и метилсульфокислоты.	 (2R, 3S, P)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид и (2R, 3S, M)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-

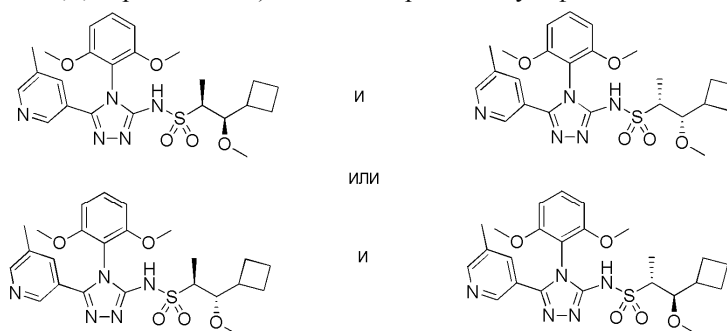
		пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид и (2S,3R,P)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид и (2S,3R,M)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,36-1,44 (m, 6H) 3,72-3,80 (m, 1H) 3,84-3,91 (m, 6H) 3,95-4,05 (m, 1H) 6,68 (t, J=6,25 Гц, 1H) 7,55 (dd, J=7,98, 5,23 Гц, 1H) 8,04 (шир.d, J=7,93 Гц, 1H) 8,22 (d, J=6,01 Гц, 1H) 8,66 (d, J=1,40 Гц, 2H) 8,70-8,74 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 531,2 (M+H)⁺.
714.0	Проводили хиральное разделение соединения согласно примеру 712.0 путем СФХ. Титульное соединение представляло собой первый пик (более ранний по сравнению с противоположным атропизомером) на колонке OZ. Условия СФХ: Chiralcel OZ-H, 30% MeOH.	 (1R,2S,P)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S,M)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,21 (d, J=7,10 Гц, 3H) 3,34 (s, 3H) 3,54 (qd, J=7,03, 2,75 Гц, 1H) 3,81 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,04 (d, J=2,70 Гц, 1H) 6,63 (d, J=5,96 Гц, 1H) 7,28-7,33 (m, 1H) 7,38 (d, J=8,34 Гц, 1H)

		7,69 (dd, $J=8,34$, 2,44 Гц, 1H) 7,76 (dt, $J=8,19$, 1,87 Гц, 1H) 8,17 (d, $J=5,96$ Гц, 1H) 8,53 (d, $J=2,44$ Гц, 1H) 8,63 (dd, $J=2,20$, 0,70 Гц, 1H) 8,66 (dd, $J=4,90$, 1,63 Гц, 1H) 11,26 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 546,0 (M+H) ⁺ .
715.0	Проводили хиральное разделение соединения согласно примеру 712.0 путем СФХ. Титульное соединение представляло собой второй пик (более поздний по сравнению с противоположным атропизомером) на колонке OZ. Условия СФХ: Chiralcel OZ-H, 30% MeOH/CO₂.	 (1R,2S,P)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид или (1R,2S,M)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,22 (d, $J=7,10$ Гц, 3H) 3,32 (s, 3H) 3,55 (qd, $J=7,06$, 2,62 Гц, 1H) 3,81 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 5,03 (d, $J=2,59$ Гц, 1H) 6,61 (d, $J=6,01$ Гц, 1H) 7,30 (ddd, $J=7,99$, 4,88, 0,80 Гц, 1H) 7,38 (d, $J=8,40$ Гц, 1H) 7,69 (dd, $J=8,34$, 2,44 Гц, 1H) 7,76 (dt, $J=8,19$, 1,87 Гц, 1H) 8,17 (d, $J=5,96$ Гц, 1H) 8,54 (d, $J=2,44$ Гц, 1H) 8,61-8,64 (m, 1H) 8,66 (dd, $J=4,87$, 1,61 Гц, 1H) 11,28 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 546,0 (M+H)⁺.

716.0	Проводили хиральное разделение соединения согласно примеру 704.0 путем СФХ. Титульное соединение представляло собой первый пик (более ранний пик по сравнению с противоположным энантиомером) на колонке AD. Условия СФХ: Chiralpak AD-H, 25% EtOH/CO₂ с 0,2% ДЭА.	 (2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридилил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,28 (d, J=7,00 Гц, 3H) 1,31 (d, J=7,15 Гц, 3H) 3,39-3,48 (m, 1H) 3,58 (dd, J=7,10, 4,72 Гц, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 6,80 (dd, J=8,58, 3,14 Гц, 2H) 7,42 (dd, J=7,88, 4,92 Гц, 1H) 7,51 (t, J=8,55 Гц, 1H) 7,84 (dt, J=8,03, 1,89 Гц, 1H) 7,91 (d, J=1,14 Гц, 1H) 8,12 (d, J=1,30 Гц, 1H) 8,57 (шир.s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 526,2 (M+H)⁺.
717.0	Проводили хиральное разделение соединения согласно примеру 713.0. Титульное соединение представляло собой более ранний пик (по сравнению с противоположным атропизомером) на колонке AD. Условия СФХ: Chiralpak AD-H, 45% изопропанола/CO₂ с	 (2S, 3R, P) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 4-диметокси-3-пиридилил) -5- (3-пиридилил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид или (2S, 3R, M) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 4-диметокси-3-пиридилил) -5-

	0,2% ДЭА.	(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 1,31 (d, J=6,95 Гц, 3Н) 1,35 (d, J=7,05 Гц, 3Н) 3,66-3,74 (m, 1Н) 3,74-3,83 (m, 1Н) 3,87 (s, 3Н) 3,88 (s, 3Н) 6,92 (d, J=6,06 Гц, 1Н) 7,63 (ddd, J=8,10, 5,17, 0,67 Гц, 1Н) 8,02 (dt, J=8,11, 1,85 Гц, 1Н) 8,23 (d, J=6,01 Гц, 1Н) 8,69-8,74 (m, 4Н). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 531,1 (M+H) ⁺ .
718.0	Проводили хиральное разделение соединения согласно примеру 713.0 . Титульное соединение представляло собой более поздний пик (по сравнению с противоположным атропизомером) на колонке AD. Условия СФХ: Chiralpak AD-H, 45% изoproпанола/CO ₂ с 0,2% ДЭА.	 или  (2S,3R,P)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид или (2S,3R,M)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 1,31 (d, J=6,95 Гц, 3Н) 1,34 (d, J=7,05 Гц, 3Н) 3,67-3,74 (m, 1Н) 3,74-3,82 (m, 1Н) 3,86 (s, 3Н) 3,88 (s, 3Н) 6,91 (d, J=6,06 Гц, 1Н) 7,47 (ddd, J=8,03, 5,00, 0,80 Гц, 1Н) 7,86 (dt, J=8,07, 1,92 Гц, 1Н) 8,22 (d, J=6,01 Гц, 1Н) 8,62 (td, J=5,25, 1,53 Гц, 2Н) 8,72 (s, 2Н). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 531,0 (M+H) ⁺ .

Пример 719.0. Получение (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



719.0

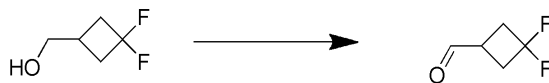
(1R,2S)-1-Циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-

(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 719.0. 719.0 получали согласно способу, описанному в примере А, с использованием 1.0, 3.11 и 24.0. Получали соединение согласно примеру 719.0.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 11,02 (шир.с, 1H), 8,44 (d, $J=1,46$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=1,90$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=0,73$ Гц, 1H), 7,38 (t, $J=8,55$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,48$ Гц, 2H), 3,84 (dd, $J=1,53, 8,84$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 1H), 2,39 (d, $J=7,89$ Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,04-2,16 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 5H), 1,27 (d, $J=7,02$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 502,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 720.0. Получение (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.

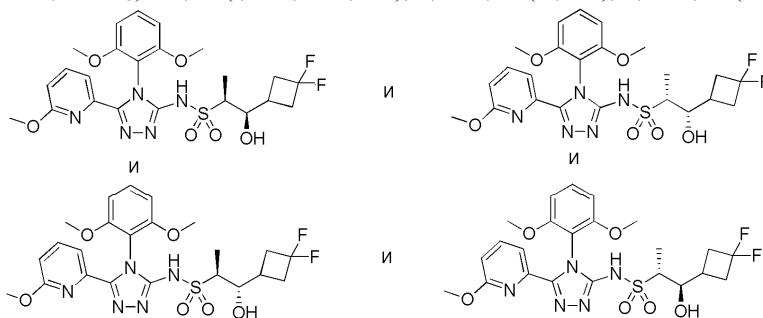


720.1

3,3-Дифторциклобутанкарбальдегид, пример 720.1.

В 250 мл круглодонную колбу помещали (3,3-дифторциклобутил)метанол (0,513 г, 4,20 ммоль, Advanced Chemblocks Inc.) и ДХМ (20 мл). По частям добавляли периодинан Десса-Мартина (1,83 г, 4,32 ммоль) и перемешивали смесь при КТ. Через 4 ч промывали смесь водой (3×20 мл) и пропускали через картридж для экстракции Chem Elute, элюируя ДХМ (2×10 мл). Осторожно концентрировали органический слой с получением прозрачной жидкости в качестве продукта (0,54 г). Полученное вещество использовали для последующего взаимодействия без очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,79 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 3,13-2,96 (m, 1H), 2,94-2,70 (m, 4H).

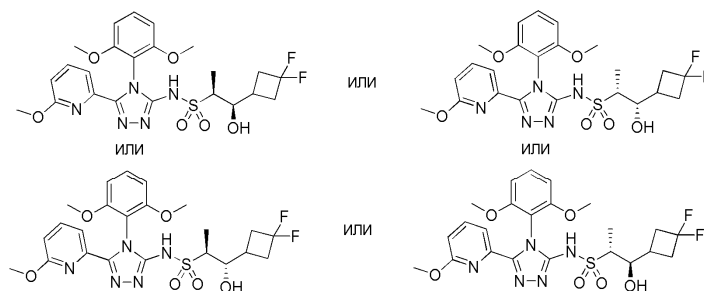


720.2

(1S,2S)-1-(3,3-Дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, и (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 720.2.

Соединение согласно примеру 720.2 получали согласно способу, описанному в примере 264.0, с использованием 5.0 и 720.1. Получали соединение согласно примеру 720.2.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 539,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



720.0

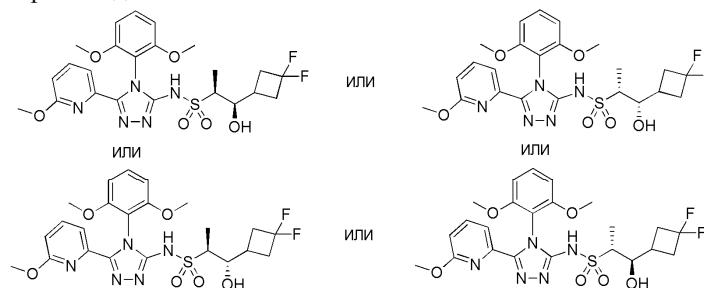
(1S,2S)-1-(3,3-Дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 720.0.

Титульное соединение 720.0 представляло собой изомер, элюируемый первым при обработке 720.2 в следующих условиях СФХ: колонка AD-H (21×150 мм), 20% MeOH с 20 mM NH₃/CO₂, 100 бар (10 МПа), 70 мл/мин, длина волны = 220 нм.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,66-7,75 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,41 (t, J=8,48 Гц, 1H), 6,69-6,81 (m, 3H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,90-3,02 (m, 1H), 2,37-2,64 (m, 3H), 2,17-2,35 (m, 2H), 1,27 (d, J=7,02 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 539,9 (M+H)⁺.

Пример 721.0. Получение (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



721.0

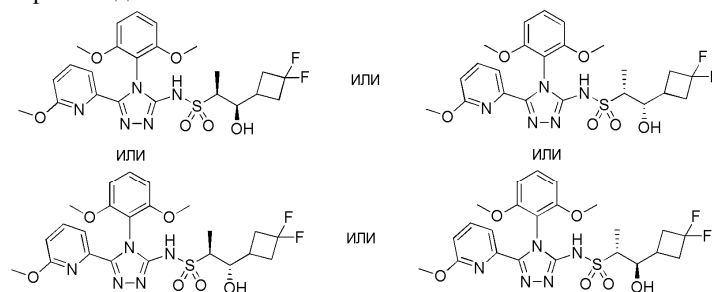
(1S,2S)-1-(3,3-Дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 721.0.

721.0 получали из 720.2 при помощи двух приведенных ниже последовательных стадий очистки СФХ: Смесь элюируемых вторым и третьим пиков получали при первой очистке 720.2, описанной в примере 720.0. Смесь пиков дополнительно очищали на второй стадии очистки СФХ: колонка OZ-H (21×150 мм), 25% MeOH с 20 mM NH₃/CO₂, 100 бар (10 МПа), 70 мл/мин, длина волны = 220 нм. 721.0 представляло собой элюируемый вторым пик после второй очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,66-7,75 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 1H), 7,40 (t, J=8,48 Гц, 1H), 6,66-6,81 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 2,30-2,61 (m, 5H), 1,24 (d, J=7,16 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 539,9 (M+H)⁺.

Пример 722.0. Получение (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



722.0

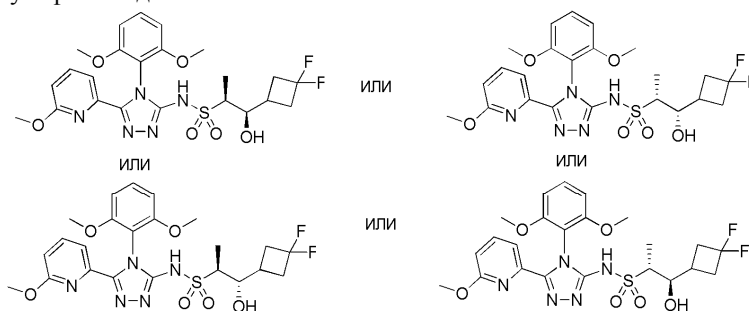
(1S,2S)-1-(3,3-Дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 722.0.

Соединение согласно примеру 722.0 представляет собой энантиомер 720.0. 722.0 представляло собой изомер, элюируемый последним при обработке 720.2 в условиях СФХ, описанных в примере 720.0.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,67-7,75 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,41 (t, $J=8,48$ Гц, 1H), 6,70-6,80 (m, 3H), 4,03-4,09 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,90-3,02 (m, 1H), 2,49 (dt, $J=6,36$, 12,61 Гц, 3H), 2,16-2,33 (m, 2H), 1,27 (d, $J=7,02$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 539,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 723.0. Получение (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамида.



723.0

(1S,2S)-1-(3,3-Дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидроксипропан-2-сульфонамид, пример 723.0.

723.0 получали из 720.2 при помощи двух приведенных ниже последовательных стадий очистки СФХ: Смесь элюируемых вторым и третьим пиков получали при первой очистке 720.2, описанной в примере 720.0. Смесь пиков дополнительно очищали на второй стадии очистки СФХ: колонка OZ-H (21×150 мм), 25% MeOH с 20 mM NH_3/CO_2 , 100 бар (10 МПа), 70 мл/мин, длина волны = 220 нм.

723.0 представляло собой пик, элюируемый первым после второй стадии очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,64-7,73 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,39 (t, $J=8,48$ Гц, 1H), 6,67-6,80 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 2,30-2,64 (m, 5H), 1,25 (d, $J=7,02$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 540,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 724.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.

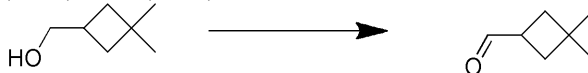


724.1

(3,3-Диметилциклобутил)метанол, пример 724.1.

В перемешиваемый раствор 3,3-диметилциклобутанкарбоновой кислоты (1,00 г, 7,80 ммоль, Parkway Scientific) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли ЛАН (2,0М в ТГФ, 4,3 мл, 8,60 ммоль) при 0°C в течение 10 мин. Перемешивали смесь и медленно нагревали до КТ при нагревании охлаждающей бани. Через 3 ч гасили реакцию путем последовательного добавления 0,33 мл воды, 0,33 мл 15% NaOH, затем 1,0 мл воды. Смесь перемешивали в течение 15 мин и затем часть пропускали через картридж для экстракции Chem Elute, элюируя МТБЭ (3×20 мл). Остаток фильтровали через бумажный фильтр. Осторожно концентрировали органическую фазу с получением 1,16 г прозрачного маслянистого вещества. Полученное вещество использовали для следующего взаимодействия без очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,58 (d, $J=6,72$ Гц, 2H), 2,34-2,53 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,52 (dd, $J=8,77$, 11,98 Гц, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

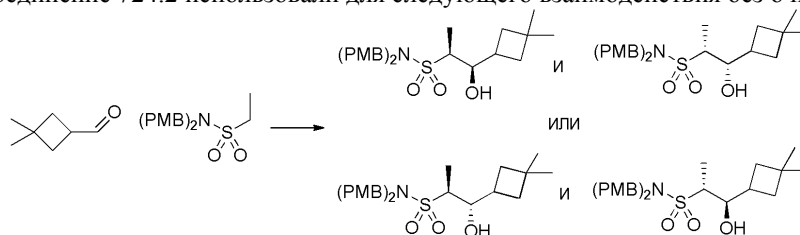


724.1

724.2

3,3-Диметилциклобутанкарбальдегид, пример 724.2.

Указанное соединение получали согласно описанию примера получения 720.1 из 724.1. Полученное таким образом соединение 724.2 использовали для следующего взаимодействия без очистки.



724.2

12.0

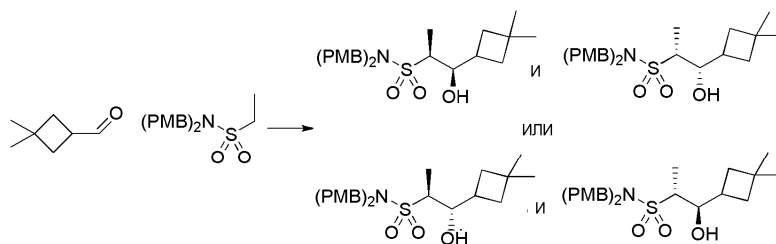
724.3

(1R,2S)-1-(3,3-Диметилциклобутил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 724.3.

Соединение согласно примеру 724.3 получали аналогично способу, описанному в примере 24.01, с использованием соединения согласно примеру 724.2, пик, элюируемый первым при очистке, соответствовал 724.3.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,13-7,23 (m, 4H), 6,87 (d, $J=8,62$ Гц, 4H), 4,48 (d, $J=15,20$ Гц, 2H), 4,10 (d, $J=15,35$ Гц, 2H), 3,79-3,90 (m, 8H), 2,93 (t, $J=7,31$ Гц, 1H), 2,48 (dt, $J=6,58$, 8,62 Гц, 1H), 1,67-1,83 (m, 4H), 1,13-1,19 (m, 6H), 1,06 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 484,0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.



724.2

12.0

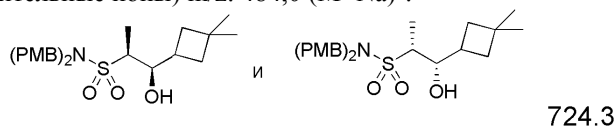
724.4

(1R,2S)-1-(3,3-Диметилциклобутил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 724.4.

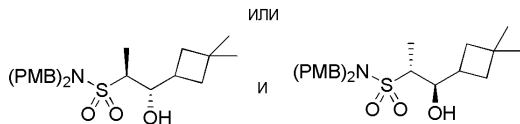
Пик, элюируемый вторым при очистке 724.3, соответствовал 724.4.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,23 (d, $J=8,62$ Гц, 4H), 6,89 (d, $J=8,77$ Гц, 4H), 4,35-4,44 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,05 (d, $J=9,35$ Гц, 1H), 3,82 (s, 7H), 2,73-2,85 (m, 2H), 2,24 (q, $J=8,62$ Гц, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,68 (dd, $J=8,48, 11,25$ Гц, 1H), 1,21 (d, $J=7,16$ Гц, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 484,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



724.3



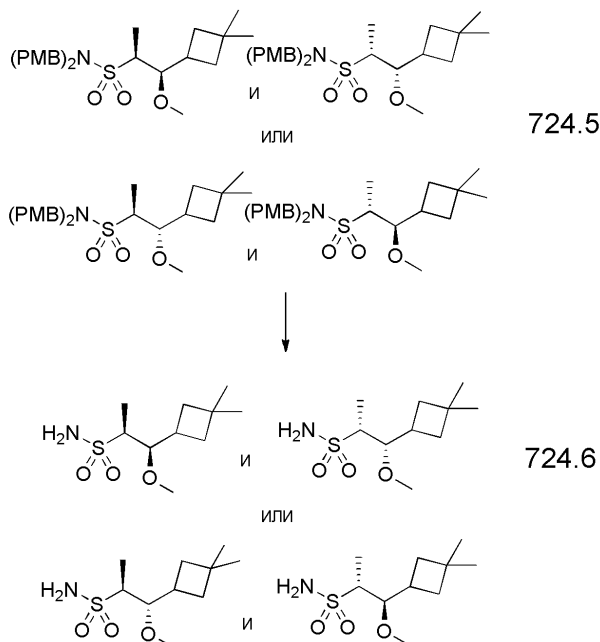
724.5

(1R,2S)-1-(3,3-Диметилциклобутил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 724.5.

Соединение согласно примеру 724.5 получали аналогично способу, описанному в примере 24.03, с использованием 724.3.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,19-7,24 (m, 4H), 6,85-6,89 (m, 4H), 4,47 (d, $J=15,26$ Гц, 2H), 4,12 (d, $J=15,26$ Гц, 2H), 3,79-3,85 (m, 6H), 3,53-3,57 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,14 (dq, $J=3,42, 7,07$ Гц, 1H), 2,63-2,73 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 1H), 1,77 (d, $J=9,00$ Гц, 2H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,12-1,18 (m, 6H), 1,03 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 498,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

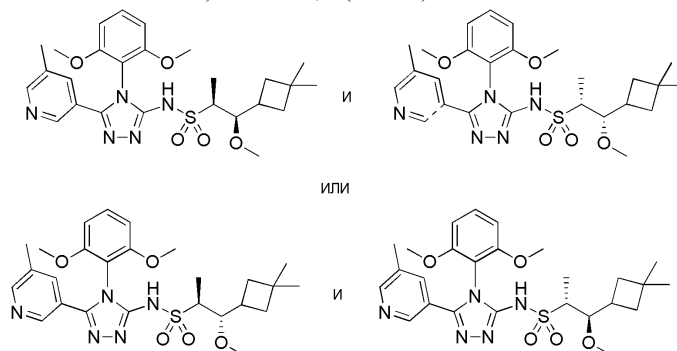


(1R,2S)-1-(3,3-Диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 724.6.

Соединение согласно примеру 724.6 получали аналогично способу, описанному в примере 24.0, с использованием 724.5.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,52-4,87 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,58-2,80 (m, 1H), 1,65-1,86 (m, 4H), 1,39 (d, $J=7,16$ Гц, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

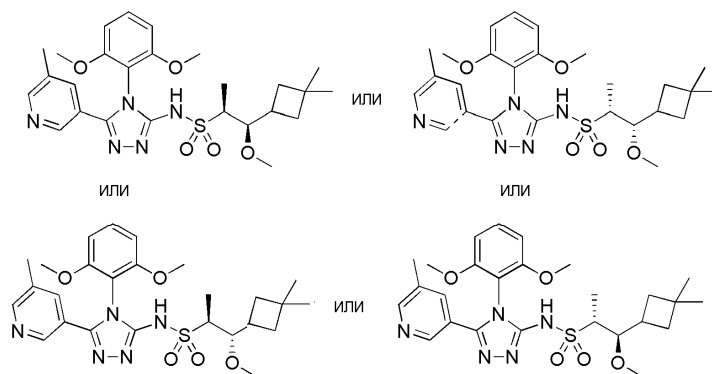
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 258,0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.



(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 724.7.

724.7 получали согласно способу, описанному в примере А, с использованием 1.0, 3.11 и 724.6.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 530,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



724.0

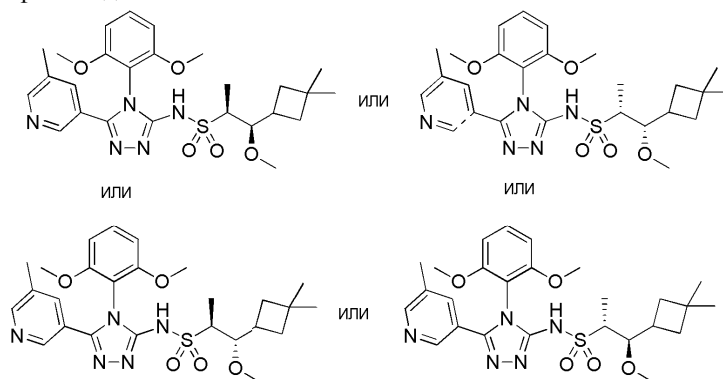
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 724.0.

Титульное соединение 724.0 представляло собой изомер, элюируемый первым при обработке 724.7 в следующих условиях СФХ: колонка AD-H (21×250 мм), 20-80% iPrOH/CO₂, 186 бар (18,6 МПа), 70 мл/мин, длина волны = 220 нм.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,01 (шир.s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,55 Гц, 1H), 6,61 (t, J=7,75 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (dd, J=3,22, 4,38 Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 1H), 2,62 (dt, J=4,46, 8,81 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,59-1,89 (m, 4H), 1,22 (d, J=7,16 Гц, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 530,0 (M+H)⁺.

Пример 725.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



725.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 725.0.

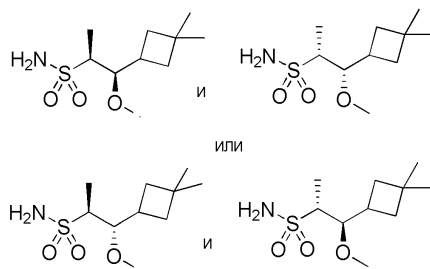
Соединение согласно примеру 725.0 представляет собой энантиомер соединения согласно примеру 724.0. Соединение согласно примеру 725.0 представляло собой изомер, элюируемый вторым при обработке 724.7 в условиях СФХ, описанных в примере 724.0.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,99 (шир.s, 1H), 8,44 (d, J=1,61 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,75 Гц, 1H), 7,63 (s,

1H), 7,39 (t, J=8,48 Гц, 1H), 6,61 (t, J=7,75 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 2,62 (dt, J=4,68, 8,84 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,59-1,90 (m, 4H), 1,22 (d, J=7,16 Гц, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 530,0 (M+H)⁺.

Пример 726.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.

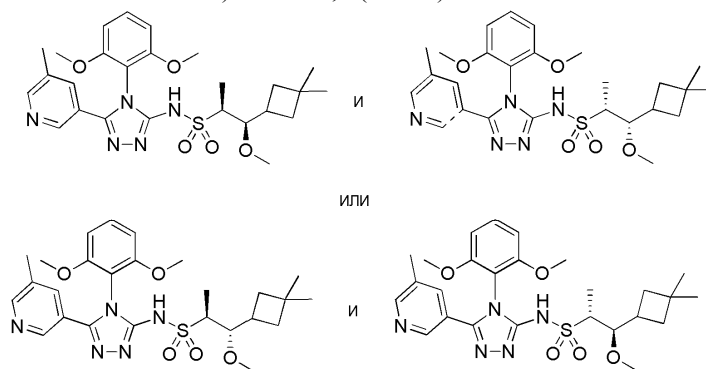


726.1

Пример 726.1. (1R,2S)-1-(3,3-Диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид. Соединение согласно примеру 726.1 получали аналогично 724.6 с использованием 724.4.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,51 (шир.с, 2H), 3,93 (d, J=9,39 Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,07 (q, J=6,85 Гц, 1H), 2,28-2,43 (m, 1H), 2,05 (t, J=11,54 Гц, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,35 (d, J=7,04 Гц, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 258,0 (M+Na)⁺.

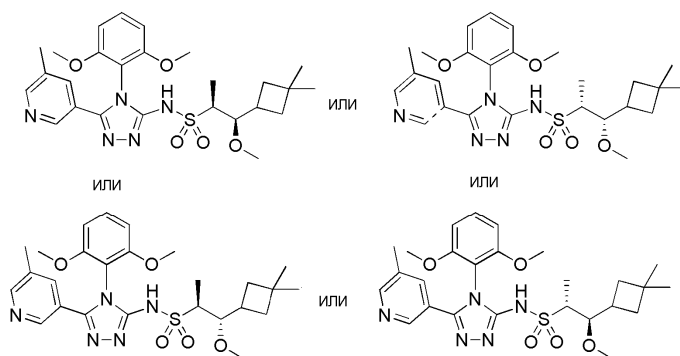


726.2

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 726.2.

Соединение согласно примеру 726.2 получали согласно способу, описанному в примере А, с использованием 1.0, 3.11 и 726.1.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 530,0 (M+H)⁺.



726.0

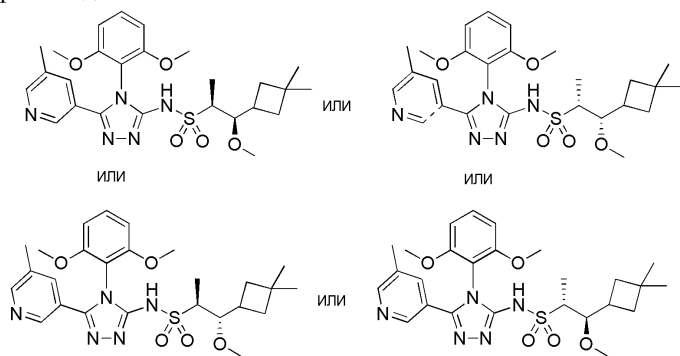
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 726.0.

Титульное соединение 726.0 представляло собой изомер, элюируемый первым при обработке 726.2 в следующих условиях СФХ: колонка AD-H (21×250 мм), 20-80% iPrOH/CO₂, 186 бар (18,6 МПа), 70 мл/мин, длина волны = 220 нм.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,03 (шир.s, 1H), 8,44 (d, J=1,61 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,75 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (t, J=8,48 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,62 Гц, 2H), 3,83 (dd, J=1,32, 8,92 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 1,85-1,97 (m, 1H), 1,59-1,77 (m, 2H), 1,46-1,56 (m, 1H), 1,27 (d, J=7,02 Гц, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 530,0 (M+H)⁺.

Пример 727.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



727.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 727.0.

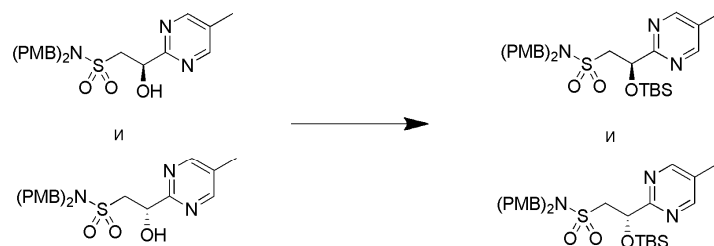
Соединение согласно примеру 727.0 представляет собой энантиомер соединения согласно примеру 726.0. Соединение согласно примеру 727.0 представляло собой изомер, элюируемый вторым при обработке 726.2 в условиях СФХ, описанных в примере 726.0.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,03 (шир.s, 1H), 8,44 (d, J=1,46 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,90 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, J=8,55 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,62 Гц, 2H), 3,83 (dd, J=1,32, 8,92 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,83-2,93 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 1,91 (ddd, J=3,87, 7,64, 11,14 Гц, 1H), 1,58-1,77 (m, 2H), 1,46-

1,56 (m, 1H), 1,27 (d, $J=7,16$ Гц, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 530,0 ($M+H$)⁺.

Пример 728.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)этансульфонамида или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)этансульфонамида.



383.2

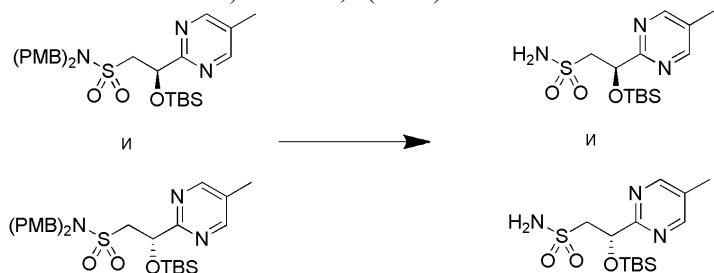
728.1

(R)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид и (R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид, пример 728.1.

В 150 мл круглодонную колбу помещали 383.2 (0,266 г, 0,58 ммоль) и ДХМ (5 мл). Добавляли ТЭА (0,100 мл, 0,72 ммоль) и перемешивали светло-желтый раствор при 0°C. По каплям добавляли (1,1-диметилэтил)диметилсилил-трифторметансульфонат (0,150 мл, 0,653 ммоль) в течение 1 мин и перемешивали смесь при 0°C в течение 10 мин. Удаляли охлаждающую баню и перемешивали смесь при КТ. Через 3 ч добавляли ТЭА (0,20 мл), затем по каплям добавляли (1,1-диметилэтил)диметилсилил-трифторметансульфонат (0,15 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным хлоридом натрия (2×20 мл). Органическую фазу сушили, пропуская через картридж для экстракции Chem Elute (5 мл), элюируя EtOAc (2×10 мл). Концентрировали органическое вещество и очищали полученный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (25 г, элюент: EtOAc в гексанах, 0-50%) с получением 728.1 (0,33 г, выход 98%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (s, 2H), 7,20 (d, $J=8,77$ Гц, 4H), 6,85 (d, $J=8,62$ Гц, 4H), 5,41 (dd, $J=5,48, 6,94$ Гц, 1H), 4,15-4,30 (m, 4H), 3,81 (s, 6H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,38 (dd, $J=5,41, 13,59$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 0,80-0,89 (m, 9H), 0,12 (s, 3H), -0,06 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 572,0 ($M+H$)⁺.



728.1

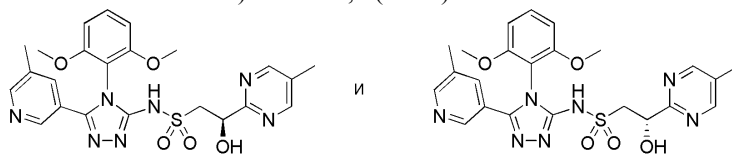
728.2

(R)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид и (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид, пример 728.2.

728.2 получали аналогично способу, описанному в примере 15.0, с использованием 728.1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (s, 2H), 5,41-5,49 (m, 1H), 4,97-5,16 (m, 2H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 0,86 (d, $J=1,32$ Гц, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,06 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 332,0 ($M+H$)⁺.

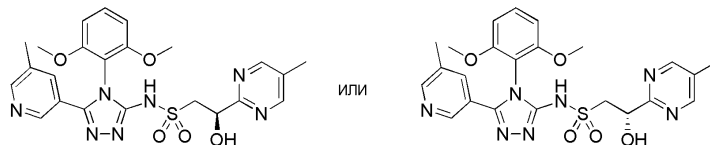


728.3

(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид и (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метилпиримидин-2-ил)этансульфонамид, пример 728.3.

Соединение согласно примеру 728.3 получали согласно способу, описанному в примере А, с использованием 1.0, 3.11 и 728.2. Получали соединение согласно примеру 728.3.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 512,0 ($M+H$)⁺.



728.0

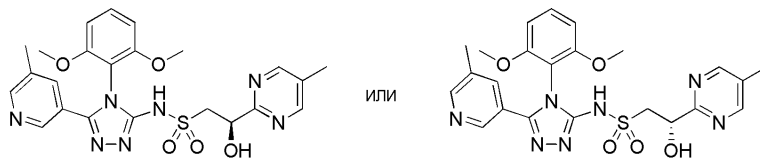
(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)этансульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)этансульфонамид, пример 728.0.

Титульное соединение 728.0 представляло собой изомер, элюируемый первым при обработке 728.3 в следующих условиях СФХ: колонка OZ-H (21×250 мм), 45% MeOH/CO₂, 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, длина волны = 220 нм.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,14 (шир.s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,45 (d, J=1,61 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1,90 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,48 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=1,10, 8,55 Гц, 2H), 5,35 (d, J=9,21 Гц, 1H), 4,37 (шир.s, 1H), 3,71-3,81 (m, 7H), 3,51 (dd, J=9,28, 14,25 Гц, 1H), 2,32 (d, J=6,58 Гц, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 512,0 ($M+H$)⁺.

Пример 729.0. Получение (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)этансульфонамида или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)этансульфонамида.



729.0

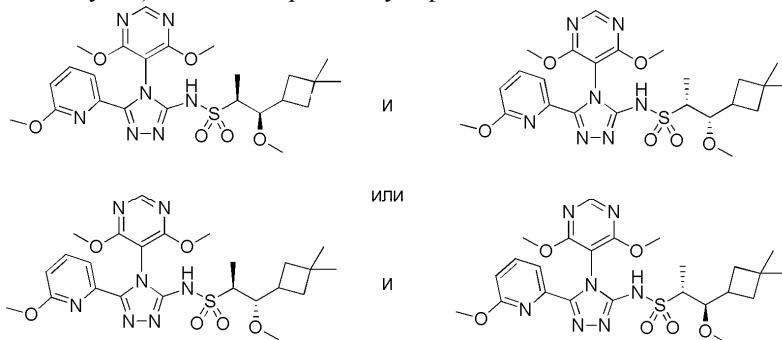
(R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)этансульфонамид или (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метилпиридин-2-ил)этансульфонамид, пример 729.0.

Соединение согласно примеру 729.0 представляет собой энантиомер 728.0. Соединение согласно примеру 729.0 представляло собой изомер, элюируемый вторым при обработке 728.3 в условиях СФХ, описанных в примере 728.0.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,14 (шир.s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,45 (d, J=1,61 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1,90 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,48 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=1,10, 8,55 Гц, 2H), 5,35 (d, J=9,21 Гц, 1H), 4,37 (шир.s, 1H), 3,71-3,81 (m, 7H), 3,51 (dd, J=9,28, 14,25 Гц, 1H), 2,32 (d, J=6,58 Гц, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 512,0 ($M+H$)⁺.

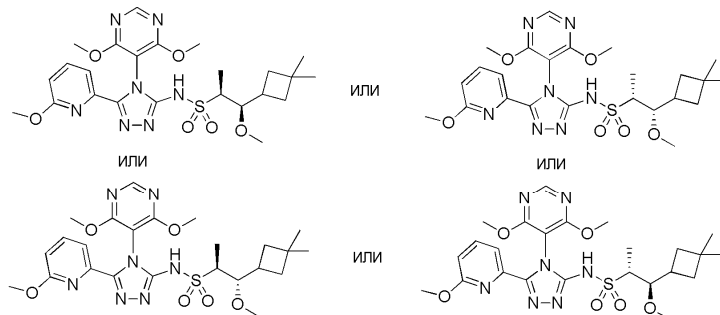
Пример 730.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-2-пиридин-5-ил)-5-(6-метокси-2-пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-2-пиридин-5-ил)-5-(6-метокси-2-пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-2-пиридин-5-ил)-5-(6-метокси-2-пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-2-пиридин-5-ил)-5-(6-метокси-2-пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



730.1

Соединение согласно примеру 730.1 получали согласно способу, описанному в примере А, с использованием 1.1, 3.11 и 726.1. Получали соединение согласно примеру 730.1.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 548,0 (M+H)⁺.



730.0

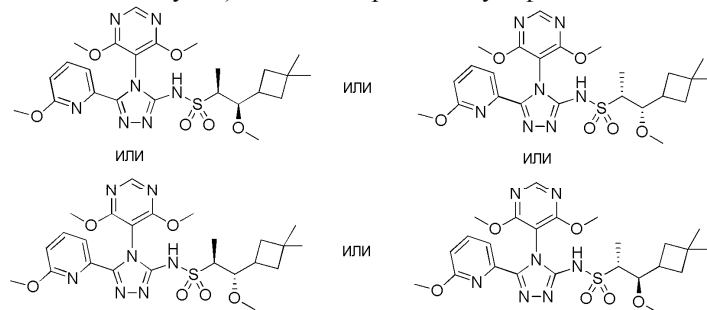
(1R,2S)-N-(4-(4,6-Диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 730.0.

Титульное соединение 730.0 представляло собой изомер, элюируемый первым при обработке 730.1 в следующих условиях СФХ: колонка IE (21×150 мм), 30% MeOH с 20 mM NH₃/CO₂, 70 мл/мин, длина волны = 220 нм.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,99 (шир.с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,61-7,69 (м, 2H), 6,71-6,80 (м, 1H), 3,93 (с, 6H), 3,85 (dd, J=1,46, 8,92 Гц, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,91 (dd, J=1,53, 7,09 Гц, 1H), 2,21-2,39 (м, 1H), 1,87-1,99 (м, 1H), 1,70-1,80 (м, 1H), 1,62-1,69 (м, 1H), 1,46-1,56 (м, 1H), 1,27 (d, J=7,02 Гц, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,05 (с, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 548,0 (M+H)⁺.

Пример 731.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида, или (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



731.0

(1R,2S)-N-(4-(4,6-Диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, или (1R,2R)-N-(4-(4,6-

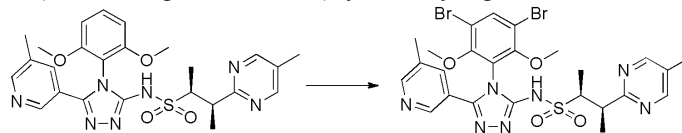
диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 731.0.

Соединение согласно примеру 731.0 представляло собой изомер, элюируемый вторым при обработке 730.1 в условиях СФХ, описанных в примере 730.0.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,99 (шир.с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 7,61-7,71 (м, 2Н), 6,72-6,81 (м, 1Н), 3,93 (с, 6Н), 3,85 (dd, J=1,32, 8,92 Гц, 1Н), 3,34 (с, 3Н), 3,24 (с, 3Н), 2,86-2,97 (м, 1Н), 2,22-2,40 (м, 1Н), 1,87-1,98 (м, 1Н), 1,63-1,79 (м, 2Н), 1,54 (d, J=9,79 Гц, 1Н), 1,27 (d, J=7,02 Гц, 3Н), 1,13 (с, 3Н), 1,05 (с, 3Н).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 548,0 (M+H)⁺.

Пример 732.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(3,5-дибром-2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.



263.0

732.0

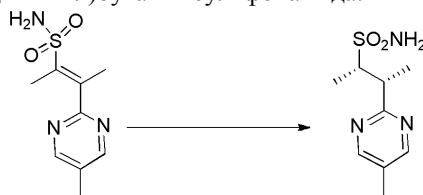
(2S,3R)-N-(4-(3,5-Дибром-2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 732.0.

В пробирку, содержащую NBS (436 мг, 2,45 ммоль) в ДМФ (1 мл), при <5°C добавляли гетерогенный раствор (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (пример 263.0) (300 мг, 0,57 ммоль) в ДМФ (1 мл). После завершения добавления оставляли смесь нагреваться до 23°C и отслеживали путем ЖХМС-ИЭР. Через 19 ч охлаждали смесь на ледяной бане. Через 20 мин по частям добавляли дополнительное количество NBS (421 мг, 2,37 ммоль) для того, чтобы взаимодействие прошло полностью. После завершения добавления NBS оставляли смесь нагреваться до 23°C и отслеживали путем ЖХМС-ИЭР. Всего через 91 ч разбавляли смесь EtOAc и затем трижды промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединяли водные промывочные растворы и затем дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в колонку с силикагелем (0-60% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,3R)-N-(4-(3,5-дибром-2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (пример 732.0) в виде белого твердого вещества (199 мг, 0,29 ммоль, выход 51%).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,80 (с, 1Н), 8,57 (с, 2Н), 8,52 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 8,23 (d, J=1,5 Гц, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 3,72 (с, 3Н), 3,72 (с, 3Н), 3,70-3,62 (м, 2Н), 2,28 (с, 3Н), 2,23 (с, 3Н), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3Н), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3Н).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 682,1 (M+H)⁺.

Пример 733.0. Получение (2S,3R)-N-(5-(5-бромпиридин-3-ил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.



10.05

733.1

(2S,3R)-3-(5-Метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 733.1.

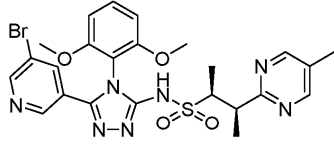
В 900 мл реактор, стойкий к давлению, в токе азота помещали (E)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфонамид, пример 10.05 (40,00 г, 0,1760 моль, 1 экв.), трифторметансульфонат цинка (12,79 г, 0,0352 моль, 0,2 экв., Aldrich), тетрафторборат бис-(1,5-циклооктадиен)родия(I) (1,43 г, 0,00352 моль, 0,02 экв., Stream Chemicals, Inc.), (S)-1-[(R)-2-(ди-1-нафтилфосфино)ферроцен]этил-ди-трет-бутилфосфин (2,60 г, 0,00405 моль, 0,023 экв., Solvias) и MeOH (520 мл). Смесь продували азотом и затем водородом и перемешивали под давлением 3-4 бар (300-400 кПа) водорода в течение 20 ч. Реакционную смесь отслеживали путем ВЭЖХ, подтверждали полноту конверсии. Реактор продували азотом и концентрировали полученную суспензию при 35°C в промышленном вакууме с получением оранжевого твердого вещества. Полученное таким образом вещество смешивали с EtOH (742 мл) и перемешивали полученную суспензию при 20-25°C в течение 40 мин. Отфильтровывали твердое вещество, промывали EtOH (2×97 мл) и сушили при 40°C в вакууме с получением титульного соединения в виде белого порошка (выход 85,2%, э.и. 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,61 (s, 2H), 6,84 (s, 2H), 3,69 (tt, $J=12,4, 4,5$ Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,20 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

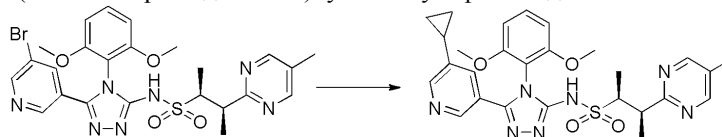
МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 230,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединения, приведенные в табл. 37, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 37

П пример	Реагенты	Структура, название и данные
7 33.0	(2S, 3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 733.1), 5-бромникотиногидразид (коммерчески доступен в Matrix Scientific), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (2S, 3R)-N-(5-(5-бромпиридин-3-ил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,51 (шир. s, 1H), 8,80 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J=0,7$ Гц, 2H), 8,43 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J=3,8, 8,7$ Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 3H), 1,24 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,10 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 588,2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

Пример 734.0. Получение (2S,3R)-N-(5-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.



733.0

734.0

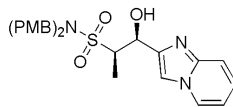
(2S,3R)-N-(5-(5-Циклопропилпиридин-3-ил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 734.0.

(2S,3R)-N-(5-(5-Бромпиридин-3-ил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 733.0) (110 мг, 0,19 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (0,6 мл) и воде (0,06 мл). Затем в пробирку добавляли циклопропилтрифторборат калия (84 мг, 0,57 ммоль), комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с ДХМ (48 мг, 0,06 ммоль) и карбонат калия (109 мг, 0,79 ммоль). Через смесь продували азот в течение 10 мин и затем нагревали смесь до 90°C. Через 20 ч охлаждали реакционную смесь до КТ и помещали в колонку с силикагелем (20-85% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,3R)-N-(5-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (пример 734.0) в виде коричневого твердого вещества (63 мг, 0,11 ммоль, выход 61%).

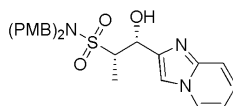
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H), 8,59 (d, $J=0,8$ Гц, 2H), 8,50 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,09 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=2,4, 8,6$ Гц, 2H), 3,74-3,65 (m, 7H), 3,59 (dd, $J=3,2, 6,9$ Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,24 (d, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,10 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,01-0,94 (m, 2H), 0,48-0,42 (m, 2H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 550,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 735.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



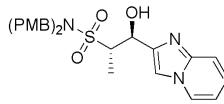
и



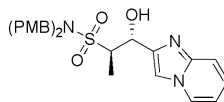
735.1

(1S,2R)-1-Гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 735.1.

В перемешиваемый раствор N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамида (пример 12.0) (1,0 г, 2,9 ммоль) в ТГФ (9,5 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в гексанах, 1,3 мл, 3,15 ммоль). Через 5 мин по каплям добавляли раствор имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбальдегида (460 мг, 3,15 ммоль) в ТГФ в течение 5 мин. После завершения добавления выдерживали реакционную смесь при -78°C и отслеживали путем ЖХМС-ИЭР. Через 3 ч гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония. После трехкратной экстракции EtOAc объединяли органические слои и затем сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования и концентрирования при пониженном давлении очищали темно-коричневый остаток на силикагеле, элюируя 0-60% смесями (3:1 EtOAc:EtOH) в гептане, с получением следующих соединений (в порядке выхода из колонки): (1S,2R)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2S)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида, пример 735.1 (0,5 г, 1,01 ммоль, выход 35%).



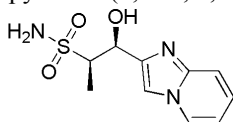
и



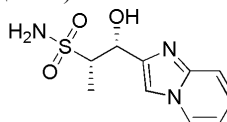
735.2

(1S,2S)-1-Гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 735.2.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 735.1, приводило к получению соединения согласно примеру 735.2 (0,39 г, 0,79 ммоль, выход 28%).



и



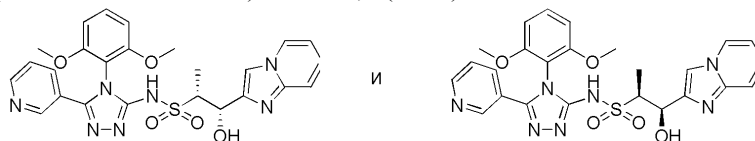
735.3

(1S,2R)-1-Гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 735.3.

В колбу, содержащую (1S,2R)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид (пример 735.1) (1,01 г, 2,02 ммоль), добавляли ДХМ (5 мл). Затем добавляли анизол (0,9 мл, 8,15 ммоль). Гетерогенный раствор перемешивали при 23°C. Через 2 мин в реакционный раствор по каплям добавляли ТФУ (5,3 мл, 69 ммоль). Гомогенную реакционную

смесь перемешивали при 23°C и отслеживали путем ЖХМС-ИЭР. Через 19 ч концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Было определено, что светло-желтый остаток представлял собой соли ТФУ (1S,2R)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 735.3, 746 мг, 2,02 ммоль, выход 100%), которые использовали без очистки.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 256,2 ($M+H$)⁺.

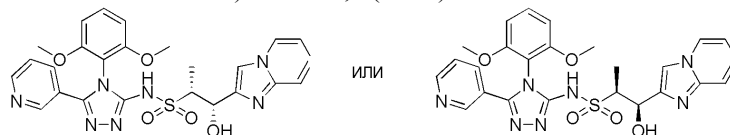


735.4

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 735.4.

Титульное соединение 735.4 получали из 735.3 (746 мг, 2,02 ммоль) при помощи способа, описанного в примере А. Получали соединение согласно примеру 735.4 (100 мг, 0,19 ммоль) в виде светло-желтой пленки.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 536,2 ($M+H$)⁺.



735.0

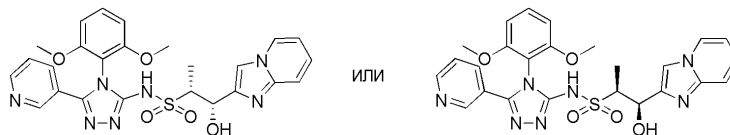
(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 735.0.

Очистка соединения согласно примеру 735.4 приводила к получению титульного соединения 735.0 в качестве изомера, элюируемого первым в следующих условиях СФХ: АД-Н (2×25 см), 45% изопропанола (0,2% ДЭА)/CO₂, 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, 220 нм. Об. пробы: 0,5 мл, 10 мг/мл раствор соединения согласно примеру 735.4 в MeOH. (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,68-8,51 (m, 2H), 8,40 (td, J=1,1, 6,8 Гц, 1H), 7,85 (td, J=1,9, 8,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,30 (ddd, J=1,3, 6,7, 9,2 Гц, 1H), 6,90 (dt, J=1,1, 6,8 Гц, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 5,63 (dd, J=1,1, 1,8 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 536,2 ($M+H$)⁺.

Пример 736.0. Получение (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



736.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 736.0.

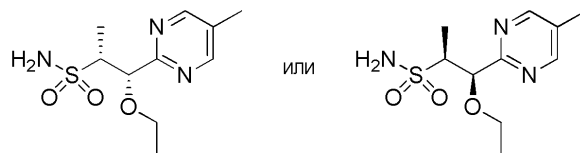
Очистка соединения согласно примеру 735.4 приводила к получению титульного соединения 736.0 в качестве изомера, элюируемого вторым в следующих условиях СФХ: АД-Н (2×25 см), 45% изопропанола (0,2% ДЭА)/CO₂, 100 бар (10 МПа), 60 мл/мин, 220 нм. Об. пробы: 0,5 мл, 10 мг/мл раствор соединения согласно примеру 735.4 в MeOH. (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-

триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,65-8,53 (m, 2H), 8,39 (td, $J=1,2, 6,7$ Гц, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 3H), 7,28 (ddd, $J=1,2, 6,8, 9,1$ Гц, 1H), 6,89 (dt, $J=1,1, 6,8$ Гц, 1H), 6,83-6,75 (m, 2H), 5,62 (dd, $J=1,1, 1,8$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76-3,72 (m, 3H), 3,63 (dq, $J=1,8, 7,0$ Гц, 1H), 1,22-1,17 (m, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 536,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 737.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



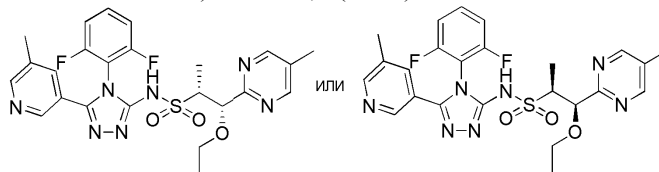
737.1

(1S,2R)-1-Этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 737.1.

Очистка соединения согласно примеру 15.0 приводила к получению титульного соединения 737.1 в качестве изомера, элюируемого вторым в следующих условиях СФХ: AD-H (250×21 см), 12% EtOH/ CO_2 , давление на входе 165-172 бар (16,5-17,2 МПа), 70 мл/мин, 220 нм, (1S,2R)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-1-этокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 737.1). ^1H

ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,73-8,60 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,97-4,85 (m, 1H), 3,61-3,37 (m, 3H), 2,36-2,23 (m, 3H), 1,36-1,24 (m, 3H), 1,14-1,06 (m, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 260,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



737.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-Дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 737.0.

Титульное соединение 737.0 получали из 737.1 (207 мг, 0,8 ммоль) при помощи способов, описанных в примере А. Получали соединение согласно примеру 737.0 (35 мг, 0,07 ммоль) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 13,72 (s, 1H), 8,63 (d, $J=0,6$ Гц, 2H), 8,53 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,80-7,69 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (dt, $J=4,3, 8,9$ Гц, 2H), 4,96 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 3,44-3,25 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,17 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,93 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 530,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 738.0. Получение (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



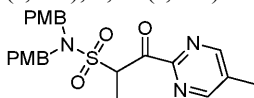
738.1

5-Метилпиримидин-2-карбонитрил, пример 738.1.

Раствор 2-хлор-5-метилпиримидина (500 г, 3889 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (5000 мл) дегазировали N_2 в течение 20 мин и затем в реакционную смесь добавляли dppf (108 г, 194 ммоль, 0,05 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (178 г, 194 ммоль, 0,05 экв.). Добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (685 г, 5834 ммоль, 1,5 экв.) и грели реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. Реакцию гасили водой (5000 мл) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали через подложку фильтрующего агента марки Celite®. Фильтрат разбавляли водой (4000 мл) и экстрагировали EtOAc (2×4000 мл). Объединенные органические слои промывали

солевым раствором (4000 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с использованием 0-10% смесей EtOAc в гексане с получением соединения согласно примеру 738.1 (330 г, 71%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).



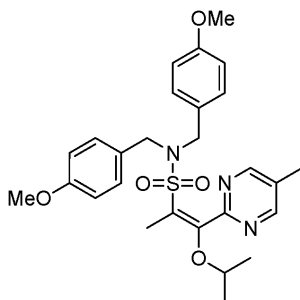
738.2

N,N-бис-(4-Метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид, пример 738.2.

В раствор соединения согласно примеру 12.0 (293 г, 839 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (2000 мл) добавляли хлорид изопропилмагния (420 мл, 839 ммоль, 2,0 экв., 2,0М в диэтиловом эфире) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли 5-метилпиримидин-2-карбонитрил (738.1, 50 г, 420 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили 1,5н. HCl (500 мл), водой (2000 мл) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Смесь экстрагировали EtOAc (2×1000 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали органический слой при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-50% смесей EtOAc в гексане в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 738.2 (60 г, выход 30%) в виде коричневой жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 2H), 7,15-7,09 (m, 4H), 6,85-6,80 (m, 4H), 4,34-4,18 (m, 5H), 3,71 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,50 (d, J=6,9 Гц, 3H).

МС (ИЭР, +ион) m/z: (M+H)⁺: 470,0.



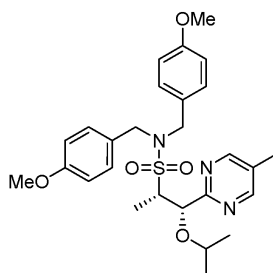
738.3

(Е)-1-Изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)проп-1-ен-2-сульфонамид, пример 738.3.

В раствор соединения согласно примеру 738.2 (120 г, 256 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (1200 мл) добавляли 2-йодпропан (129 мл, 1278 ммоль, 5,0 экв.) и карбонат калия (70,6 г, 511 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 14 ч. Реакцию гасили водой (1000 мл), перемешивали смесь в течение 10 мин и затем экстрагировали EtOAc (2×1000 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-50% смесей EtOAc в гексане в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 738.3 (75 г, выход 57,4%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 2H), 7,09 (d, J=8,3 Гц, 4H), 6,86 (d, J=8,3 Гц, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,73 (d, J=1,1 Гц, 6H), 3,71-3,67 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,19-1,16 (m, 6H).

МС (ИЭР, +ионы) m/z: (M+H)⁺: 512,1.



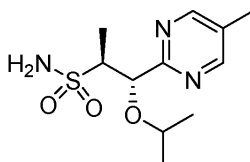
738.4

(1S,2R)-1-Изопропокси-N,N-бис-(4-метоксibenзил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 738.4.

В раствор соединения согласно примеру 738.3 (180 г, 352 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1800 мл) добавляли трифлат цинка (256 г, 704 ммоль, 2,0 экв.) и (S)-RuCl[(п-кумол-(BINAP)]Cl (6,54 г, 7,04 ммоль, 0,02 экв.) и грели смесь при 60°C под давлением H₂ (60 psi (415 кПа)) в течение 16 ч. Затем концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с использованием 0-50% смесей EtOAc в ДМХ в качестве элюента с получением соединения согласно примеру 738.4 (140 г, 77%, э.и. 92%) в виде беловатого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 2H), 7,25-7,15 (m, 4H), 6,95-6,75 (m, 4H), 4,82 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 4,39 (d, J=15,6 Гц, 2H), 4,13 (d, J=15,7 Гц, 2H), 3,82 (qd, J=8,5, 7,9, 6,0 Гц, 1H), 3,65 (s, 6H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,12 (dd, J=6,2, 1,8 Гц, 3H), 1,02 (dd, J=7,1, 2,0 Гц, 3H), 0,96 (dd, J=6,3, 1,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР,+ионы) m/z: (M+H)⁺: 514,2.



738.5

(1S,2S)-1-Изопропокси-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 738.5.

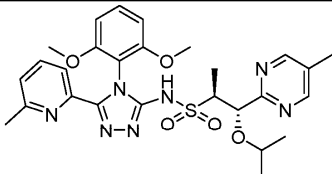
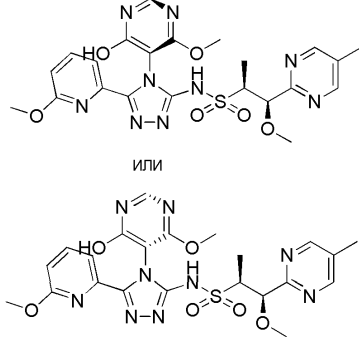
В раствор соединения согласно примеру 738.4 (140,0 г, 273 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (500 мл) добавляли ТФУ (250 мл) при 0°C. Затем перемешивали полученную смесь при КТ в течение 16 ч. Затем концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растворяли в ДХМ (1000 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1000 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с использованием 0-2% смесей MeOH в ДХМ с получением соединения согласно примеру 738.5 (72 г, выход 97%, э.и. 90%) в виде беловатого твердого вещества. Соединение согласно примеру 738.5 (72 г, э.и. 90%) суспендировали в изопропанол (500 мл) и нагревали до 70°C, пока смесь не становилась гомогенной. После того, как раствор становился гомогенным, охлаждали смесь до КТ в течение ночи. Отфильтровывали полученное таким образом белое твердое вещество, сушили в вакууме с получением соединения-6 (30 г, э.и. >99%). Концентрировали надосадочную жидкость и полученное твердое вещество снова перекристаллизовывали согласно тому же способу.

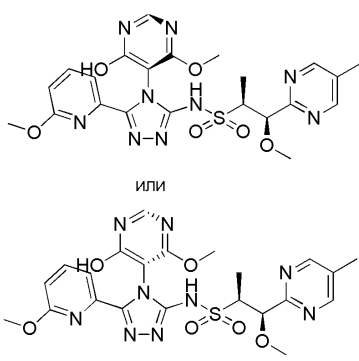
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, J=2,3 Гц, 2H), 6,45 (d, J=2,4 Гц, 2H), 4,68 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,48 (ddd, J=9,7, 7,4, 4,9 Гц, 1H), 2,29 (d, J=2,6 Гц, 3H), 1,13 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 3H), 0,93 (dd, J=7,1, 2,5 Гц, 3H), 0,88 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 3H).

МС (ИЭР,+ионы) m/z: [M+1]⁺: 274,1.

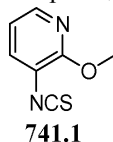
Соединения, приведенные в табл. 38, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 38

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
738.0	(1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид, пример 738.5 , 6-метил-пиколиногидразид (пример 3.4), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0)	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,22 (s, 1H), 8,66 (d, $J=0,6$ Гц, 2H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,63 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,72 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 0,99 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,94 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,79 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 568,0 (M+H)$^+$.
739.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил) пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), гидразид 6-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил) карбоновой кислоты (коммерчески доступен в Milestone Pharmatech), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.8). Смесь атропизомеров очищали при помощи следующего способа препаративной СФХ: колонка: IC (2x25 см), подвижная фаза: 55:45 (А:В) А: жидкий CO_2 , В: MeOH, расход: 55 мл/мин, 220 нм, давление на входе 100 бар (10 МПа), с получением пика, элюируемого вторым.	 (1R,2S,M)-N-(4-(4-гидрокси-6-метоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S,P)-N-(4-(4-гидрокси-6-метоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,32 (шир.s, 1H), 13,12 (шир.s, 1H), 8,65 (d, $J=0,8$ Гц, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (dd, $J=7,5, 8,3$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=0,8, 7,5$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J=0,6, 8,3$ Гц, 1H), 4,82 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,18 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 544,0 (M+H)$^+$.

740.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), гидразид 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (коммерчески доступен в Milestone Pharmatech), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.8). Смесь атропизомеров очищали при помощи способа препаративной СФХ: колонка: IC (2x25 см), подвижная фаза: 55:45 (А:В) А: жидкий CO₂, В: MeOH, расход: 55 мл/мин, 220 нм, давление на входе 100 бар (10 МПа), с получением пика 1.	 или (1R,2S,M)-N-(4-(4-гидрокси-6-метоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S,P)-N-(4-(4-гидрокси-6-метоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,31 (шир. s, 1H), 13,21-13,02 (m, 1H), 8,65 (d, J=0,6 Гц, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,62 (dd, J=0,6, 7,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,87 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (d, J=7,0 Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 544,0 (M+H)⁺.
-------	--	---

Пример 741.0. Получение (1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.

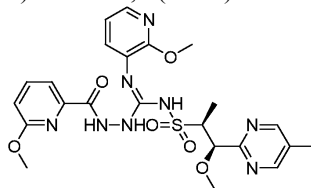


3-Изотиоцианато-2-метоксипиридин, пример 741.1.

В колбу, содержащую 1,1'-тиокарбонил-ди-2(1H)-пиридон (2,58 г, 11,1 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл), добавляли раствор 3-амино-2-метоксипиридина (1,24 г, 10,0 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) при 23°C в течение 20 мин. Через 30 мин концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении до объема ~10 мл. Затем помещали остаток в колонку с силикагелем (0-30% EtOAc в гептане). Объединяли фракции, содержащие чистый продукт, и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-изотиоцианато-2-метоксипиридина (пример 741.1) (1,34 г, 8,0 ммоль, выход 80%) в виде бесцветной жидкости, который использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,14-8,09 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,03 (tdd, J=1,2, 5,0, 7,6 Гц, 1H), 4,01-3,96 (m, 3H).

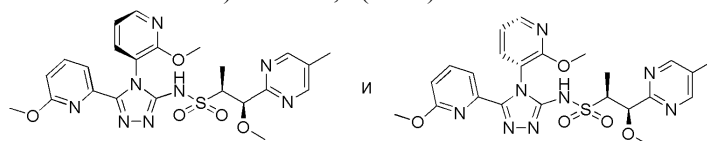
Масс-спектр (положительные ионы) m/z: 167,1 (M+H)⁺.



(Z)-N-(((1R,2S)-1-Метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-метокси-пиколиноил)-N'-(2-метоксипиридин-3-ил)гидразинкарбоксимидаид, пример 741.2.

В пробирку, содержащую промежуточное соединение 14.0 (253 мг, 1,03 ммоль) добавляли ACN (4 мл). Через 10 мин осторожно по частям добавляли соединение согласно примеру 741.1 (188 мг, 1,13 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и затем осторожно по частям добавляли карбонат цезия (439 мг, 1,35 ммоль). После завершения добавления карбоната цезия оставляли смесь нагреваться до 23°C. Через 19 ч охлаждали смесь на бане лед-вода. Через 20 мин осторожно по частям добавляли гидразид 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (174 мг, 1,04 ммоль) и затем нитрат серебра (365 мг, 2,15 ммоль). Взаимодействие происходило с выделением тепла, и реакционная смесь приобретала ярко-оранжевую и затем темно-коричневую окраску при нагревании до КТ. Смесь оставляли нагреваться до 23°C. Через 25 мин смесь помещали непосредственно в колонку Biotage SNAP Ultra и очищали (25-90% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане). Объединяли фракции, содержащие чистый продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (Z)-N-(((1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-метоксипиколиноил)-N'-(2-метоксипиридин-3-ил)гидразинкарбоксимидаида (пример 741.2) (471,0 мг, 0,865 ммоль, выход 84%) в виде белой пены, который использовали без дополнительной очистки.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 545,0 (M+H)⁺.



741.0

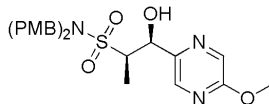
(1R,2S,P)-1-Метокси-N-(4-(2-метокси-3-пиридирил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1R,2S,M)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-3-пиридирил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, пример 741.

В пробирку, содержащую соединение согласно примеру 741.2 (471 мг, 0,86 ммоль) в изопропанол (2 мл) и воде (1 мл), осторожно по каплям добавляли 1,0н. раствор NaOH (1,1 мл, 1,1 ммоль). После завершения добавления 1н. NaOH нагревали смесь на предварительно нагретой плитке-мешалке при 80°C. Через 8 дней охлаждали реакционную смесь до КТ и затем разбавляли водой. pH осторожно доводили до pH~7, добавляя по каплям 1н. HCl. Реакционную смесь трижды экстрагировали ДХМ. Объединяли органические слои и затем сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования и концентрирования при пониженном давлении остаток помещали в колонку с силикагелем Biotage Snap Ultra (25-75% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением пленки, которую растирали с EtOH с получением (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4-(2-метоксипиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 741.0) (223 мг, 0,423 ммоль, выход 49,0%) в виде белого твердого вещества.

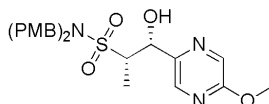
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,53-13,33 (m, 1H), 8,65 (dd, J=0,7, 3,0 Гц, 2H), 8,27 (ddd, J=1,7, 5,1, 10,5 Гц, 1H), 7,95-7,81 (m, 2H), 7,64 (ddd, J=0,7, 2,0, 7,4 Гц, 1H), 7,19 (ddd, J=5,0, 7,6, 17,7 Гц, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 4,84 (dd, J=3,3, 15,8 Гц, 1H), 3,72 (d, J=3,9 Гц, 3H), 3,51-3,36 (m, 2H), 3,17-3,07 (m, 3H), 3,04 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,22-1,10 (m, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 527,0 (M+H)⁺.

Пример 742.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метокси-2-пиразинил)-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метокси-2-пиразинил)-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамида.



и



742.1

(1R,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 742.1.

В перемешиваемый раствор N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамида (пример 12.0) (3,0 г, 8,6 ммоль) в ТГФ (43 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в гексанах, 3,8 мл, 9,5 ммоль). Через 5 мин по каплям добавляли раствор 5-метоксипиразин-2-карбоксальдегида (1,19 г, 8,6 ммоль) в безводном ТГФ (14 мл) в течение 5 мин. После завершения добавления выдерживали реакционную смесь при -78°C и отслеживали путем ЖХМС-ИЭР. Через 1 ч гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония. После трехкратной экстракции EtOAc объединяли органические слои и затем сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования и концентрирования при пониженном давлении очищали темно-коричневый остаток на силикагеле, элюируя 20-100% смесями EtOAc в гептане, с получением следующих соединений (1R,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 742.1) (1,98 г, 4,06 ммоль, выход 47%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 488,2 ($M+H$)⁺.

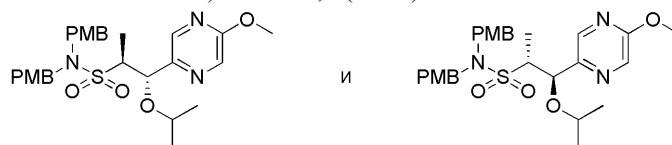


742.2

(1R,2R)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 742.2.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 742.1, приводило к получению 742.2 (0,83 г, 1,70 ммоль, выход 20%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 488,2 ($M+H$)⁺.



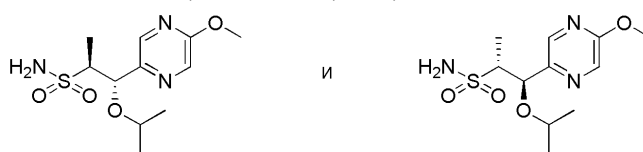
742.3

(1S,2S)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 742.3.

В пробирку, содержащую (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 742.2, 2,00 г, 4,12 ммоль) и изопропилиодид (5,8 мл, 58 ммоль) в безводном толуоле (16 мл), осторожно по частям добавляли оксид серебра(I) (1,9 г, 8,3 ммоль). После завершения добавления оксида серебра реакционную смесь закрывали от света и нагревали до 70°C . Через 24 ч охлаждали смесь до КТ и затем фильтровали через одноразовый фильтр Chemglass, который промывали EtOAc. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (0-50% EtOAc в гептанах). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2S)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, пример 742.3 (776 мг, 1,47 ммоль, выход 36%), в виде темно-желтого вязкого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,21-7,15 (m, 4H), 6,89-6,84 (m, 4H), 4,81 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=15,3$ Гц, 2H), 4,15 (d, $J=15,3$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 7H), 3,39 (квинт., $J=6,1$ Гц, 1H), 1,13 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,03 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,99 (d, $J=6,2$ Гц, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 530,0 ($M+H$)⁺.

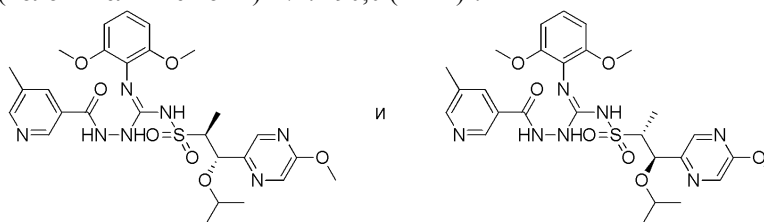


742.4

(1S,2S)-1-Изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и рацемат (1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, пример 742.4.

В пробирку, содержащую (1S,2S)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 742.3, 776 мг, 1,46 ммоль) и ДХМ (3,6 мл), добавляли анизол (0,64 мл, 5,86 ммоль). Гомогенный раствор охлаждали на бане лед-вода. Через 15 мин в реакционный раствор по каплям добавляли ТФУ (3,6 мл, 47 ммоль). После завершения добавления ТФУ реакционную смесь оставляли нагреваться до 23°C. Через 20 ч концентрировали коричневатый реакционный раствор при пониженном давлении. Остаток помещали в колонку с силикагелем (5-75% EtOAc в гептанах). Концентрировали фракции, содержащие продукт, при пониженном давлении с получением (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 742.4) в виде беловатого твердого вещества, которые использовали без дополнительной очистки.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 290,0 (M+H)⁺.

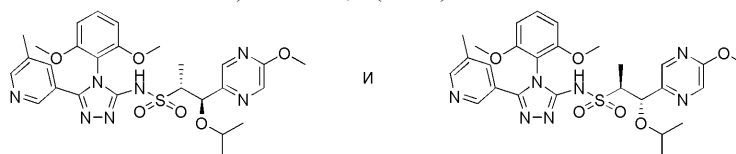


742.5

(Z)-N'-(2,6-Диметоксифенил)-N-(((1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)-2-(5-метилникотиноил)-гидразинкарбоксимидаид и (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-N-(((1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)-2-(5-метилникотиноил)-гидразинкарбоксимидаид (пример 742.5).

В пробирку, содержащую (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 742.4 (302 мг, 1,04 ммоль), добавляли ACN (4,1 мл). Через 10 мин осторожно по частям добавляли 2-изотиоцианато-1,3-диметоксифенол, промежуточное соединение 1.0 (207 мг, 1,06 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и затем в гомогенный раствор осторожно по частям добавляли карбонат цезия (444 мг, 1,36 ммоль). После завершения добавления карбоната цезия оставляли смесь нагреваться до 23°C. Через 19 ч охлаждали смесь на бане лед-вода. Через 20 мин осторожно по частям добавляли гидразид 5-метилникотиновой кислоты (161 мг, 1,06 ммоль) и затем нитрат серебра (388 мг, 2,28 ммоль). Взаимодействие происходило с выделением теплоты, реакционная смесь приобретала ярко-оранжевую и затем темно-коричневую окраску при нагревании до КТ. Смесь оставляли нагреваться до 23°C. Еще через 25 мин смесь помещали непосредственно в колонку Biotage SNAP Ultra и очищали (25-90% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-N-(((1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)-2-(5-метилникотиноил)гидразинкарбоксимидаид и (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-N-(((1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)-2-(5-метилникотиноил)гидразинкарбоксимидаид, пример 742.5 (361,5 мг, 0,601 ммоль, выход 57,5%), в виде светло-розовой пленки, которые использовали без дополнительной очистки.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 602,0 (M+H)⁺.



742.6

(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 742.6.

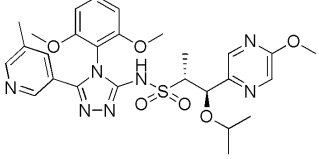
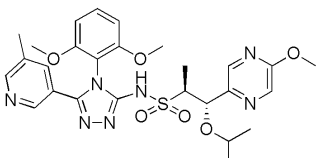
В пробирку, содержащую (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-N-(((1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)-2-(5-метилникотиноил)гидразинкарбоксимидаид и (Z)-N'-(2,6-диметоксифенил)-N-(((1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-ил)сульфонил)-2-(5-метилникотиноил)гидразинкарбоксимидаид, пример 742.5 (361 мг, 0,60 ммоль), в изопропанол (1,6 мл) и воде (0,8 мл), осторожно по каплям добавляли 1,0н. раствор NaOH (0,73 мл, 0,73 ммоль). После

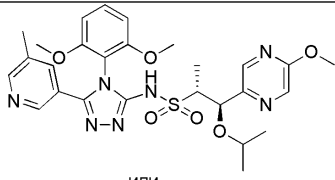
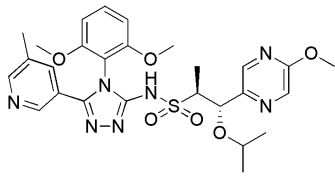
завершения добавления 1н. NaOH грели смесь на предварительно нагретой плитке-мешалке при 80°C и отслеживали путем ЖХМС-ИЭР. Через 23 ч охлаждали реакционную смесь до КТ и затем разбавляли водой. pH осторожно доводили до pH~7, добавляя по каплям 1н. HCl. Реакционную смесь трижды экстрагировали ДХМ. Объединяли органические слои и затем сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования и концентрирования при пониженном давлении остаток помещали в колонку с силикагелем Biotage Snap Ultra (15-60% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, пример 742.6 (137 мг, 0,23 ммоль, выход 39%), в виде белой пены.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z: 584,0 (M+H)⁺.

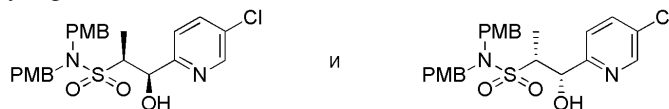
Соединения, приведенные в табл. 39, очищали согласно описанному способу.

Таблица 39

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
742.0	Соединение согласно примеру 742.6 очищали путем препаративной СФХ при помощи следующего способа: колонка: AD-H (2×25 см), подвижная фаза: 70:30 (A:B) A: жидкий CO ₂ , B: iPrOH, расход: 60 мл/мин, 220 нм, давление на входе 100 бар (10 МПа), получали пик 1.	 или  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,30 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 7,69 (dt, J=0,7, 2,0 Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,11 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,95 (d, J=6,2 Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 584,0 (M+H)⁺.

743.0	Соединение согласно примеру 742.6 очищали путем препаративной СФХ при помощи следующего способа: колонка: AD-H (2x25 см), подвижная фаза: 70:30 (А:В) А: жидкий CO₂, В: iPrOH, расход: 60 мл/мин, 220 нм, давление на входе 100 бар (10 МПа), получали пик, элюируемый вторым.	 или  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 7,69 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,50 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,87 (шир. s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,54-3,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16-1,13 (m, 3H), 1,11 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,95 (d, J=6,2 Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 584,0 (M+H)⁺.
-------	---	--

Пример 744.0. Получение (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамида.



744.1

(1R,2S)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 744.1.

В перемешиваемый раствор N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамида (пример 12.0) (3,46 г, 9,90 ммоль) в ТГФ (49 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в гексанах, 4,4 мл, 10,9 ммоль). Через 5 мин по каплям добавляли раствор 5-хлор-2-пиридинкарбальдегида (1,4 г, 9,9 ммоль) в безводном ТГФ (16,5 мл) в течение 5 мин. После завершения добавления выдерживали реакционную смесь при -78°C и отслеживали путем ЖХМС-ИЭР. Через 1 ч гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония. После трехкратной экстракции EtOAc объединяли органические слои и затем сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования и концентрирования при пониженном давлении очищали темно-коричневый остаток на силикагеле, элюируя 0-100% смесями 3:1 EtOAc:EtOH в гептане, с получением (1R,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида (пример 744.1) (3,16 г, 6,44 ммоль, выход 65,0%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z: 491,1 (M+H)⁺.

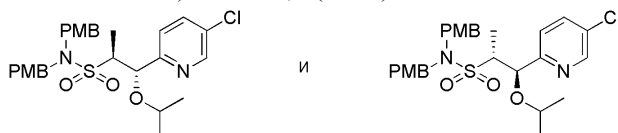


744.2

(1R,2R)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 744.2.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 744.1, приводило к получению (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида (пример 744.2) (1,54 г, 3,14 ммоль, выход 31,7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 491,0 ($M+H$)⁺.



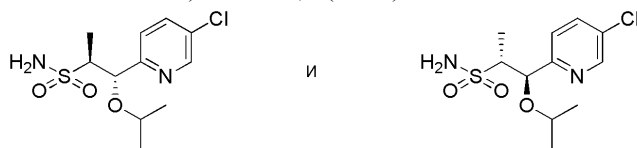
744.3

(1S,2S)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид, пример 744.3.

В пробирку, содержащую (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид (пример 744.2, 1,6 г, 3,3 ммоль) и изопропилиодид (4,6 мл, 46 ммоль) в безводном толуоле (13 мл), осторожно по частям добавляли оксид (I) серебра (1,57 г, 6,77 ммоль). После завершения добавления оксида серебра реакционную смесь закрывали от света нагревали до 70°C. Через 24 ч охлаждали смесь до КТ и затем фильтровали через одноразовый фильтр Chemglass, который промывали EtOAc. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток помещали в колонку с силикагелем (0-50% EtOAc в гептанах). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамида (пример 744.3) (660,3 мг, 1,239 ммоль, выход 38,0%) в виде темно-желтого вязкого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,62 (dd, $J=0,6$, 2,5 Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=2,6$, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,20-7,15 (m, 4H), 6,89-6,85 (m, 4H), 4,77 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=15,3$ Гц, 2H), 4,19-4,11 (m, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,37 (td, $J=6,1$, 12,2 Гц, 1H), 1,12 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,01 (m, 6H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 533,0 ($M+H$)⁺.



744.4

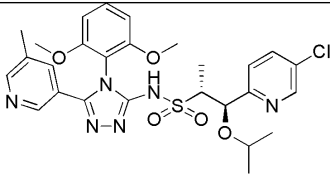
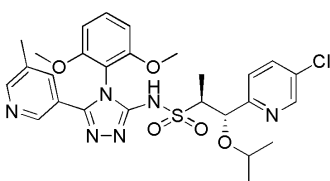
(1S,2S)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид, пример 744.4.

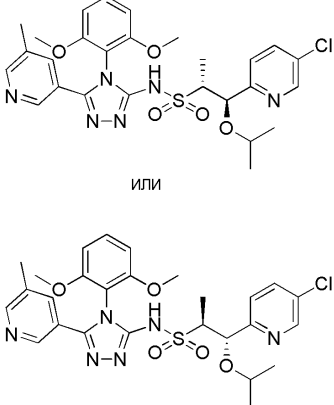
В пробирку, содержащую (1S,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид (пример 744.3, 660 мг, 1,24 ммоль) и ДХМ (3,1 мл), добавляли анизол (0,54 мл, 4,94 ммоль). Гомогенный раствор охлаждали на бане лед-вода. Через 15 мин в реакционный раствор по каплям добавляли ТФУ (3,2 мл, 41 ммоль). После завершения добавления ТФУ реакционную смесь оставляли нагреваться до 23°C. Через 20 ч концентрировали коричневатый реакционный раствор при пониженном давлении. Остаток помещали в колонку с силикагелем (10-40% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах). Концентрировали фракции, содержащие продукт, при пониженном давлении с получением (1S,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамида (пример 744.4, 312,6 мг, 1,07 ммоль, выход 86%) в виде бежевого твердого вещества, которые использовали без дополнительной очистки.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 293,0 ($M+H$)⁺.

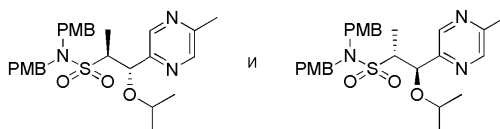
Соединения, приведенные в табл. 40, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 40

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
744.0	(1S, 2S) -1- (5-хлорпиридин-2-ил) -1-изопропоксипропан-2-сульфонамид и (1R, 2R) -1- (5-хлорпиридин-2-ил) -1-изопропоксипропан-2-сульфонамид (пример 744.4), гидразид 5-метилникотиновой кислоты (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0). Рацемическую смесь очищали путем препаративной СФХ при помощи следующего способа: колонка: AD-H (2×25 см), подвижная фаза: 65:35 (А:В) А: жидкий CO₂, В: iPrOH, расход: 60 мл/мин, 220 нм, давление на входе 100 бар (10 МПа), получали пик 1.	 или  (1R, 2R) -1- (5-хлорпиридин-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метилпиридин-3-ил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-изопропоксипропан-2-сульфонамид или (1S, 2S) -1- (5-хлорпиридин-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метилпиридин-3-ил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-изопропоксипропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,70 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,02 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,94 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,2 Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 587,0 (M+H)⁺.

745.0	(1S,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид (пример 744.4), гидразид 5-метилникотиновой кислоты (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0). Рацемическую смесь очищали путем при помощи способа препаративной СФХ: колонка: AD-H (2×25 см), подвижная фаза: 65:35 (А:В) А: жидкий CO₂, В: iPrOH, расход: 60 мл/мин, 220 нм, давление на входе 100 бар (10 МПа), получали пик, элюируемый вторым.	 или (1R,2R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,47 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=2,5, 8,3 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,70 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,94 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,2 Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 587,0 (M+H)⁺.
-------	---	---

Пример 746.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида



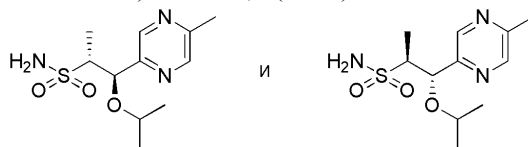
746.1

(1S,2S)-1-Изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 746.1.

В колбу, содержащую (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (4,16 г, 8,81 ммоль) и изопропилиодид (12,3 мл, 123 ммоль) в безводном толуоле (35 мл), осторожно по частям добавляли оксид серебра(I) (4,17 г, 18,0 ммоль). После завершения добавления оксида серебра реакционную смесь закрывали от света и нагревали до достижения внутренней температуры 72°C. Через 60 ч охлаждали смесь до КТ и затем фильтровали через одноразовый фильтр Chemglass, который промывали EtOAc. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Темно-коричневый остаток помещали в колонку с силикагелем (10-55% EtOAc в гептанах). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2S)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 746.1, 1,52 г, 2,97 ммоль, выход 34%) в виде темно-коричневого маслянистого вещества, которые использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,20-7,15 (m, 4H), 6,89-6,85 (m, 4H), 4,81 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,35-4,29 (m, 2H), 4,20-4,13 (m, 2H), 3,76-3,71 (m, 7H), 3,39 (квинт., $J=6,1$ Гц, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,13 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,05 (d, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,99 (d, $J=6,2$ Гц, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 514,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

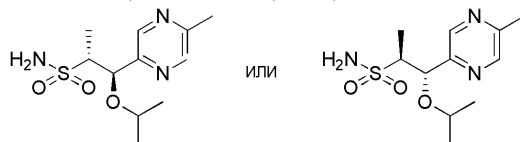


746.2

(1R,2R)-1-Изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 746.2.

В колбу, содержащую (1S,2S)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 746.1, 1,5 г, 3 ммоль) и ДХМ (7,5 мл), добавляли анизол (1,3 мл, 11,9 ммоль). Гомогенный раствор охлаждали на бане лед-вода. Через 15 мин в реакционный раствор по каплям добавляли ТФУ (7,6 мл, 99 ммоль). После завершения добавления ТФУ реакционную смесь оставляли нагреваться до 23°C. Через 20 ч концентрировали коричневатый реакционный раствор при пониженном давлении. Остаток помещали в колонку с силикагелем (15-85% EtOAc в гептанах). Концентрировали фракции, содержащие продукт, при пониженном давлении с получением (1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 746.2, 714 мг, 2,6 ммоль, выход 88%) в виде беловатого твердого вещества.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 274,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



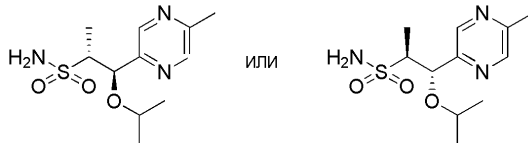
746.3

Получение (1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, пример 746.3.

(1R,2R)-1-Изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 746.2, 714 мг, 2,6 ммоль) очищали путем препаративной СФХ в следующих условиях: колонка: IC (2x25 см), подвижная фаза: 70:30 (A:B) A: жидкий CO_2 , B: iPrOH, с получением пика 1, представляющего собой (1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 746.3, 293 мг, 1,07 ммоль, выход 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,77 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,56-3,45 (m, 2H), 1,15 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,05 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,96 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). (скрытый CH_3 в пике ДМСО).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 274,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



746.4

(1R,2R)-1-Изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 746.4.

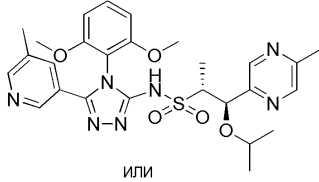
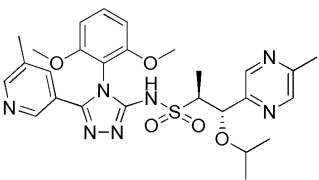
Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 746.3, приводило к получению элюируемого вторым пика, представляющего собой (1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 746.4, 303 мг, 1,11 ммоль, выход 37%).

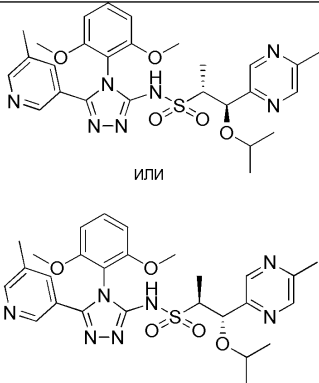
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,77 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 1,27-1,14 (m, 3H), 1,05 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,00-0,91 (m, 3H). (скрытый CH_3 в пике ДМСО).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 274,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

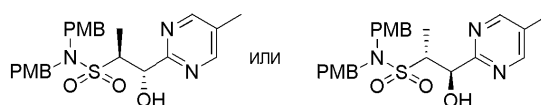
Соединения, приведенные в табл. 41, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 41

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
746.0	(1R, 2R)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил) пропан-2-сульфонамид или (1S, 2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил) пропан-2-сульфонамид (пример 746.3) 5-метилникотиновой кислоты (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 или  (1R, 2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил) пропан-2-сульфонамид или (1S, 2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил) пропан-2-сульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,33 (s, 1H), 8,52-8,40 (m, 3H), 8,20 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,60 (td, $J=1,0$, 2,1 Гц, 1H), 7,50 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J=1,1$, 8,6 Гц, 2H), 4,76 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,50-3,37 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,07-0,98 (m, 6H), 0,86 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 568,0 (M+H)$^+$.

747.0	(1R, 2R) -1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил) пропан-2-сульфонамид или (1S, 2S) -1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил) пропан-2-сульфонамид (пример 746.4) гидразид 5-метилникотиновой кислоты (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 или (1R, 2R) -N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил) пропан-2-сульфонамид или (1S, 2S) -N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил) пропан-2-сульфонамид. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,33 (s, 1H), 8,53-8,42 (m, 3H), 8,19 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (dt, J=0,8, 2,1 Гц, 1H), 7,50 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=1,1, 8,6 Гц, 2H), 4,76 (d, J=6,2 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,50-3,37 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,02 (dd, J=6,6, 7,7 Гц, 6H), 0,86 (d, J=6,2 Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 568,0 (M+H)⁺.
-------	--	---

Пример 748.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

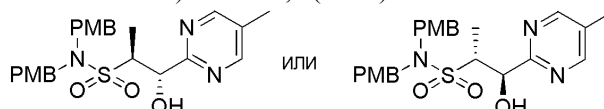


748.1

(1S,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 748.1.

(1S,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 11.05, 41 г, 88 ммоль) очищали при помощи способа препаративной СФХ: колонка: IC-H (50×250 мм), подвижная фаза: 50:50 (А:В) А: жидкий CO₂, В: MeOH, с получением пика 1, представляющего собой (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 748.1 (18,6 г, 39,4 ммоль).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z: 472,1 (M+H)⁺.

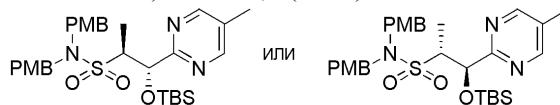


748.2

(1S,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 748.2.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 748.1, приводило к получению пика 2, представляющего собой (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 748.2 (19,1 г, 40,5 ммоль).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 472,1 ($M+H$)⁺.



748.3

(1S,2S)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 748.3.

Пробирку, содержащую (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (748.2, 243 мг, 0,52 ммоль) в безводном ДХМ (2,5 мл), охлаждали до 0°C на бане лед-вода и затем осторожно по каплям добавляли ТЭА (0,08 мл, 0,57 ммоль) и трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (0,14 мл, 0,61 ммоль). После завершения добавления ТЭА реакционную смесь оставляли нагреваться до 23°C. Через 1 ч концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка, который помещали в колонку с силикагелем (5-50% EtOAc в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 748.3, 236 мг, 0,40 ммоль, выход 78%) в виде бесцветной пленки, который использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (d, J=0,8 Гц, 2H), 7,18-7,12 (m, 4H), 6,89-6,83 (m, 4H), 5,10 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,35 (d, J=15,3 Гц, 2H), 4,12 (d, J=15,3 Гц, 2H), 3,74-3,69 (m, 7H), 2,27 (s, 3H), 1,05 (d, J=7,3 Гц, 3H), 0,81-0,76 (m, 9H), 0,01 - -0,02 (m, 3H), -0,19 - -0,23 (m, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 586,0 ($M+H$)⁺.

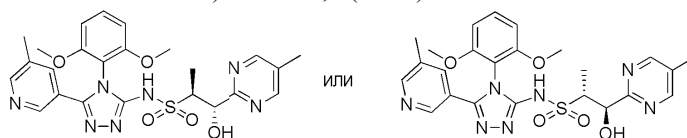


748.4

(1S,2S)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 748.4.

В пробирку, содержащую соединение согласно примеру 748.3 (236 мг, 0,40 ммоль) и ДХМ (1 мл), добавляли анизол (0,18 мл, 1,65 ммоль). Гомогенный раствор охлаждали на бане лед-вода. Через 15 мин в реакционный раствор по каплям добавляли ТФУ (1 мл, 13 ммоль). После завершения добавления ТФУ реакционную смесь оставляли нагреваться до 23°C. Через 41 ч концентрировали коричневатый реакционный раствор при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (5-35% (3:1) EtOAc:EtOH в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением соединения согласно примеру 748.4 (134 мг, 0,39 ммоль, выход 97%) в виде бесцветной пленки, которое использовали без дополнительной очистки.

Масс-спектр (положительные ионы) m/z : 346,0 ($M+H$)⁺.



748.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 748.0.

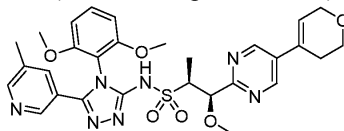
Пробирку, содержащую (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 748.4, 134 мг, 0,39 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метилпиримидин (промежуточное соединение 2.0, 220 мг, 0,59 ммоль), йодид меди(I)

(48 мг, 0,25 ммоль), (1R,2R)-(-)-N,N"-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,13 мл, 0,82 ммоль) и карбонат цезия (326 мг, 1,0 ммоль), дегазировали и затем повторно заполняли азотом. Операцию вакуумирования и заполнения азотом повторяли три раза. Затем в смесь добавляли безводный 1,4-диоксан (0,8 мл) и грели темно-синий гетерогенный раствор на предварительно нагретой плитке-мешалке при 80°C. Через 21 ч охлаждали реакционную смесь до КТ и затем разбавляли водой. Осторожно добавляли 1н. водный раствор HCl, доводя pH темно-синего гомогенного раствора до pH~7. После четырехкратной экстракции ДХМ объединяли органические слои и затем промывали один раз 1 М водным тиосульфатом натрия. После сушки органического слоя над безводным MgSO₄, фильтрования и концентрирования при пониженном давлении сине-зеленый остаток помещали в колонку с силикагелем (5-40% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветной пленки. Пробирку, содержащую (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (143 мг, 0,22 ммоль) в безводном ТГФ (0,55 мл), охлаждали на ледяной бане до 0°C. Через 20 мин осторожно по каплям добавляли TBAF (1,0 М раствор в ТГФ, 0,22 мл, 0,22 ммоль). После завершения добавления раствора TBAF смесь осторожно нагревали до 23°C. Через 20 ч осторожно концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток помещали в колонку с силикагелем (25-85% (3:1) EtOAc:EtOH в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 748.0, 52 мг, 0,10 ммоль, выход 45%) в виде бесцветной пленки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,48 (шир.s, 1H), 8,64 (d, J=0,6 Гц, 2H), 8,47 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,62 (td, J=1,1, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=1,3, 8,6 Гц, 2H), 5,13 (шир.s, 1H), 4,79 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,46 (квинт., J=7,2 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 0,93 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/z: 526,0 (M+H)⁺.

Пример 749.0. Получение (1R,2S)-1-(5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида.



749.0

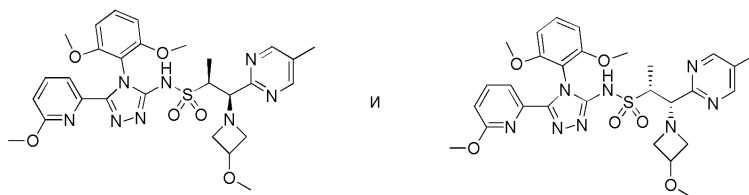
(1R,2S)-1-(5-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 749.0.

В 50 мл круглодонную колбу добавляли (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 428.1 (0,050 г, 0,089 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,060 г, 0,286 ммоль), фосфат калия (0,060 г, 0,283 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), хлорид 1,1-бис-[(ди-трет-бутил-п-метиламинофенил)палладия(II)] (8,0 мг, 0,011 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), 1,4-диоксан (2,0 мл) и воду (0,70 мл). К колбе с полученной смесью присоединяли холодильник и грели при 85°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Затем охлаждали реакционную смесь до КТ и разделяли в воде (10 мл) и 10% iPrOH в CHCl₃ (20 мл). Водный слой экстрагировали 10% iPrOH в CHCl₃ (20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии (24 г оксида кремния, от 0 до 5% MeOH в ДХМ) с получением (1R,2S)-1-(5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамида в виде светло-желтого твердого вещества (0,036 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,22 (шир.s, 1H), 8,64-8,87 (m, 2H), 8,44 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,58-7,69 (m, 1H), 7,38 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,30 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4,99 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,36 (q, J=2,6 Гц, 2H), 3,96 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,66-3,84 (m, 7H), 3,36 (s, 3H), 2,53 (dd, J=4,3, 2,7 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,33-1,46 (m, 3H), 1,33-1,46 (m, 3H), 1,33-1,46 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 608,0 (M+H)⁺.

Пример 750.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



750.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 750.0.

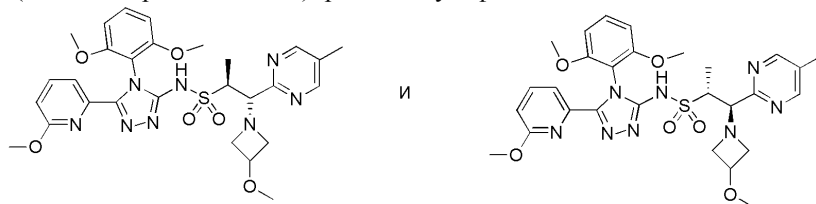
В раствор (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида и (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида, пример 421.1 (0,100 г, 0,185 ммоль), в ДХМ (3,0 мл) добавляли гидрохлорид 3-метоксiazетидина (0,070 г, 0,57 ммоль, J&W Pharmlab, Levittown, PA), диизопропилэтиламин (0,100 мл, 0,58 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), триэтил-ортоформиат (0,130 мл, 0,782 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO) и 2 капли AcOH. Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 18 ч. В полученную реакционную смесь добавляли боргидрид натрия (0,021 г, 0,56 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO) и MeOH (0,5 мл) и перемешивали при КТ в течение 20 мин. Затем гасили реакцию водой (3 мл). Полученную смесь разделяли в воде (15 мл) и ДХМ (30 мл). Водный слой экстрагировали 10% iPrOH в CHCl₃ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии (40 г оксида кремния, от 0 до 8% MeOH в ДХМ) с получением (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 750.0).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (s, 2H), 7,54-7,66 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,56-6,64 (m, 2H), 4,20 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,97-4,09 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65-3,74 (m, 4H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,18 (d, J=4,2 Гц, 6H), 3,01 (t, J=6,6 Гц, 1H), 2,94 (t, J=6,4 Гц, 1H), 2,31-2,37 (m, 3H), 1,28 (s, 3H).

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 611,0 (M+H)⁺.

Пример 751.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



751.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 751.0.

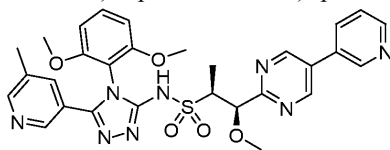
Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 750.0, приводило к получению (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 751.0).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (s, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,60 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 2H), 4,22 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,39-3,51 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 6H), 3,01-3,12 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 611,0 (M+H)⁺.

Пример 752.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



752.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 752.0.

В 50 мл круглодонную колбу добавляли (1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид, пример 428.1 (0,050 г, 0,089 ммоль), пинаколиновый эфир 3-пиридинбороновой кислоты (0,060 г, 0,293 ммоль, Oakwood Products, West Columbia, SC), фосфат калия (0,060 г, 0,283 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), (AmPhos) хлорид 1,1-бис-[(ди-трет-бутил-п-метиламинофенил]палладия(II) (8,0 мг, 0,011 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), 1,4-диоксан (2,0 мл) и воду (0,70 мл). Полученную смесь продували Ar несколько мин, присоединяли холодильный и грели реакционную смесь при 85°C в атмосфере N₂ в течение 20 ч. Затем охлаждали реакционную смесь до КТ и разделяли в воде (20 мл) и 10% iPrOH в CHCl₃ (40 мл). Водный слой экстрагировали 10% iPrOH (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии (12 г оксида кремния, от 0 до 10% MeOH в ДХМ) с получением (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида в виде светло-желтого твердого вещества (0,015 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,18 (шир.с, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,88 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,73 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,45 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,47 (dd, J=7,4, 4,8 Гц, 1H), 7,39 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,06 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,75 (d, J=7,7 Гц, 6H), 3,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,44 (d, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 602,9 (M+H)⁺.

Пример 753.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



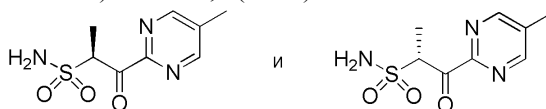
753.1

Стадия 1. (S)-N,N-бис-(4-Метоксibenзил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид и (R)-N,N-бис-(4-метоксibenзил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид, пример 753.1.

В раствор (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксibenзил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксibenзил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида, пример 11.05 (5,0 г, 10,6 ммоль), в ДХМ (80 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (4,95 г, 11,7 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 7 ч. Добавляли воду (20 мл) и ДХМ (40 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ (40 мл), 10% iPrOH в CHCl₃ (4×40 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии (220 г оксида кремния, от 10 до 40% ацетона в гексанах) с получением соединения согласно примеру 753.1 в виде светло-желтой пены (4,9 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,74 (s, 2H), 7,13-7,19 (m, 4H), 6,74-6,82 (m, 4H), 5,98 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,26-4,36 (m, 4H), 3,74-3,86 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,70 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 470,0 (M+H)⁺.



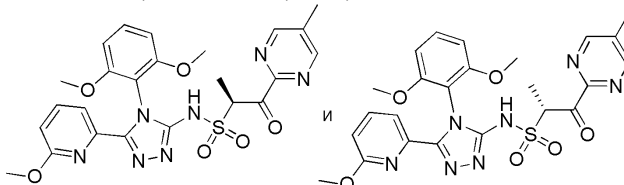
753.2

Стадия 2. (S)-1-(5-Метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид и (R)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид, пример 753.2.

В раствор (S)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида и (R)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида (4,9 г, 10,44 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли анизол (5,3 мл, 48,8 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали, добавляя по каплям ТФУ (30,0 мл) через капельную воронку. После завершения добавления перемешивали полученную смесь на ледяной бане в течение 1 ч и затем нагревали до КТ. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 дней. Затем концентрировали реакционную смесь. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии (330 г оксида кремния, от 5 до 50% ацетона в гексанах) с получением соединения согласно примеру 753.2 в виде белой пены (1,9 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,80 (s, 2H), 5,97 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,86 (шир.s, 2H), 2,37-2,55 (m, 3H), 1,76 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 230,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



753.3

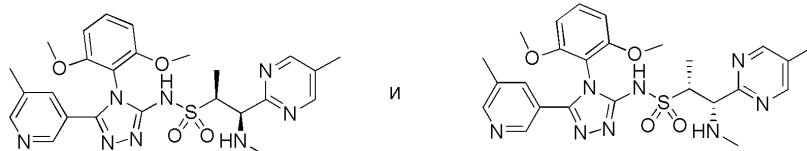
Стадия 3. (S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид и (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамид, пример 753.3.

Согласно общему способу, описанному в примере А, взаимодействие согласно примеру 753.2, 6-метоксипиколиногидразида, пример 3.18, и изотиоцианато-1,3-диметоксифенола, пример 1.0, приводило к получению соединения согласно примеру 753.3.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,67-8,76 (m, 2H), 7,47 (dd, $J=8,3, 7,5$ Гц, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,56-6,68 (m, 3H), 6,43-6,54 (m, 1H), 4,41 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,75-3,80 (m, 3H), 3,67-3,75 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,40-2,48 (m, 3H), 1,38 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 539,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



753.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 753.0.

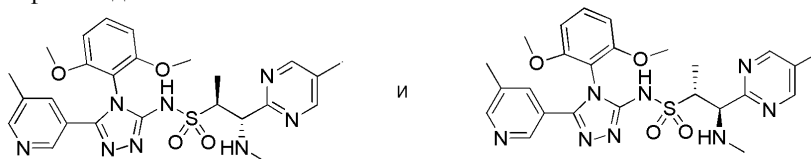
В раствор (S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида и (R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)-1-оксопропан-2-сульфонамида, пример 753.3 (0,200 г, 0,38 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли метиламин (33 мас.% раствор в абсолютном EtOH, 0,401 мл, 3,82 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), триэтил-ортоформиат (0,30 мл, 1,80 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO) и 2 капли AcOH. Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N_2 в течение 20 ч. В полученную реакционную смесь добавляли боргидрид натрия (0,050 г, 1,32 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO) и MeOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и затем гасили реакцию водой (3 мл). Полученную смесь разделяли в воде (15 мл) и ДХМ (30 мл). Водный слой экстрагировали 10% iPrOH в CHCl_3 (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии (40 г оксида кремния, от 0 до 4% MeOH в ДХМ) с получением (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида (пример 753.0).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,58 (s, 2H), 8,44 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,39 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,53-6,70 (m, 2H), 4,60 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 3,62-3,82 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (d, $J=6,9$ Гц,

6H), 1,23-1,33 (m, 4H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 539,0 ($M+H$)⁺.

Пример 754.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



754.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 754.0.

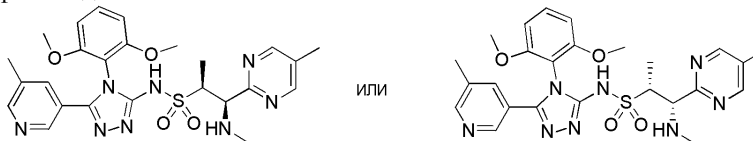
Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 753.0, приводило к получению соединения согласно примеру 754.0.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,56-8,62 (m, 2H), 8,44 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,35 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,39 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 2H), 4,10 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,08-1,17 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 539,0 ($M+H$)⁺.

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

Пример 755.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



755.0

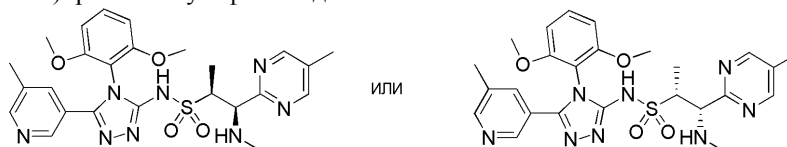
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 755.0.

Рацемическую смесь согласно примеру 753.0 разделяли путем препаративной СФХ (колонка ОХ (5 мкм, 30 мм × 25 см, 5 мкм, S/N=2121, обычное направление), элюировали 50% жидким CO₂ в 50% MeOH с 0,2% изопропиламина с расходом 100 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. В качестве элюируемого первым пика получали (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,58 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (t, J=8,7 Гц, 2H), 4,60 (d, J=2,9 Гц, 1H), 3,69-3,81 (m, 7H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (d, J=7,3 Гц, 8H), 1,33 (d, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 539,0 ($M+H$)⁺.

Пример 756.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



756.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 756.0.

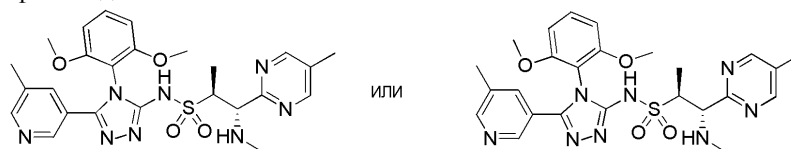
Рацемическую смесь согласно примеру 753.0 разделяли путем препаративной СФХ (колонка ОХ (5 мкм, 30 мм × 25 см, 5 мкм, S/N=2121, обычное направление), элюировали 50% жидким CO₂ в 50% MeOH с 0,2% изопропиламина с расходом 100 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. В качестве элюируемого вторым пика получали (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,59 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=11,1, 8,3 Гц, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,47 (шир.s, 3H), 2,32 (d, J=8,5 Гц, 8H), 1,37 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 539,0 (M+H)⁺.

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

Пример 757.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



757.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 757.0.

Рацемическую смесь согласно примеру 754.0 разделяли путем препаративной СФХ (колонка ОХ (5 мкм, 30 мм × 25 см, 5 мкм, S/N=2121, обычное направление), элюировали 50% жидким CO₂ в 50% MeOH с 0,2% изопропиламина с расходом 100 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. В качестве элюируемого первым пика получали (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,57 (s, 2H), 8,43 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=8,6, 1,7 Гц, 2H), 4,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,59-3,71 (m, 1H), 2,31 (d, J=9,1 Гц, 6H), 2,16-2,22 (m, 3H), 1,13-1,15 (m, 3H).

Два доступных для обмена протона не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 539,0 (M+H)⁺.

Пример 758.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



758.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 758.0.

Рацемическую смесь согласно примеру 754.0 разделяли путем препаративной СФХ (колонка ОХ (5 мкм, 30 мм × 25 см, 5 мкм, S/N=2121, обычное направление), элюировали 50% жидким CO₂ в 50% MeOH с 0,2% изопропиламина с расходом 100 мл/мин) с получением двух продуктов,

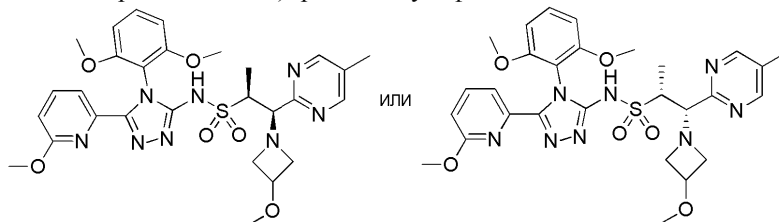
имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. В качестве элюируемого вторым пика получали (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,53-8,62 (m, 2H), 8,43 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33-7,45 (m, 1H), 6,52-6,68 (m, 2H), 4,07 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,72-3,83 (m, 6H), 3,61-3,71 (m, 1H), 2,31 (d, $J=8,8$ Гц, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,10 (d, $J=2,9$ Гц, 3H).

Два доступных для обмена протона не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 539,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 759.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



759.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 759.0.

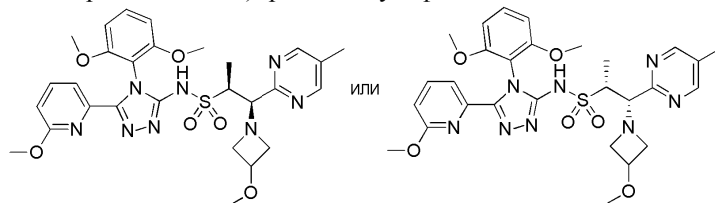
Рацемическую смесь (пример 750.0) разделяли путем препаративной СФХ (колонка OX (5 мкм, 21 мм $\times$ 25 см, 5 мкм, $S/N=402121$, обычное направление), элюировали 55% жидким CO_2 в 45% MeOH с 0,2% изопропиламина с расходом 70 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. В качестве элюируемого первым пика получали (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,62 (s, 2H), 7,54-7,68 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,60 (dd, $J=8,5$, 4,4 Гц, 2H), 4,20 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,96-4,09 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (dd, $J=13,3$, 6,6 Гц, 2H), 3,18 (d, $J=4,1$ Гц, 6H), 3,01 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,94 (шир.s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,27 (d, $J=7,0$ Гц, 4H).

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 611,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 760.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



760.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 760.0.

Рацемическую смесь (пример 750.0) разделяли путем препаративной СФХ (колонка OX (5 мкм, 21 мм $\times$ 25 см, 5 мкм, $S/N=402121$, обычное направление), элюировали 55% жидким CO_2 в 45% MeOH с 0,2% изопропиламина с расходом 70 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. В качестве элюируемого вторым пика получали (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксiazетидин-1-ил)-1-(5-

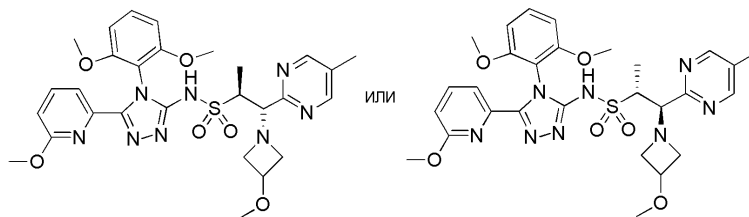
метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,62 (s, 2H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 6,65-6,73 (m, 1H), 6,60 (dd, $J=8,5$, 4,4 Гц, 2H), 4,21 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,97-4,09 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,58 (dd, $J=13,4$, 6,8 Гц, 2H), 3,18 (d, $J=4,1$ Гц, 6H), 3,01 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,27 (d, $J=7,0$ Гц, 4H).

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 611,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 761.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



761.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 761.0.

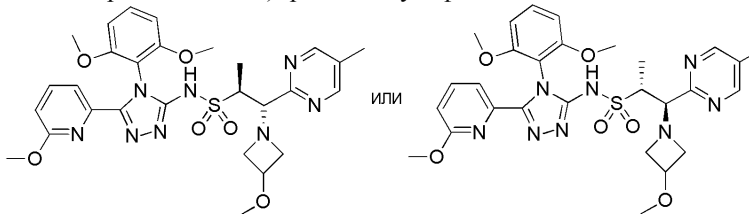
Рацемическую смесь (пример 751.0) разделяли путем препаративной СФХ (колонка ОХ (5 мкм, 21 мм $\times$ 25 см, 5 мкм, $S/N=711051$, обычное направление), элюировали 85% жидким CO_2 в 15% MeOH с 0,2% изопропиламина с расходом 70 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. В качестве элюируемого первым пика получали (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,60 (s, 2H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,69 (dd, $J=7,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,59 (dd, $J=8,0$, 6,0 Гц, 2H), 4,16 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,93 (квинт., $J=5,9$ Гц, 1H), 3,79 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,37 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,98-3,09 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 611,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 762.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамида.



762.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 762.0.

Рацемическую смесь (пример 751.0) разделяли путем препаративной СФХ (колонка ОХ (5 мкм, 21 мм $\times$ 25 см, 5 мкм, $S/N=711051$, обычное направление), элюировали 85% жидким CO_2 в 15% MeOH с 0,2% изопропиламина с расходом 70 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. В качестве элюируемого вторым пика получали (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-(5-

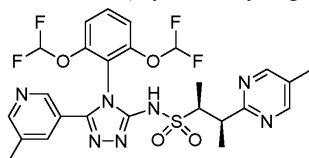
метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-пиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метоксизетидин-1-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,55-8,65 (m, 2H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,54-6,64 (m, 2H), 4,16 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,93 (квинт., $J=6,0$ Гц, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,31-3,43 (m, 1H), 3,31-3,43 (m, 1H), 3,16 (d, $J=8,5$ Гц, 6H), 3,03 (dt, $J=9,2, 6,7$ Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

Один доступный для обмена протон не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 611,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 763.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-бис-(дифторметокси)фенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.



763.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-бис-(Дифторметокси)фенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 763.0.

Согласно общему способу, описанному в примере А, с использованием бис-(дифторметокси)-2-изоцианатобензола (промежуточное соединение 1.5), (2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (пример 10.0) получали (2S,3R)-N-(4-(2,6-бис-(дифторметокси)фенил)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 11,91 (шир.s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,50 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,49-7,60 (m, 1H), 7,19 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,19-6,80 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 1H), 3,64 (квинт., $J=6,9$ Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,35-1,40 (m, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 595,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 764.0. Получение (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4-гексин-2-сульфонамида и (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4-гексин-2-сульфонамида.



764.1

Бут-2-иналь, пример 764.1.

В 500 мл высушенную в печи круглодонную колбу добавляли оксид марганца (IV) (24,8 г, 285 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), порошковые молекулярные сита (0,4 мм, 6 г, Aldrich, St. Louis, MO) и ДХМ (70 мл). В полученный перемешиваемый раствор добавляли 2-бутин-1-ол (2,0 г, 28,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N_2 в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через подложку с фильтрующим агентом марки Celite®. Фильтрующий агент марки Celite® промывали дополнительным количеством ДХМ. Перегоняли фильтрат (от 50 до 57°C) с получением бут-2-иналя в качестве коричневатой жидкости (1,3 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,06-9,27 (m, 1H), 1,95-2,17 (m, 3H).



764.2

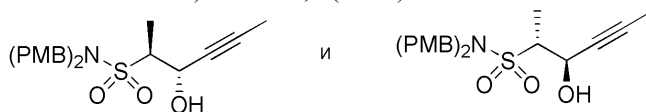
(2S,3R)-3-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)гекс-4-ин-2-сульфонамид и (2R,3S)-3-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)гекс-4-ин-2-сульфонамид, пример 764.2.

В высушенную в печи 50 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляли N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамид (1,4 г, 4,01 ммоль, пример 12.0) и ТГФ (12,0 мл). Полученную смесь охлаждали до -70°C, затем по каплям при помощи шприца добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в гексанах, 2,0 мл, 5,00 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Поддерживали температуру ниже -70°C. После завершения добавления продолжали перемешивать при температуре ниже -70°C в течение 20 мин. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор бут-2-иналя (0,491 г, 7,21 ммоль) в ТГФ (1 мл) через капельную воронку. После завершения добавления реакционную смесь дополнительно перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Затем гасили реакцию насыщенным NH_4Cl (8 мл) и разделяли смесь в EtOAc (70 мл) и воде (40 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии (120 г оксида кремния, от 10 до 40% EtOAc в гептане) с получением (2S,3R)-3-

гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)гекс-4-ин-2-сульфонамида и (2R,3S)-3-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)гекс-4-ин-2-сульфонамида.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,13-7,23 (m, 4H), 6,83-6,94 (m, 4H), 4,97 (dt, $J=4,0, 2,0$ Гц, 1H), 4,33-4,46 (m, 2H), 4,13-4,26 (m, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,17 (qd, $J=7,1, 1,8$ Гц, 1H), 3,09 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 1,88 (d, $J=2,2$ Гц, 3H), 1,40-1,49 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 418,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



764.3

(2S,3S)-3-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)гекс-4-ин-2-сульфонамид и (2R,3R)-3-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)гекс-4-ин-2-сульфонамид, пример 764.3.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 764.2, приводило к получению соединения согласно примеру 764.3.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,14-7,22 (m, 4H), 6,84-6,92 (m, 4H), 4,75-4,84 (m, 1H), 4,44 (d, $J=15,2$ Гц, 2H), 4,11-4,21 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,45 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 3,21 (квинт., $J=7,2$ Гц, 1H), 1,85-1,92 (m, 3H), 1,35-1,45 (m, 3H).



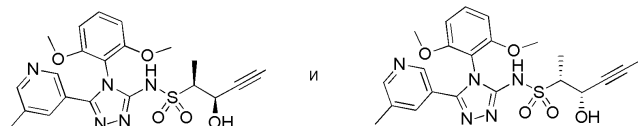
764.4

(2R,3S)-3-Гидроксигекс-4-ин-2-сульфонамид и (2S,3R)-3-гидроксигекс-4-ин-2-сульфонамид.

В раствор (2S,3R)-3-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)гекс-4-ин-2-сульфонамида и (2R,3S)-3-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)гекс-4-ин-2-сульфонамида (0,550 г, 1,317 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) добавляли анизол (0,70 мл, 6,44 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали, добавляя по каплям ТФУ (5,00 мл, Aldrich, St. Louis, MO) через капельную воронку. После завершения добавления перемешивали полученную смесь на ледяной бане в течение 30 мин и нагревали до 0 и перемешивали в течение 20 ч. Затем концентрировали реакционную смесь. Полученный таким образом продукт очищали путем колоночной хроматографии (40 г оксида кремния, от 0 до 5% MeOH в ДХМ) с получением (2R,3S)-3-гидроксигекс-4-ин-2-сульфонамида и (2S,3R)-3-гидроксигекс-4-ин-2-сульфонамида в виде бежевого твердого вещества (0,20 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,91-5,11 (m, 1H), 4,65 (шир.s, 2H), 3,32 (qd, $J=7,1, 2,6$ Гц, 1H), 2,52-2,80 (m, 1H), 1,90 (d, $J=2,3$ Гц, 3H), 1,53-1,58 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 200,0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.



764.0

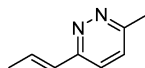
N'-(2,6-Диметоксифенил)-N-(((2S,3R)-3-гидроксигекс-4-ин-2-ил)сульфонил)-2-(5-метилникотиноил)гидразинкарбоксимидаид и N'-(2,6-диметоксифенил)-N-(((2R,3S)-3-гидроксигекс-4-ин-2-ил)сульфонил)-2-(5-метилникотиноил)гидразинкарбоксимидаид, пример 764.0.

Согласно общему способу, описанному в примере А, проводили взаимодействие с использованием (2R,3S)-3-гидроксигекс-4-ин-2-сульфонамида и (2S,3R)-3-гидроксигекс-4-ин-2-сульфонамида (пример 764.4) и изотиоцианато-1,3-диметоксибензола, пример 1.0.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 11,00 (шир.s, 1H), 8,46 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,41 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,55-6,68 (m, 2H), 5,07 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72-3,76 (m, 3H), 3,42 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 3,08-3,23 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,83 (d, $J=2,2$ Гц, 3H), 1,42-1,53 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 472,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 765.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.



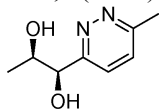
765.1

(Е)-3-Метил-6-(проп-1-ен-1-ил)пиридазин, пример 765.1.

Согласно общему способу, описанному в примере 11.0, с использованием 3-хлор-6-метилпиридазина получали (Е)-3-метил-6-(проп-1-ен-1-ил)пиридазин.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,38 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,69-6,76 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,94-2,03 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 135,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



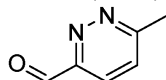
765.2

Стадия 1. 1-(6-Метилпиридазин-3-ил)пропан-1,2-диол, пример 765.2.

Согласно общему способу, описанному в примере 11.0, с использованием (Е)-3-метил-6-(проп-1-ен-1-ил)пиридазина получали 1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-1,2-диол.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,46-7,55 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 1H), 4,69 (шир.s, 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 4,07 (шир.s, 1H), 2,96 (шир.s, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,29 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 169,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

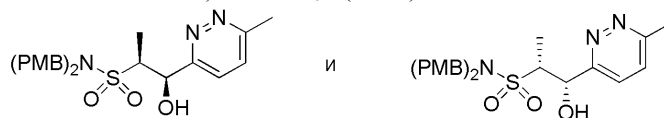


765.3

Стадия 2. 6-Метилпиридазин-3-карбальдегид, пример 765.3. Согласно общему способу, описанному в примере 11.0, с использованием 1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-1,2-диола получали 6-метилпиридазин-3-карбальдегид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10,21-10,52 (m, 1H), 7,95 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,40-7,63 (m, 1H), 2,86 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 123,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



765.4

Стадия 3. (1R,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 765.4.

Согласно общему способу, описанному в примере 11.0, проводили взаимодействие с использованием 6-метилпиридазин-3-карбальдегида с получением (1R,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,61-7,69 (m, 1H), 7,39 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=8,3$ Гц, 4H), 6,88 (d, $J=8,3$ Гц, 4H), 5,67 (s, 1H), 4,28-4,45 (m, 4H), 4,04-4,15 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 7H), 2,75 (s, 3H), 1,18 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 472,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



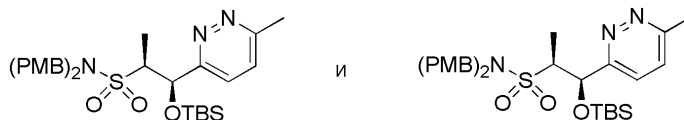
765.5

Стадия 4. (1R,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 765.4.

Согласно способу, описанному в примере 765.4, дополнительное элюирование приводило к получению (1R,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,66 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=8,5$ Гц, 4H), 6,86-6,88 (m, 4H), 5,41 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,73 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=15,2$ Гц, 2H), 4,11 (d, $J=15,2$ Гц, 2H), 3,82 (m, 6H), 3,67-3,76 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,17 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 472,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



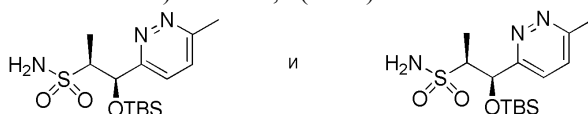
765.6

Стадия 5. (1R,2S)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 765.5.

Согласно общему способу, описанному в примере 11.0, с использованием соединения согласно примеру 765.4 получали (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,56 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,5$ Гц, 4H), 6,83 (d, $J=8,3$ Гц, 4H), 5,91 (s, 1H), 4,47 (d, $J=15,2$ Гц, 2H), 4,13 (d, $J=15,2$ Гц, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,53-3,65 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 3H), 1,16 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), -0,10 (s, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 586,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



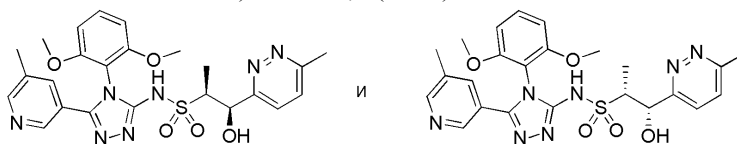
765.7

Стадия 6. (1R,2S)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 765.6.

Согласно общему способу, описанному в примере 11.0, с использованием соединения согласно примеру 765.6 получали (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,66 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,49-3,62 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,39 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,20 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).

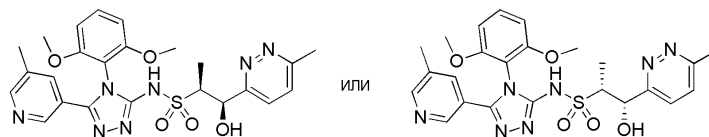
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 346,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



765.8

Стадия 7. (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 765.7.

Согласно общему способу, описанному в примере А, с использованием (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида, гидразида 5-метилникотиновой кислоты (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензола (пример 1.0) получали (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид.



765.0

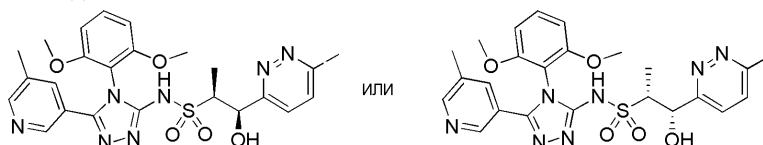
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 765.0.

765.8 очищали для разделения двух энантиомеров путем препаративной СФХ (колонка ОХ (5 мкм, 20 мм × 25 см, 5 мкм, S/N=2121 обычное направление), элюировали 70% жидким CO₂ в 30% MeOH с 0,1% диэтиламина с расходом 60 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. Элюируемый первым пик представлял собой (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,37 (d, J=17,1 Гц, 2H), 7,62 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,38 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,89 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,13 (d, J=7,0 Гц, 3H). Два доступных для обмена протона не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 526,0 (M+H)⁺.

Пример 766.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.



766.0

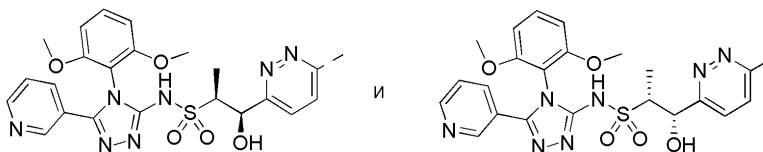
(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 765.0.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 765.0 приводило к получению элюируемого вторым пика (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,30-8,46 (m, 2H), 7,63 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,39 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=8,3, 5,6 Гц, 2H), 5,71 (s, 1H), 3,92 (d, J=6,7 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,9 Гц, 3H). Два доступных для обмена протона не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 526,0 (M+H)⁺.

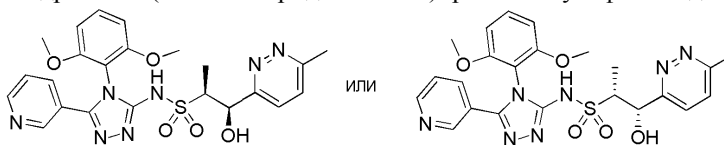
Пример 767.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.



767.1

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 767.1.

Согласно общему способу, описанному в примере А, с использованием соединения согласно примеру 765.6, изотиоцианато-1,3-диметоксибензола, пример 1.0, и никотиногидразида (Alfa Aesar) получали (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид.



767.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 767.0.

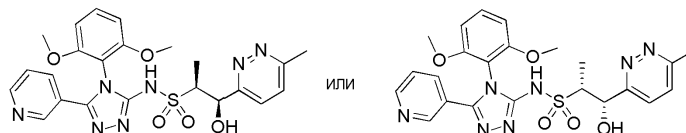
Соединение согласно примеру 767.1 разделяли путем препаративной СФХ (колонка ОХ (5 мкм, 20 мм × 25 см, 5 мкм S/N=2121 обычное направление), элюировали 65% жидким CO₂ в 35% MeOH с 0,1% диэтиламина с расходом 60 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. Элюируемый первым пик представлял собой (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,62 (dd, J=8,5, 3,7 Гц, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,85-3,98 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,66-2,73 (m, 3H), 1,14 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Два доступных для обмена протона не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 512,0 (M+H)⁺.

Пример 768.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.



768.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 768.0.

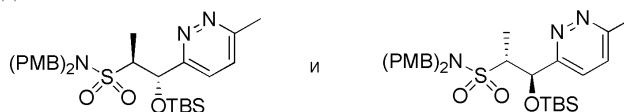
Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 767.0, приводило к получению элюируемого вторым пика (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,63 (s, 1H), 8,59 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 6,62 (dd, J=8,4, 4,6 Гц, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,92 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,14 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Два доступных для обмена протона не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 512,0 (M+H)⁺.

Пример 769.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.

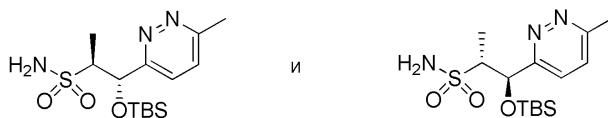


769.1

(1S,2S)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 769.1. Согласно общему способу, описанному в примере 11.0, с использованием соединения согласно примеру 765.5 и (1,1-диметилэтил)-диметилсилил-трифторметансульфоната (Aldrich, St. Louis, MO) получали соединение согласно примеру 769.1.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,5 Гц, 4H), 6,83 (d, J=8,2 Гц, 4H), 5,39 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,42 (d, J=15,1 Гц, 2H), 3,97 (d, J=15,2 Гц, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,73 (dd, J=7,2, 3,8 Гц, 1H), 2,69-2,74 (m, 3H), 1,38 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), -0,16 - -0,09 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 586,0 (M+H)⁺.

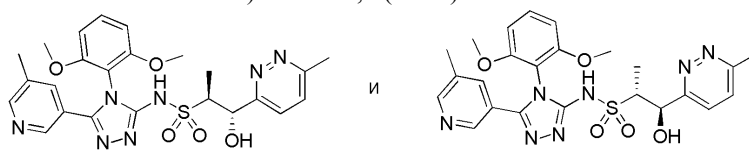


769.2

(1S,2S)-1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 769.2. Согласно общему способу, описанному в примере 11.0, проводили взаимодействие соединения согласно примеру 769.1, анизол и ТФУ с получением (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,61 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,56-3,70 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,28 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), -0,03 (s, 3H).

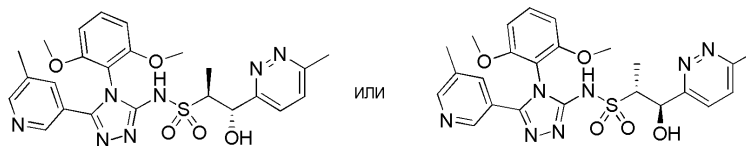
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 346,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



769.3

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 769.3.

Согласно общему способу, описанному в примере А, с использованием 769.2, 2-изотиоцианато-1,3-диметоксифенола (пример 1.0) и гидразида метилникотиновой кислоты (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co., Ltd.) получали (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид.



769.0

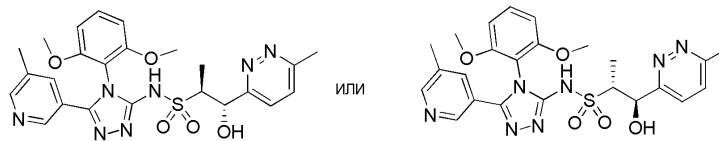
(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 769.0.

Рацемическую смесь согласно примеру 769.3 разделяли путем препаративной СФХ (колонка ОХ (5 мкм, 20 мм $\times$ 25 см, 5 мкм, S/N=2121 обычное направление), элюировали 65% жидким CO_2 в 35% EtOH с расходом 60 мл/мин) с получением двух продуктов, имеющих энантиомерный избыток более 99,5%. Элюируемый первым пик представлял собой (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,28-8,49 (m, 2H), 7,50-7,71 (m, 2H), 7,41 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,56-6,70 (m, 2H), 5,20 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,71-3,88 (m, 6H), 3,56 (шир.s, 1H), 2,89-2,99 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,30 (шир.s, 3H), 1,14-1,24 (m, 3H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 526,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 770.0. Получение (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.



770.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 770.0.

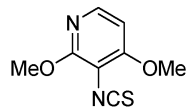
Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 769.0, приводило к получению элюируемого вторым пика (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропан-2-сульфонамида.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,27-8,51 (m, 2H), 7,50-7,71 (m, 2H), 7,41 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,58-6,71 (m, 2H), 5,22 (шир.s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,55 (шир.s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,30 (шир.s, 3H), 1,18 (d, J=6,1 Гц, 3H).

Два доступных для обмена протона не наблюдали.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 526,2 (M+H)⁺.

Пример 771.0. Получение (1R,2S,P)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридирил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида и (1R,2S,M)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридирил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамида.



771.1

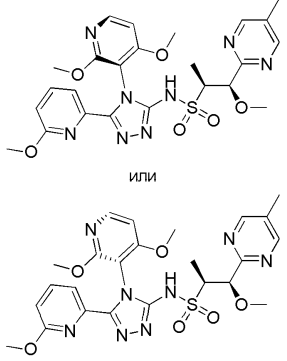
3-Изотиоцианато-2,4-диметоксипиридин, пример 771.1.

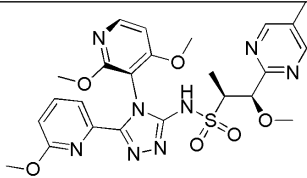
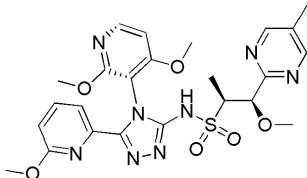
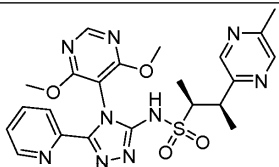
В 2 л круглодонную колбу помещали 1,1"-тиокарбонил-ди-2(1H)-пиридон (47,0 г, 202 ммоль) и растворяли в сухом ДХМ (405 мл). В полученный раствор добавляли 2,6-диметоксианилин (31 г, 202 ммоль), растворенный в ДХМ (405 мл), через капельную воронку при КТ в течение 40 мин. Через 16 ч концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали на силикагеле (0-20% EtOAc в гептанах) с получением 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензола (32 г, 164 ммоль, выход 81%).

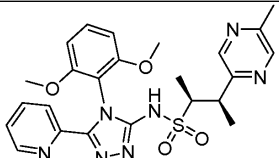
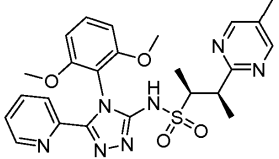
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 197,1 (M+H)⁺.

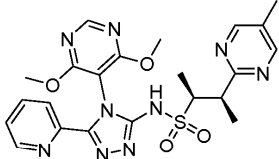
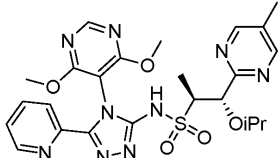
Соединения, приведенные в табл. 42, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

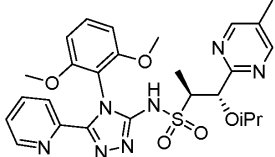
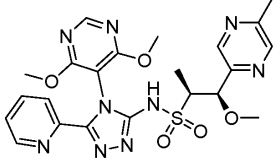
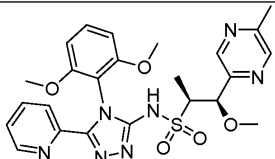
Таблица 42

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
771.0	(1<i>R</i>, 2<i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метокси-пикониногидразид (пример 3.18), 3-изотиоцианато-2,4-диметоксипиридин (пример 771.1). Рацемическую смесь разделяли при помощи способа препаративной СФХ: колонка: Chiralpak AD-H (2×25 см), подвижная фаза: 65:35 (А:В) А: жидкий CO₂; В: iPrOH, расход: 80 мл/мин, 215 нм, давление на входе: 83 бар (8,3 МПа), с получением пика 1 через 1,35 минуты.	 или (1<i>R</i>, 2<i>S</i>, <i>P</i>)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридирил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиридирил)-2-пропансульфонамид и (1<i>R</i>, 2<i>S</i>, <i>M</i>)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридирил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиридирил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 13,38 (1H, s) 8,66 (2H, s) 8,20 (1H, d, <i>J</i>=5,96 Гц) 7,80-7,86 (1H, m) 7,64 (1H, d, <i>J</i>=6,95 Гц) 7,00 (1H, d, <i>J</i>=6,01 Гц) 6,87 (1H, d, <i>J</i>=7,93 Гц) 4,82 (1H, d, <i>J</i>=3,52 Гц) 3,77 (3H, s) 3,76 (3H, s) 3,40-3,47 (1H, m) 3,15 (3H, s) 3,13 (3H, s) 2,27 (3H, s) 1,14 (3H, d, <i>J</i>=7,00 Гц). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 557,1 (<i>M</i>+H)⁺.

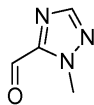
772.0	(1<i>R</i>, 2<i>S</i>)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.0), 6-метокси-пиколиногидразид (пример 3.18), 3-изотиоцианато-2,4-диметоксипиридин (пример 771.1). Рацемическую смесь разделяли при помощи способа препаративной СФХ: колонка: Chiralpak AD-H (2×25 см), подвижная фаза: 65:35 (А:В) А: жидкий CO₂; В: iPrOH, расход: 80 мл/мин, 215 нм, давление на входе: 83 бар (8,3 МПа), с получением элюируемого вторым пика через 1,97 минуты.	 или  (1<i>R</i>, 2<i>S</i>, <i>P</i>)-<i>N</i>-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид и (1<i>R</i>, 2<i>S</i>, <i>M</i>)-<i>N</i>-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 13,38 (1<i>H</i>, <i>s</i>) 8,66 (2<i>H</i>, <i>s</i>) 8,20 (1<i>H</i>, <i>d</i>, <i>J</i>=5,96 Гц) 7,83 (1<i>H</i>, <i>t</i>, <i>J</i>=8,09 Гц) 7,64 (1<i>H</i>, <i>d</i>, <i>J</i>=7,36 Гц) 6,99 (1<i>H</i>, <i>d</i>, <i>J</i>=6,12 Гц) 6,87 (1<i>H</i>, <i>d</i>, <i>J</i>=8,24 Гц) 4,83 (1<i>H</i>, шир.<i>s</i>) 3,78 (3<i>H</i>, <i>s</i>) 3,76 (3<i>H</i>, <i>s</i>) 3,15 (3<i>H</i>, <i>s</i>) 3,13 (4<i>H</i>, <i>s</i>) 2,27 (3<i>H</i>, <i>s</i>) 1,14 (3<i>H</i>, <i>d</i>, <i>J</i>=7,00 Гц). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 557,1 (<i>M</i>+<i>H</i>)⁺.
773.0	(2<i>S</i>, 3<i>R</i>)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.3), пиколиногидразид (коммерчески доступен в Enamine), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1).	 (2<i>S</i>, 3<i>R</i>)-<i>N</i>-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,42 (2<i>H</i>, <i>d</i>, <i>J</i>=11,68 Гц) 8,30 (1<i>H</i>, <i>d</i>, <i>J</i>=1,04 Гц) 8,22 (1<i>H</i>, <i>d</i>, <i>J</i>=4,15 Гц) 7,97

		(1H, d, $J=8,04$ Гц) 7,80 (1H, td, $J=7,79, 1,56$ Гц) 7,26 (1H, dd, $J=7,01, 5,19$ Гц) 3,84 (6H, d, $J=2,85$ Гц) 3,77 (1H, шир. dd, $J=6,75, 3,63$ Гц) 3,30-3,32 (1H, m) 2,47 (3H, s) 1,37 (3H, d, $J=7,27$ Гц) 1,30 (3H, d, $J=7,01$ Гц) 0,79-0,91 (1H, m). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 512,1 (M+H) ⁺ .
774.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.3), пиколиногидразид (коммерчески доступен в Enamine), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 13,29 (1H, s) 8,44 (1H, s) 8,31 (1H, s) 8,31 (2H, d, $J=6,70$ Гц) 7,89 (1H, td, $J=7,72, 1,49$ Гц) 7,82 (1H, d, $J=7,91$ Гц) 7,38-7,44 (2H, m) 6,76 (2H, dd, $J=8,40, 4,90$ Гц) 3,62 (6H, d, $J=1,43$ Гц) 3,58 (1H, шир. dd, $J=7,10, 3,86$ Гц) 3,33 (1H, шир. dd, $J=6,97, 3,92$ Гц) 1,24 (4H, d, $J=7,14$ Гц) 1,14 (4H, d, $J=7,01$ Гц). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 510,1 (M+H)⁺.
775.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 733.1), пиколиногидразид (коммерчески доступен в Enamine), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридилил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,08 (шир. d, $J=6,49$ Гц, 3H) 1,23-1,30 (m, 3H) 2,23 (s, 3H) 3,49-3,68 (m, 7H) 3,72 (шир. s, 1H) 6,72 (шир. t, $J=7,33$ Гц, 2H) 7,36 (шир. s, 2H) 7,74-7,93 (m, 2H) 8,25 (шир. s, 1H)

		8,58 (s, 2H) 13,26 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 510,1 (M+H) ⁺ .
776.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 733.1), пиколиногидразид (коммерчески доступен в Enamine), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1).	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,11 (d, J=6,88 Гц, 3H) 1,26 (d, J=7,01 Гц, 3H) 2,23 (s, 3H) 3,69 (шир.d, J=4,80 Гц, 2H) 3,80 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 7,42 (шир.s, 1H) 7,93 (шир.t, J=7,53 Гц, 1H) 8,02 (d, J=8,04 Гц, 1H) 8,29 (шир.d, J=3,11 Гц, 1H) 8,59 (s, 2H) 8,62 (s, 1H) 13,55 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 512,1 (M+H)⁺.
777.0	(1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 738.5), пиколиногидразид (Enamine), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1).	 (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,79 (d, J=6,10 Гц, 3H) 0,95 (d, J=7,01 Гц, 3H) 0,98 (d, J=5,97 Гц, 3H) 2,27 (s, 3H) 3,39 (шир.s, 1H) 3,44-3,58 (m, 1H) 3,85 (m, 6H) 4,73 (шир.d, J=6,75 Гц, 1H) 7,42 (шир.s, 1H) 7,93 (шир.s, 1H) 8,02 (d, J=7,91 Гц, 1H) 8,29 (шир.s, 1H) 8,58-8,71 (m, 3H) 13,48 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 556,2 (M+H)⁺.

778.0	(1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 738.5), пиколиногидразид (Enamine), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 0,79 (d, <i>J</i>=6,10 Гц, 3H) 0,94 (d, <i>J</i>=7,14 Гц, 3H) 0,99 (d, <i>J</i>=6,10 Гц, 3H) 2,27 (s, 3H) 3,35-3,48 (m, 2H) 3,65 (s, 3H) 3,66 (s, 3H) 4,72 (d, <i>J</i>=7,53 Гц, 1H) 6,75 (s, 1H) 6,76 (s, 1H) 7,36-7,43 (m, 2H) 7,81 (d, <i>J</i>=7,91 Гц, 1H) 7,86-7,92 (m, 1H) 8,30 (d, <i>J</i>=4,67 Гц, 1H) 8,66 (s, 2H) 13,24 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 554,2 (M+H)⁺.
779.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.1), пиколиногидразид (Enamine), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1).	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,07 (d, <i>J</i>=7,01 Гц, 3H) 2,49 (шир. s, 3H) 3,20 (s, 3H) 3,32-3,42 (m, 1H) 3,82 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 4,87 (d, <i>J</i>=2,59 Гц, 1H) 7,35-7,46 (m, 1H) 7,89-7,97 (m, 1H) 8,02 (d, <i>J</i>=7,91 Гц, 1H) 8,25-8,34 (m, 1H) 8,45 (s, 1H) 8,52 (s, 1H) 8,62 (s, 1H) 13,57 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 528,1 (M+H)⁺.
780.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.1), пиколиногидразид (Enamine), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,07 (d, <i>J</i>=7,01 Гц, 3H) 2,49 (s, 3H) 3,19 (s, 3H) 3,25-3,31 (m, 1H) 3,61 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 4,85 (d, <i>J</i>=2,98 Гц, 1H) 6,75 (s, 1H) 6,76 (s, 1H) 7,38-7,40 (m, 1H) 7,40-7,43 (m, 1H) 7,81-7,85 (m, 1H) 7,86-7,92 (m, 1H) 8,29-8,32 (m, 1H) 8,42 (d, <i>J</i>=1,30 Гц, 1H) 8,52 (d, <i>J</i>=0,78 Гц, 1H) 13,33 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i>: 526,2 (M+H)⁺.

Пример 781.0. Получение (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамида или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамида.

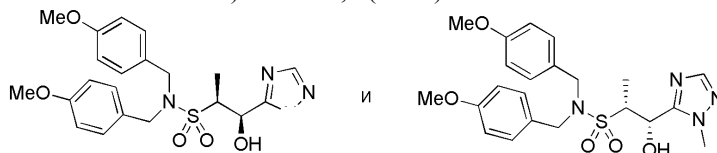


781.1

1-Метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегид, пример 781.1.

В трехгорлую круглодонную колбу помещали 1-метил-1Н-1,2,4-триазол (5 г, 60,2 ммоль) и разбавляли ТГФ (40 мл) и диэтиловым эфиром (80 мл). Смесь охлаждали до -45°C в атмосфере азота и по каплям добавляли н-бутиллитий (25,3 мл, 63,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при -45°C и затем охлаждали до -78°C . Затем при -78°C по каплям добавляли ДМФ (5,72 г, 78 ммоль) в ТГФ (7 мл). Затем оставляли реакционную смесь нагреваться до КТ. Через 14 ч гасили реакцию 1,5н. HCl (100 мл). Разделяли слои и промывали органический слой 1,5н. HCl (2×40 мл). Затем доводили pH объединенных водных слоев до pH 9,0 водным Na_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (3×120 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегида (4,5 г, 40,5 ммоль, выход 67%) в виде коричневой жидкости.

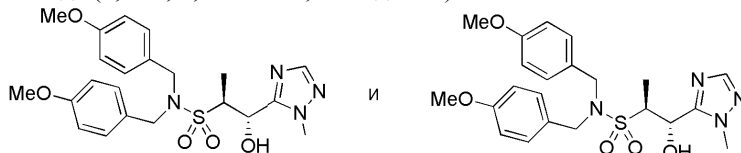
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 112,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



781.2

(1R,2S)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 781.2.

В трехгорлую круглодонную колбу помещали N,N-бис-(4-метоксибензил)этансульфонамид (15,73 г, 45,0 ммоль, пример 12.0) и растворяли в ТГФ (150 мл). Смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексане, 19,80 мл, 49,5 ммоль). Через 5 мин по каплям добавляли 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегид (5,0 г, 45,0 ммоль), растворенный в ТГФ (25 мл). Через 10 мин нагревали реакционную смесь до КТ. После выдерживания в течение 10 мин при КТ гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (25 мл). Затем добавляли воду (75 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×100 мл). Разделяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневой жидкости. Полученное таким образом вещество помещали в небольшой слой силикагеля и очищали путем колоночной хроматографии, элюируя с градиентом от 40 до 50% смесями EtOAc в петролейном эфире, с получением (1R,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамида и (1S,2R)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамида (2,23 г, 4,84 ммоль, выход 11%).

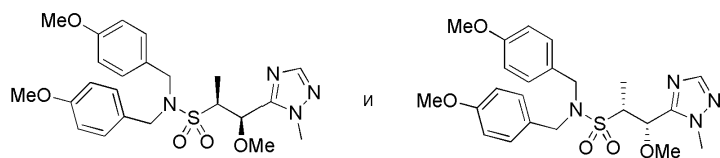


781.3

(1R,2R)-1-Гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 781.3.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 781.2, приводило к получению (1S,2S)-1-гидрокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамида (1,95 г, 4,23 ммоль, выход 9%).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 461,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

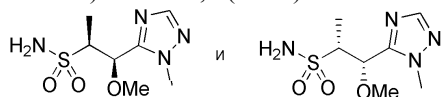


781.4

(1R,2S)-1-Метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-метокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 781.4.

В 24/40-50 мл двухгорлую круглодонную колбу помещали соединение согласно примеру 781.2 (1,0 г, 2,171 ммоль) и растворяли в ДМФ (10 мл, 10,00 мл/г). Смесь охлаждали до -10°C и добавляли карбонат цезия (1,42 г, 4,34 ммоль). Через 30 мин добавляли MeI (0,163 мл, 2,61 ммоль) при -10°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ. Через 16 ч гасили реакцию холодной водой и экстрагировали смесь EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали холодной водой (25 мл), затем соевым раствором (25 мл) и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением желтого маслянистого вещества. Полученное таким образом вещество помещали в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем с использованием оксида кремния 60-120 меш, элюируя с градиентом от 40 до 45% смесями EtOAc в петролейном эфире, с получением титульного соединения (0,52 г, 1,1 ммоль, выход 51%) в виде бесцветного вязкого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 475,1 (M+H)⁺.



781.5

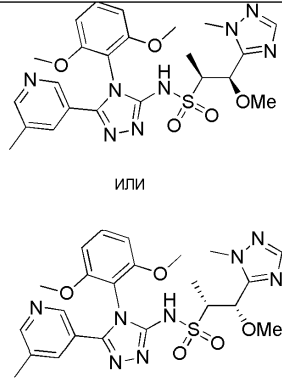
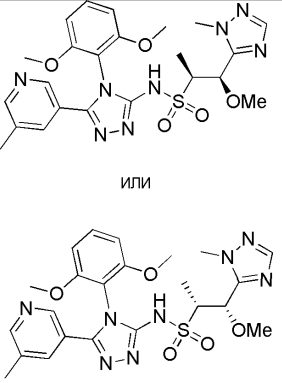
(1R,2S)-1-Метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 781.5.

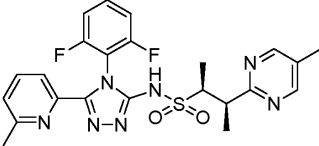
В пробирку, содержащую соединение согласно примеру 781.4 (0,465 г, 0,980 ммоль), добавляли ДХМ (2,58 мл) и затем анизол (0,426 мл, 3,92 ммоль). Гомогенный раствор перемешивали при 23°C. Через 2 мин в реакционный раствор по каплям добавляли ТФУ (2,55 мл, 34,3 ммоль). После завершения взаимодействия концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Остаток помещали в колонку с силикагелем (20-65% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах) и очищали с получением (1S,2R)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамида и (1R,2S)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамида (0,23 г, 0,98 ммоль, выход 100%).

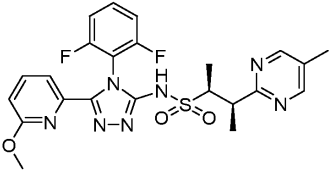
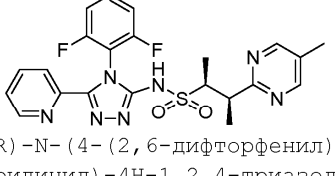
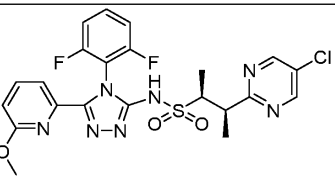
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 235,1 (M+H)⁺.

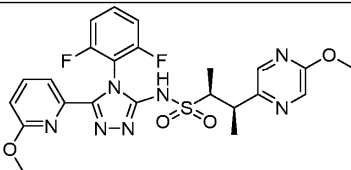
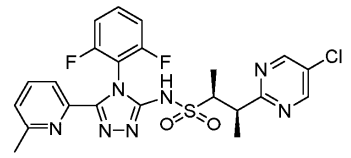
Соединения, приведенные в табл. 43, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

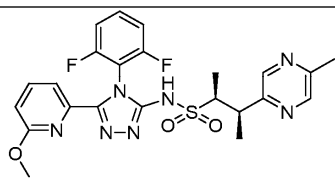
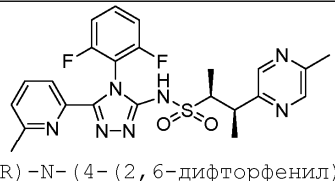
Таблица 43

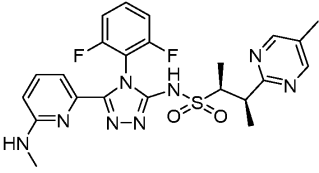
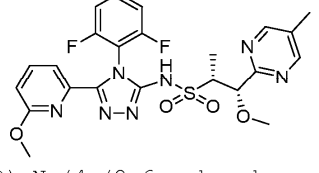
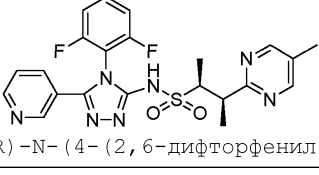
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
781.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 781.5), 5-метилникотиногидразид (пример 3.11), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0). Рацемическую смесь разделяли путем препаративной СФХ при помощи следующего способа: колонка: Chiralpak AS-H, подвижная фаза: 75:25 (A:B) A: жидкий CO₂; B: iPrOH, с получением пика 1 через 1,04 минуты.	или  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,45 (1H, s) 8,48 (1H, s) 8,21 (1H, s) 7,86 (1H, s) 7,62 (1H, s) 7,52 (1H, t, J=8,50 Гц) 6,86 (1H, шир.d, J=8,56 Гц) 6,84 (1H, шир.d, J=8,69 Гц) 4,83 (1H, d, J=5,06 Гц) 3,74 (3H, s) 3,72 (3H, s) 3,70 (3H, s) 3,34-3,40 (1H, m) 3,10 (3H, s) 2,25 (3H, s) 1,29 (3H, d, J=6,88 Гц). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,1 (M+H)⁺.
782.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 781.5), 5-метилникотиногидразид (пример 3.11),	или 

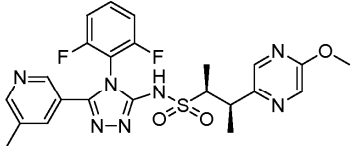
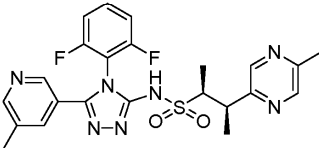
	2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0). Рацемическую смесь разделяли путем препаративной СФХ при помощи следующего способа: колонка: Chiralpak AS-H, подвижная фаза: 75:25 (А:В) А: жидкий CO₂; В: iPrOH, с получением элюируемого вторым пика через 1,82 минуты.	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид или (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,45 (1H, s) 8,48 (1H, s) 8,21 (1H, s) 7,86 (1H, s) 7,62 (1H, s) 7,52 (1H, t, J=8,50 Гц) 6,86 (1H, шир.d, J=8,56 Гц) 6,84 (1H, шир.d, J=8,69 Гц) 4,83 (1H, d, J=5,06 Гц) 3,74 (3H, s) 3,72 (3H, s) 3,70 (3H, s) 3,34-3,39 (1H, m) 3,10 (3H, s) 2,25 (3H, s) 1,29 (3H, d, J=6,88 Гц). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 529,1 (M+H)⁺.
783.0	6-метилпиколиногидразид (пример 3.4), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) и (2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 733.1).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,47 (шир.s, 1H) 8,53 (d, J=0,62 Гц, 2H) 7,85 (d, J=7,88 Гц, 1H) 7,66 (t, J=7,88 Гц, 1H) 7,44 (tt, J=8,58, 6,14 Гц, 1H) 7,13 (d, J=7,88 Гц, 1H) 6,96-7,07 (m, 2H) 3,92 (квинт., J=6,84 Гц, 1H) 3,75 (квинт., J=6,84 Гц, 1H) 2,29 (s, 3H) 2,11 (s, 3H) 1,39 (dd, J=7,05, 0,83 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 500,2 (M+H)⁺.

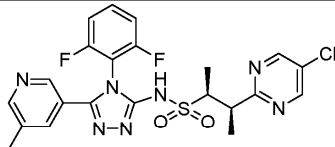
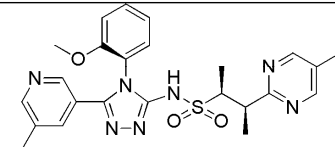
784.0	(2S, 3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 733.1), 6-метоксипиколиногидразид (пример 3.18), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	 (2S, 3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (d, $J=0,62$ Гц, 2H) 7,62-7,73 (m, 2H) 7,42 (tt, $J=8,56, 6,15$ Гц, 1H) 6,99-7,09 (m, 2H) 6,76 (dd, $J=7,05, 2,07$ Гц, 1H) 3,90 (квинт., $J=6,84$ Гц, 1H) 3,74 (квинт., $J=6,87$ Гц, 1H) 3,16 (s, 3H) 2,29 (s, 3H) 1,38 (d, $J=6,95$ Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 516,2 (M+H)$^+$.
785.0	(2S, 3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 733.1), пиколиногидразид (коммерчески доступен в Enamine LLC, Monmouth Jct., NJ, USA), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	 (2S, 3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,49 (шир.s, 1H) 8,54 (d, $J=0,73$ Гц, 2H) 8,23-8,30 (m, 1H) 8,05 (dt, $J=7,93, 1,11$ Гц, 1H) 7,79 (td, $J=7,77, 1,76$ Гц, 1H) 7,44 (tt, $J=8,59, 6,13$ Гц, 1H) 7,28-7,31 (m, 1H) 6,95-7,06 (m, 2H) 3,92 (квинт., $J=6,84$ Гц, 1H) 3,67-3,79 (m, 1H) 2,30 (s, 3H) 1,40 (d, $J=1,76$ Гц, 3H) 1,39 (d, $J=1,87$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 486,2 (M+H)$^+$.
786.0	(2S, 3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 696.1), 6-метоксипиколиногидразид (пример 3.18),	 (2S, 3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-

	1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,72 (шир.s, 1H) 8,85 (s, 2H) 7,85 (t, <i>J</i> =7,78 Гц, 1H) 7,69 (d, <i>J</i> =7,27 Гц, 1H) 7,58-7,65 (m, 1H) 7,37 (t, <i>J</i> =8,43 Гц, 2H) 6,88 (d, <i>J</i> =8,82 Гц, 1H) 4,10 (d, <i>J</i> =5,19 Гц, 1H) 3,17 (d, <i>J</i> =4,67 Гц, 1H) 3,09 (s, 3H) 1,23 (d, <i>J</i> =7,01 Гц, 3H) 1,12 (d, <i>J</i> =7,01 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i> : 536,11 (M+H) ⁺ .
787.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 803.1), 6-метоксипиколиногидразид (пример 3.18), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,78 (шир.s, 1H) 8,22 (s, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,84 (t, <i>J</i> =7,79 Гц, 1H) 7,69 (d, <i>J</i> =7,53 Гц, 1H) 7,56-7,66 (m, 1H) 7,36 (t, <i>J</i> =8,30 Гц, 2H) 6,85 (d, <i>J</i> =8,04 Гц, 1H) 3,87 (s, 3H) 3,54-3,66 (m, 1H) 3,17 (d, <i>J</i> =4,41 Гц, 1H) 3,09 (s, 3H) 1,22 (d, <i>J</i> =7,01 Гц, 3H) 1,11 (d, <i>J</i> =7,01 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) <i>m/z</i> : 532,16 (M+H) ⁺ .
788.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 696.1), 6-метилпиколиногидразид (пример 3.4), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,70 (шир.s, 1H) 8,85 (s, 2H) 7,78-7,96 (m, 2H)

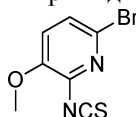
	Louis, MO, USA).	7,60-7,75 (m, 1H) 7,20-7,46 (m, 3H) 3,53-3,78 (m, 2H) 2,04 (s, 3H) 1,23 (d, $J=6,75$ Гц, 3H) 1,15 (d, $J=6,49$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 520,11 (M+H) ⁺ .
789.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 799.1), 6-метоксипиколиногидразид (пример 3.18), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,00 (s, 1H) 8,40 (s, 1H) 8,34 (d, $J=1,45$ Гц, 1H) 7,55-7,76 (m, 2H) 7,45 (tt, $J=8,60$, 6,12 Гц, 1H) 7,02-7,13 (m, 2H) 6,68-6,84 (m, 1H) 3,75 (qd, $J=7,03$, 4,41 Гц, 1H) 3,59 (qd, $J=7,00$, 4,51 Гц, 1H) 3,17 (s, 3H) 2,56 (s, 3H) 1,38 (d, $J=7,05$ Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 516,2 (M+H)⁺.
790.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 799.1), 6-метилпиколиногидразид (пример 3.4), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,02 (s, 1H) 8,28-8,42 (m, 2H) 7,85 (d, $J=7,57$ Гц, 1H) 7,66 (t, $J=7,83$ Гц, 1H) 7,47 (tt, $J=8,59$, 6,13 Гц, 1H) 7,14 (d, $J=7,77$ Гц, 1H) 6,97-7,08 (m, 2H) 3,77 (qd, $J=7,08$, 4,56 Гц, 1H) 3,60 (qd, $J=7,01$, 4,35 Гц, 1H) 2,55 (s, 3H) 2,11 (s, 3H) 1,39 (d, $J=7,05$ Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 500,2 (M+H)⁺.

791.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10.0), 6-(метиламино)-пиколиногидразид (пример 3.25), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-(метиламино)-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,35 (шир.s, 1H) 8,54 (s, 2H) 7,43-7,50 (m, 1H) 7,37-7,43 (m, 1H) 7,31 (d, $J=7,53$ Гц, 1H) 7,02 (q, $J=8,30$ Гц, 2H) 6,38 (d, $J=8,30$ Гц, 1H) 4,92 (шир.s, 1H) 3,92 (квинт., $J=6,81$ Гц, 1H) 3,75 (dt, $J=13,62$, 6,68 Гц, 1H) 2,37 (s, 3H) 2,30 (s, 3H) 1,38 (d, $J=7,01$ Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 515,2 (M+H)$^+$.
792.0	(1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (использовали неосновной энантиомер соединения согласно примеру 14.02) 6-метоксипиколиногидразид (пример 3.18), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,29 (шир.s, 1H) 8,62 (s, 2H) 7,61-7,74 (m, 2H) 7,35-7,46 (m, 1H) 7,05 (t, $J=8,11$ Гц, 2H) 6,77 (dd, $J=7,01$, 2,08 Гц, 1H) 4,98 (d, $J=4,54$ Гц, 1H) 3,69-3,84 (m, 1H) 3,35 (s, 3H) 3,17 (s, 3H) 2,34 (s, 3H) 1,40 (d, $J=7,01$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 532,2 (M+H)$^+$.
793.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 733.1), никотиногидразид	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-

	(коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид. ¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,67 (dd, J=4,82, 1,40 Гц, 1H) 8,60 (d, J=1,56 Гц, 1H) 8,54 (s, 2H) 7,77 (dt, J=7,90, 1,96 Гц, 1H) 7,45-7,56 (m, 1H) 7,32 (dd, J=7,83, 5,13 Гц, 1H) 7,01-7,14 (m, 2H) 3,90 (квинт., J=6,84 Гц, 1H) 3,70-3,82 (m, 1H) 2,28 (s, 3H) 1,38 (d, J=6,95 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 486,2 (M+H) ⁺ .
794.0	(2S,3R)-3-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид (пример 10.5), 5-метилникотиногидразид (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, USA), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H) 8,30 (d, J=1,66 Гц, 1H) 8,15 (d, J=1,14 Гц, 1H) 7,96 (d, J=1,14 Гц, 1H) 7,64-7,69 (m, 1H) 7,38-7,59 (m, 1H) 7,01-7,11 (m, 2H) 3,94 (s, 3H) 3,75 (qd, J=7,07, 3,99 Гц, 1H) 3,43-3,62 (m, 1H) 2,33 (s, 3H) 1,35 (t, J=6,63 Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 516,2 (M+H)⁺.
795.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиразин-2-ил)-2-бутансульфонамид (пример 799.1), 5-метилникотиногидразид (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, USA), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39-8,59 (m, 1H) 8,28-8,39 (m, 3H) 7,65 (s, 1H) 7,45-7,57 (m, 1H) 7,07 (td, J=8,55, 4,04 Гц, 2H) 3,70-3,80 (m, 1H) 3,55-3,66 (m, 1H) 2,52 (s, 3H) 2,33 (s, 3H) 1,36 (шир. t, J=6,17

	Louis, MO, USA).	Гц, 6H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 500,2 (M+H) ⁺ .
796.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 696.1), 5-метилникотиногидразид (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, USA), 1,3-дифтор-2-изотиоцианатобензол (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,79 (шир.s, 1H) 8,85 (s, 2H) 8,46 (шир.s, 1H) 8,22 (шир.s, 1H) 7,69 (шир.s, 1H) 7,62 (шир.s, 1H) 7,39 (шир.s, 2H) 3,70 (шир.s, 1H) 3,17 (d, J=4,93 Гц, 1H) 2,25 (s, 3H) 1,26 (d, J=7,01 Гц, 3H) 1,12 (d, J=6,23 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 520,11 (M+H)⁺.
797.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 733.1), 5-метилникотиногидразид (коммерчески доступен в Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, USA), 1-изотиоцианато-2-метоксибензол (коммерчески доступен в Acros Organics, Geel, Belgium).	 (2S,3R)-3-(5-метилпиримидинил)-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид и (2S,3R,M)-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,42 (шир.s, 1H) 11,33 (шир.s, 1H) 8,54 (d, J=0,83 Гц, 4H) 8,43-8,48 (m, 2H) 8,33 (dd, J=5,91, 1,97 Гц, 2H) 7,62 (d, J=2,07 Гц, 2H) 7,47 (td, J=7,93, 1,55 Гц, 2H) 7,38 (dd, J=7,67, 1,66 Гц, 1H) 7,28-7,31 (m, 1H) 7,07 (tdd, J=7,72, 7,72, 6,53, 1,24 Гц, 2H) 6,97 (ddd, J=8,45, 5,96, 1,14 Гц, 2H) 3,90 (ddd, J=7,15, 5,80, 1,55 Гц, 2H) 3,74-3,81 (m, 2H) 3,66 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 2,31 (s, 12H) 1,32-1,46 (m, 12H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 494,2 (M+H)⁺.

Пример 798.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(6-бром-3-метокси-2-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



798.1

6-Бром-2-изотиоцианато-3-метоксипиридин, пример 798.1.

В 500 мл круглодонную колбу добавляли 6-бром-3-метоксипиридин-2-амин (8,04 г, 39,6 ммоль) в ДХМ (132 мл). При перемешивании добавляли 1,1"-тиокарбонил-ди-2(1H)-пиридон (9,66 г, 41,6 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 20 ч. Затем разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали ДХМ. Органический экстракт промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением оранжевого твердого вещества. Полученное таким образом вещество помещали в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем RediSep-Sep (120 г), элюируя с градиентом от 0 до 10% смесями EtOAc в ДХМ, с получением 6-бром-2-изотиоцианато-3-метоксипиридина (8,6 г, 35,1 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61 (s, 2H) 3,93 (m, 3H).

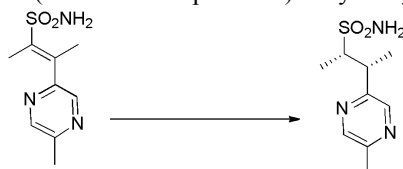
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 244,7 (M+H)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 44, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 44

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
798.0	(2S, 3R) -3-(5-фторпиримидин-2-ил) бутан-2-сульфонамид (пример 733.1), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 6-бром-2-изотиоцианато-3-метоксипиридин-6бром-2-изотиоцианато-3-метоксипиридин (пример 798.1).	(2S, 3R)-N-(4-(6-бром-3-метокси-2-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,37-1,44 (m, 6H) 3,16 (s, 3H) 3,76 (d, J=2,28 Гц, 3H) 3,78-3,89 (m, 2H) 6,74 (d, J=7,25 Гц, 1H) 7,25-7,28 (m, 1H) 7,56 (dd, J=8,55, 1,61 Гц, 1H) 7,67 (d, J=11,12 Гц, 1H) 7,67 (s, 1H) 8,57 (s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 593,0 (M+H)⁺.

Пример 799.0. Получение (2S,3R)-N-(4(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамида.



799.1

(2S,3R)-3-(5-Метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 799.1.

В стойкий к давлению сосуд помещали раствор (Е)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфонамида (получали аналогично 10.05 с использованием 2-бром-5-метилпиразина в качестве исходного вещества (23 г, 101 ммоль, 1,0 экв.)), (S)-1-[(R)-2-(ди-1-нафтилфосфино)ферроценил]этил-ди-трет-бутилфосфина (2,276 г, 3,54 ммоль, 0,035 экв., Solvias), тетрафторбората бис-(1,5-циклооктадиен)родия (I) (2,66 г, 3,04 ммоль, 0,03 экв., Combi Block) и трифторметансульфоната цинка (11,04 г, 30,4 ммоль, 0,3 экв., Aldrich) в MeOH (230 мл, 10,00 мл/г). Реактор трижды продували аргоном и заполняли водородом. Затем перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (150 psi (1,03 МПа)) при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через подложку с фильтрующим агентом Celite® и концен-

трировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали путем колоночной хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (80 г), элюируя с градиентом от 1 до 3% смесями MeOH в CHCl₃, с получением титульного соединения (22 г, выход 95%, э.и. 70%) в виде желтого твердого вещества.

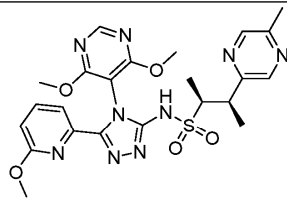
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, J=6,5 Гц, 2H), 6,84 (s, 2H), 3,63 (qd, J=7,0, 4,3 Гц, 1H), 3,44 (qd, J=7,0, 4,3 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,31 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,23 (d, J=7,0 Гц, 3H).

МС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 230,0 (M+H)⁺.

Вещество перекристаллизовывали для достижения э.и. более 99% для дальнейшего использования.

Соединения, приведенные в табл. 45, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

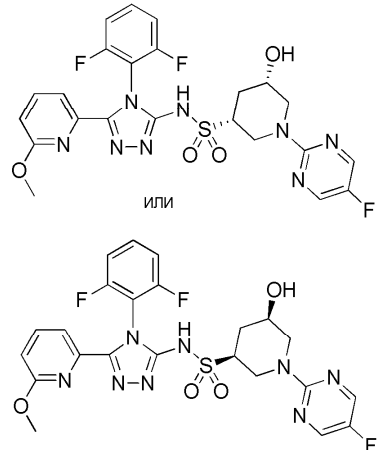
Таблица 45

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
799.0	(2S, 3R) -3- (5-метилпиразин-2-ил) бутан-2-сульфонамид (пример 799.1), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримид	 (2S, 3R) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиридинил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 1,34 (d, J=7,00 Гц, 3H) 1,38 (d, J=7,15 Гц, 3H) 2,57 (s, 3H) 3,26 (s, 3H) 3,53-3,64 (m, 1H) 3,69 (dd,
	ин (пример 1.1), АсОН применяли вместо метансульфонокислоты и также в качестве растворителя.	J=7,05, 5,03 Гц, 1H) 3,94 (s, 3H) 3,94 (s, 3H) 6,74-6,86 (m, 1H) 7,64-7,75 (m, 2H) 8,37 (d, J=1,35 Гц, 1H) 8,46 (d, J=0,62 Гц, 1H) 8,51 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 542,2 (M+H) ⁺ .

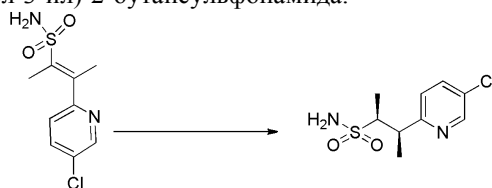
Соединения, приведенные в табл. 46, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 46

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
800.0	(3S, 5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамид и (3R, 5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамид и (3S, 5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамид и (3R, 5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-гидроксипиперидин-3-сульфонамид (пример 462.3), 6-метоксипиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 1,3-дифтор-2-	или (3R, 5S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S, 5R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,59-1,74 (m, 1H) 2,44-2,59 (m, 2H) 2,86 (dd, $J=12,88$, 11,38 Гц, 1H) 3,06-3,16 (m, 1H) 3,18

	изотиоцианатобензол, (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA). Цис-изомер выделяли в качестве основного продукта. Два энантиомера разделяли при помощи очистки путем хиральной СФХ. Соединение согласно примеру 800.0 представляло собой первый (более ранний пик по сравнению с противоположным энантиомером) пик на колонке AS-H. СФХ: Chiralpak AS-H, 40% MeOH/CO₂.	(s, 3H) 3,50-3,63 (m, 1H) 4,74-4,90 (m, 1H) 5,03-5,13 (m, 1H) 6,82 (dd, $J=8,19, 0,78$ Гц, 1H) 7,18-7,31 (m, 2H) 7,55-7,65 (m, 1H) 7,69-7,75 (m, 1H) 7,75-7,82 (m, 1H) 8,27 (s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 563,2 (M+H)⁺.
801.0	Титульное соединение представляет собой энантиомер соединения согласно примеру 800.0. Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 800.0, приводило к получению второго (более позднего пика по сравнению с противоположным энантиомером) пика на колонке	 или (3R, 5S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-
	AS-H. СФХ: Chiralpak AS-H, 40% MeOH.	пиридинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S, 5R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиридинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,57-1,72 (m, 1H) 2,45-2,59 (m, 2H) 2,85 (dd, $J=12,88, 11,38$ Гц, 1H) 3,06-3,16 (m, 1H) 3,18 (s, 3H) 3,51-3,62 (m, 1H) 4,78-4,90 (m, 1H) 5,02-5,14 (m, 1H) 6,83 (dd, $J=8,19, 0,83$ Гц, 1H) 7,17-7,33 (m, 2H) 7,55-7,65 (m, 1H) 7,68-7,75 (m, 1H) 7,75-7,83 (m, 1H) 8,27 (s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 563,2 (M+H)⁺.

Пример 802.0. Получение (2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамида.



802.1

(2S,3R)-3-(5-Хлорпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 802.1.

В раствор (Е)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)этенсульфонамида (10 г, 40,5 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли трифторметансульфонат цинка (2,95 г, 8,11 ммоль), тетрафторборат бис-(1,5-циклооктадиен)родия (I) (0,329 г, 0,811 ммоль) и (S)-1-[(R)-2-(ди-1-нафтилфосфино)-ферроценил]этил-ди-трет-бутилфосфин (0,651 г, 1,013 ммоль). Реакционную смесь трижды дегазировали аргоном и заполняли водородом. Затем перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (50 psi (345 кПа)) в 200 мл миниклаве при КТ в течение 16 ч, затем грели при 65°C в течение 16 ч. Полноту взаимодействия проверяли путем ТСХ, было показано что исходное вещество полностью отсутствовало. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш) с использованием 40-45% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением целевого продукта (2S,3R)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (9 г, 36,2 ммоль, 89%) в виде коричневатого твердого вещества с э.и. 82%. Перекристаллизация из i-PrOH приводила к получению вещества с э.и. >97%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,19 (d, J=7,05 Гц, 3H) 1,29 (d, J=7,05 Гц, 3H) 3,46 (qd, J=7,08, 3,84 Гц, 1H) 3,63 (qd, J=7,08, 3,84 Гц, 1H) 6,82 (s, 2H) 7,36 (d, J=8,50 Гц, 1H) 7,88 (dd, J=8,50, 2,70 Гц, 1H) 8,56 (d, J=2,28 Гц, 1H).

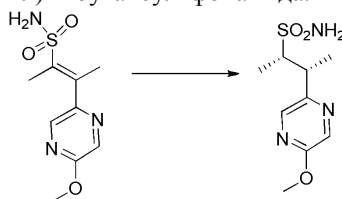
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 249,0 (M+H)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 47, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 47

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
802.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 802.1), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1).	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,34 (d, J=7,00 Гц, 3H) 1,38 (d, J=7,05 Гц, 3H) 3,64-3,78 (m, 2H) 3,92 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 7,19 (d, J=8,34 Гц, 1H) 7,31-7,38 (m, 1H) 7,62 (dd, J=8,37, 2,51 Гц, 1H) 7,77 (ddd, J=8,20, 1,98, 1,79 Гц, 1H) 8,48 (s, 1H) 8,51 (s, 1H) 8,63 (dd, J=2,20, 0,75 Гц, 1H) 8,70 (dd, J=4,87, 1,66 Гц, 1H) 11,17 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 531,2.

Пример 803.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамида.



803.1

(2S,3R)-3-(5-Метоксипиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 803.1.

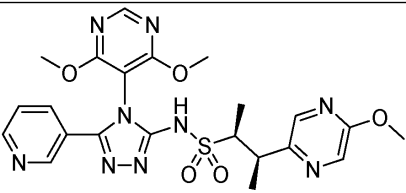
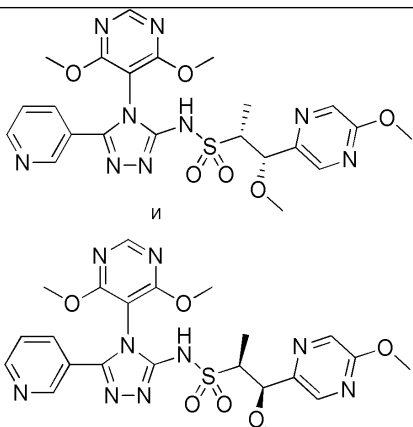
В раствор (Е)-3-(5-метоксипиразин-2-ил)бут-2-ен-2-сульфонамида (получали аналогично 10.05 с использованием 2-бром-5-метоксипиразина в качестве исходного вещества, 4,5 г, 18,50 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли трифторметансульфонат цинка (2,69 г, 7,40 ммоль, 0,4 экв., Sigma Aldrich), тетрафторборат бис-(1,5-циклооктадиен)родия (I) (0,446 г, 1,110 ммоль, 0,06 экв., Combi Block) и (S)-1-[(R)-2-(ди-1-нафтилфосфино)ферроценил]этил-ди-трет-бутилфосфин (1,189 г, 1,85 ммоль, 0,1 экв., Solvias). Реакционную смесь трижды дегазировали аргоном и заполняли водородом и перемешивали в атмосфере водорода (50 psi (345 кПа)) при 60°C в течение 80 ч. Затем концентрировали реакционную смесь и очищали полученное таким образом вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с использованием 35-40% смесей EtOAc в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (3,2 г, 13,05 ммоль, 70,5%, э.и. 93%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,84 (s, 2H), 3,90 (d, $J=1,5$ Гц, 3H), 3,62 (dd, $J=7,1, 4,3$ Гц, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 1,32 (d, $J=1,5$ Гц, 3H), 1,23-1,21 (m, 3H).

МС (ИЭР, +ионы) m/z : 246,2 (M+H) $^+$.

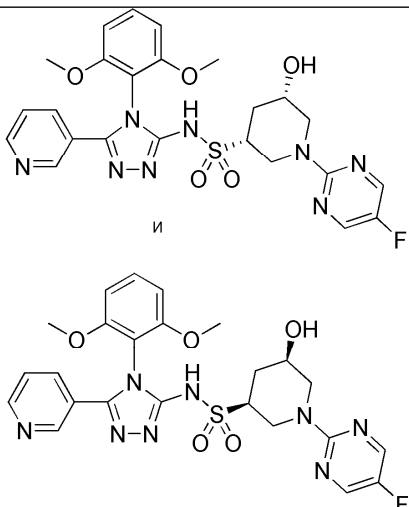
Соединения, приведенные в табл. 48, синтезировали согласно способу, описанному в примере А, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 48

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
803.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 803.1), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1).	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 1,34 (d, J=7,00 Гц, 3H) 1,39 (d, J=7,15 Гц, 3H) 3,55 (dd, J=6,97, 5,00 Гц, 1H) 3,68 (dd, J=7,10, 5,03 Гц, 1H) 3,99 (m, 9H) 7,75 (dd, J=7,64, 5,31 Гц, 1H) 8,07 (d, J=1,19 Гц, 1H) 8,18 (d, J=7,72 Гц, 1H) 8,21 (s, 1H) 8,57 (s, 1H) 8,83 (dd, J=5,34, 1,45 Гц, 1H) 8,89 (d, J=1,45 Гц, 1H) 10,88 (шир.s, 3H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 528,2 (M+H)⁺.
804.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид и (1S,2R)-1-метокси-1-(5-метоксипиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 14.2), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1). АсОН применяли вместо метансульфонокислоты и также в качестве растворителя.	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,24 (d, J=3,0 Гц, 3H) 3,27 (s, 3H) 3,46 (qd, J=7,03, 3,06 Гц, 1H) 3,87 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 4,95 (d, J=3,01 Гц, 1H) 7,28-7,31 (m, 1H) 7,71 (dt, J=8,02, 1,95 Гц, 1H) 8,08 (s, 1H) 8,14 (d, J=1,30 Гц, 1H) 8,42 (s, 1H) 8,58 (d, J=1,76 Гц, 1H) 8,63 (dd, J=4,87, 1,61 Гц, 1H) 11,11 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,1 (M+H)⁺.

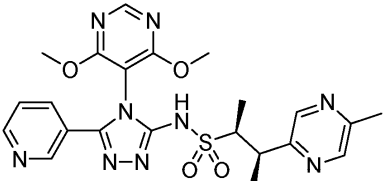
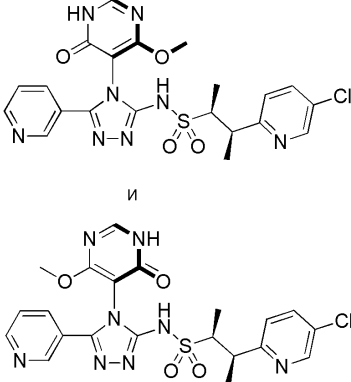
Соединения, приведенные в табл. 49, синтезировали согласно способу, описанному в примере В, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

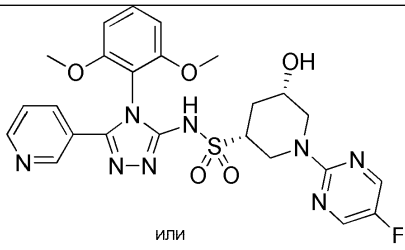
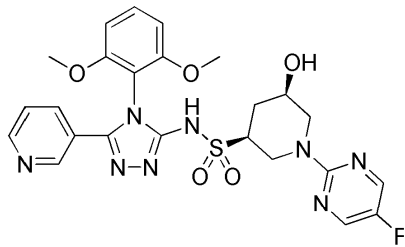
Таблица 49

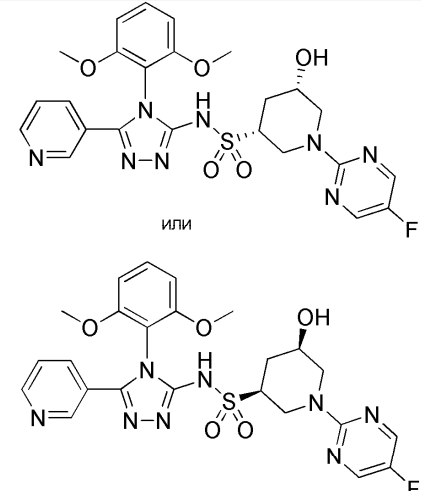
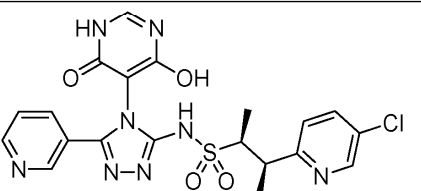
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
805.0	(3R, 5S) -1- (5-фторпиримидин-2-ил) -5-гидроксипиперидин-3-сульфонамид и (3S, 5R) -1- (5-фторпиримидин-2-ил) -5-гидроксипиперидин-3-сульфонамид (пример 462.3), цис-изомер получали путем перекристаллизации смеси из ДХМ/EtOAc), и 3- (5-бром-4- (2, 6-диметоксифенил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин (пример 2.1) .	 (3R, 5S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридилил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид и (3S, 5R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридилил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 0,77-1,87 (m, 1H) 2,47-2,53 (m, 1H) 2,87 (dd, J=12,75, 9,54 Гц, 1H) 3,07-3,15 (m, 1H) 3,19-3,26 (m, 1H) 3,64-3,77 (m, 1H) 3,70-3,82 (m, 7H) 4,63 (dd, J=12,70, 4,46 Гц, 1H) 4,86 (dd, J=13,06, 3,89 Гц, 1H) 6,71 (dd, J=8,58, 0,86 Гц, 2H) 7,30 (ddd, J=8,01, 4,92, 0,75 Гц, 1H) 7,50 (t, J=8,53 Гц, 1H) 7,75 (dt, J=8,06, 1,96 Гц, 1H) 8,23 (s, 2H) 8,62-8,65 (m, 2H) 11,13 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 557,0 (M+H)⁺.

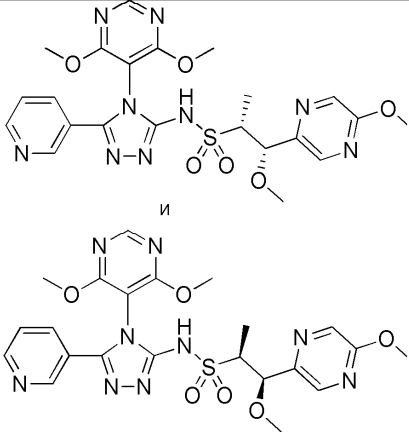
Соединения, приведенные в табл. 50, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 50

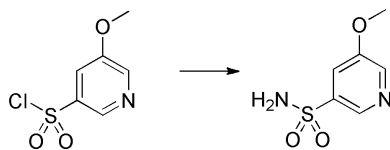
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
806.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 799.1), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1).	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,32 (d, $J=6,95$ Гц, 3H) 1,36 (d, $J=7,05$ Гц, 3H) 2,52 (s, 3H) 3,52-3,66 (m, 2H) 3,97 (s 3H) 3,97 (s 3H) 7,49 (ddd, $J=8,03$, 4,95, 0,80 Гц, 1H) 7,86 (dt, $J=8,03$, 1,94 Гц, 1H) 8,32 (d, $J=1,35$ Гц, 1H) 8,45 (s, 1H) 8,56 (s, 1H) 8,62-8,68 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 512,2 (M+H)$^+$.
807.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 802.1), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1). Титульное соединение выделяли в качестве неосновного продукта способа согласно примеру 802.0	 (2S,3R,M)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид и (2S,3R,P)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,28-1,35 (m, 3H) 1,35-1,42 (m, 3H) 3,51-3,64 (m, 1H) 3,64-3,78 (m, 1H) 3,96 (d, $J=2,23$ Гц, 3H) 7,42 (dd, $J=12,21$, 8,47 Гц, 1H) 7,62 (dd, $J=7,98$, 5,08 Гц, 1H) 7,85 (ddd, $J=8,47$, 4,25, 2,57 Гц, 1H) 8,10 (dt, $J=8,02$, 1,69 Гц, 1H) 8,29 (d, $J=2,13$ Гц, 1H) 8,49-8,56 (m, 1H) 8,72 (dd, $J=5,08$, 1,55 Гц, 1H) 8,79 (d, $J=2,07$ Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 517,0 (M+H)$^+$.

808.0	Хиральное разделение соединения согласно примеру 805.0 путем СФХ на Chiralpak AS-H, 30% MeOH/CO₂, приводило к получению первого (более раннего пика по сравнению с противоположным энантиомером) пика на колонке AS.	 или  (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,58-1,71 (m, 1H) 2,51 (dd, J=12,54, 10,68 Гц, 2H) 2,84 (dd, J=12,85, 11,40 Гц, 1H) 3,04-3,15 (m, 1H) 3,51-3,64 (m, 1H) 3,79 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 4,78-4,84 (m, 1H) 5,08 (dt, J=12,97, 1,94 Гц, 1H) 6,81 (dd, J=8,58, 2,51 Гц, 2H) 7,42 (dd, J=7,44, 5,00 Гц, 1H) 7,51 (t, J=8,53 Гц, 1H) 7,84 (ddd, J=8,16, 1,92, 1,79 Гц, 1H) 8,28 (s, 2H) 8,55-8,59 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 557,2 (M+H)⁺.
-------	---	---

809.0	Хиральное разделение соединения согласно примеру 805.0 в условиях, описанных в примере 808.0, приводило к получению второго (более позднего пика по сравнению с противоположным энантиомером) пика на колонке AS.	 или (3R, 5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S, 5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,56-1,73 (m, 1H) 2,51 (dd, J=12,59, 10,68 Гц, 2H) 2,79-2,90 (m, 1H) 3,03-3,16 (m, 1H) 3,51-3,64 (m, 1H) 3,79 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 3,88-3,99 (m, 1H) 4,83-4,85 (m, 1H) 5,04-5,12 (m, 1H) 6,81 (dd, J=8,58, 2,46 Гц, 2H) 7,42 (dd, J=7,46, 4,98 Гц, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,84 (dt, J=8,11, 1,88 Гц, 1H) 8,28 (s, 2H) 8,56-8,60 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 557,1 (M+H)⁺.
810.0	(2S, 3R)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 802.1), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-	 (2S, 3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-

	диметоксипиримидин (пример 1.1). Титульное соединение выделяли в качестве неосновного продукта согласно примеру 802.0.	(4-(4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,34 (d, $J=7,00$ Гц, 3H) 1,40 (d, $J=7,05$ Гц, 3H) 3,56 (dd, $J=6,97, 4,74$ Гц, 1H) 3,74 (dd, $J=7,10, 4,77$ Гц, 1H) 7,45 (d, $J=8,45$ Гц, 1H) 7,67 (dd, $J=7,90, 5,16$ Гц, 1H) 7,86 (dd, $J=8,50, 2,49$ Гц, 1H) 8,23 (d, $J=8,09$ Гц, 1H) 8,53 (d, $J=2,38$ Гц, 1H) 8,64 (s, 1H) 8,73 (d, $J=4,46$ Гц, 1H) 8,87 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 503,0 (M+H)$^+$.
811.0	Хиральное разделение соединения согласно примеру 804.0 путем СФХ. Титульное соединение представляло собой первый пик (более ранний пик по сравнению с противоположным энантиомером) на колонке Chiralpak AS-H, 15% MeOH.	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид и (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,29 (d, $J=2,9$ Гц, 3H) 3,34 (s, 3H) 3,53 (dd, $J=7,07, 3,08$ Гц, 1H) 3,95 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 3,99 (s, 3H) 5,02 (d, $J=2,90$ Гц, 1H) 7,35 (ddd, $J=8,01, 4,90, 0,78$ Гц, 1H) 7,78 (dt, $J=8,01, 1,96$ Гц, 1H) 8,15 (d, $J=0,73$ Гц, 1H) 8,21 (d, $J=1,35$ Гц, 1H) 8,49 (s, 1H) 8,65 (d, $J=1,55$ Гц, 1H) 8,70 (dd, $J=4,87, 1,66$ Гц, 1H) 11,18 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,2 (M+H)$^+$.
		$J=0,73$ Гц, 1H) 8,21 (d, $J=1,35$ Гц, 1H) 8,49 (s, 1H) 8,65 (d, $J=1,55$ Гц, 1H) 8,70 (dd, $J=4,87, 1,66$ Гц, 1H) 11,18 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 544,2 (M+H)$^+$.

Пример 812.0. Получение (3S,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамида или (3R,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамида.



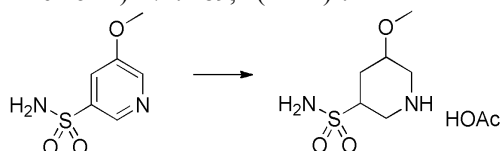
812.1

812.2

5-Метоксипиридин-3-сульфонамид, пример 812.2.

Реакционную смесь 5-метоксипиридин-3-сульфонилхлорида (коммерчески доступен в Enamine, KIEV, Ukraine) (1,0 г, 4,82 ммоль) и аммиака (0,5 М раствор в 1,4-диоксане, 96 мл, 48,2 ммоль) перемешивали при температуре от 0 до 23°C в течение 30 мин. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Фильтровали реакционную смесь и промывали осадок на фильтре диоксаном. Концентрировали объединенный раствор в вакууме с получением титльного соединения (0,91 г, выход 100%) в виде светло-желтой пены, которое использовали в таком виде на следующей стадии без очистки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 189,2 (M+H)⁺.



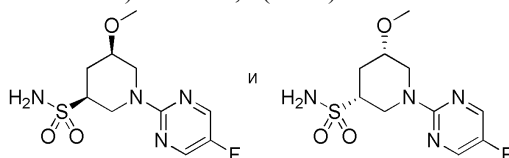
812.2

812.3

Ацетат 5-метоксипиперидин-3-сульфонамида, пример 812.3.

Раствор 5-метоксипиперидин-3-сульфонамида (0,9 г, 4,78 ммоль) в АсОН (31,9 мл) продували газообразным аргонem в течение 2 мин, после чего добавляли оксид платины(IV) (1,09 г, 4,78 ммоль) в токе аргона. Затем перемешивали реакционную смесь при 23°C под давлением 45 psi (310 КПа) газообразного водорода в течение 38 ч. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат в вакууме с получением титльного соединения (1,22 г, выход 100%) в виде светло-желтой пены, которое использовали в таком виде на следующей стадии.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 195,2 (M+H)⁺.

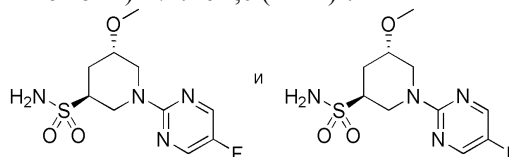


812.4

(3S,5R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид и (3R,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид, пример 812.4.

В 40 мл пробирку (содержащую мембрану для стравливания давления) добавляли 5-ацетат метоксипиперидин-3-сульфонамида (812.3, 2,45 г, 9,62 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (16,75 мл, 96 ммоль) и 2-хлор-5-фторпиримидин (6,37 г, 48,1 ммоль) в ДМСО (48 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 23 ч. Анализ ЖХМС указывал на образование целевого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический экстракт промывали насыщенным водным NaCl, соевым раствором и затем сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением оранжевого маслянистого вещества. Полученное таким образом вещество помещали в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем RediSep-Sep (40 г), элюируя с градиентом от 0 до 100% смесями 1/3 EtOH/EtOAc в гептане, с получением титльного соединения 812.4 (0,51 г, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 291,0 (M+H)⁺.

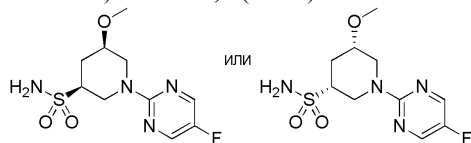


812.5

(3S,5S)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид и (3R,5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид, пример 812.5.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 812.4, приводило к получению 812.5 (0,24 г, 0,832 ммоль, выход 8,65%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 291,0 ($M+H$)⁺.



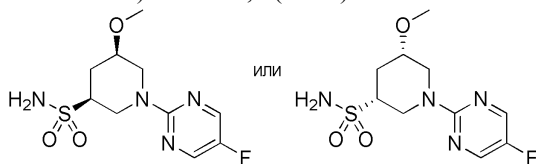
812.6

(3S,5R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид, пример 812.6.

Соединение согласно примеру 812.6 получали при помощи хирального разделения 812.4 путем СФХ в следующих условиях: Chiralpak AD-H, 30% MeOH/CO₂ с 0,2% ДЭА. Соединение согласно примеру 812.6 представляло собой более ранний пик, элюируемый из колонки Chiralpak AD-H.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,65 (td, $J=12,28, 10,88$ Гц, 1H), 2,57-2,72 (m, 2H), 2,98 (dd, $J=13,06, 11,40$ Гц, 1H), 3,14 (ddt, 1H), 3,27-3,36 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 4,97 (ddt, 1H), 5,17 (ddt, 1H), 8,32 (d, $J=0,62$ Гц, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 291,0 ($M+H$)⁺.



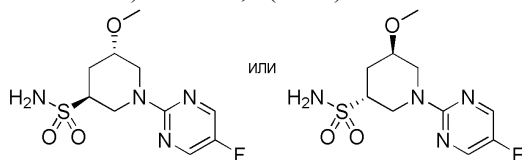
812.7

(3S,5R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид, пример 812.7.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 812.6, приводило к получению соединения согласно примеру 812.7.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,65 (td, $J=12,28, 10,88$ Гц, 1H), 2,57-2,71 (m, 2H), 2,94-3,04 (m, 1H), 3,14 (ddt, 1H), 3,31-3,36 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 4,97 (ddt, 1H), 5,17 (ddt, 1H), 8,32 (s, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 291,0 ($M+H$)⁺.



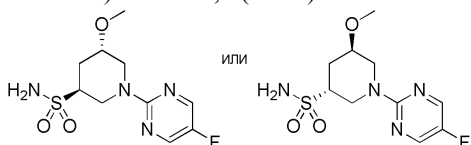
812.8

(3S,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R,5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид, пример 812.8.

Соединение согласно примеру 812.8 получали при помощи хирального разделения 812.4 путем СФХ в следующих условиях: Chiralpak AD-H, 25% MeOH/CO₂ с 0,2% ДЭА. 812.8 представляло собой более ранний пик, элюируемый из колонки Chiralpak AD-H.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,98 (ddd, $J=13,42, 12,39, 3,01$ Гц, 1H), 2,41-2,51 (m, 1H), 2,98 (dd, $J=14,31, 1,66$ Гц, 1H), 3,10 (dd, $J=13,06, 11,20$ Гц, 1H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,66-3,71 (m, 1H), 4,98 (dq, $J=14,38, 2,19$ Гц, 1H), 5,18 (ddt, 1H), 8,29 (d, $J=0,83$ Гц, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 291,0 ($M+H$)⁺.



812.9

(3R,5R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3S,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид, пример 812.9.

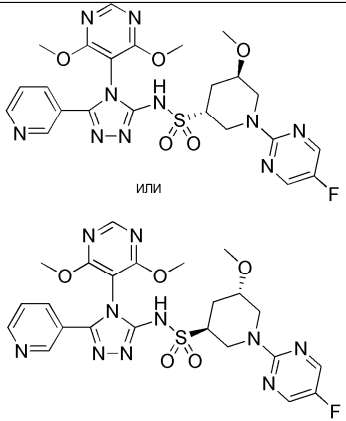
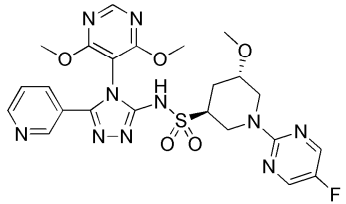
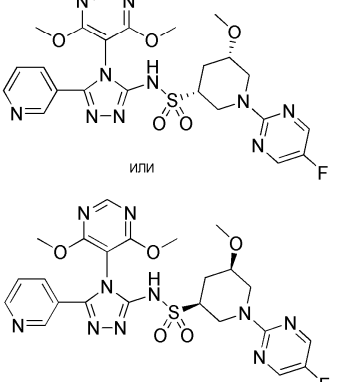
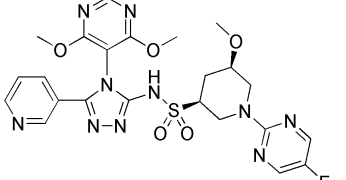
Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 812.7, приводило к получению соединения согласно примеру 812.9.

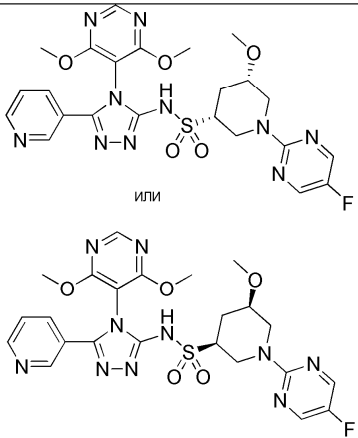
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,96 (ddd, $J=13,39, 12,45, 2,93$ Гц, 1H), 2,44 (dt, $J=13,48, 1,89$ Гц, 1H), 2,97 (dd, $J=14,33, 1,58$ Гц, 1H), 3,08 (dd, $J=13,01, 11,14$ Гц, 1H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 1H), 4,87-5,00 (m, 1H), 5,16 (dt, $J=13,02, 1,91$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=0,67$ Гц, 2H).

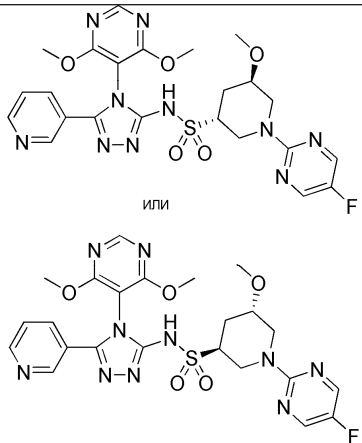
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 291,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

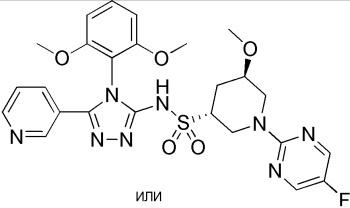
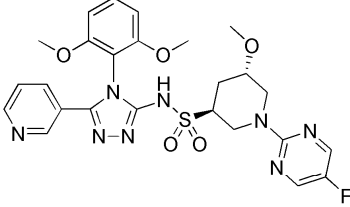
Соединения, приведенные в табл. 51, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

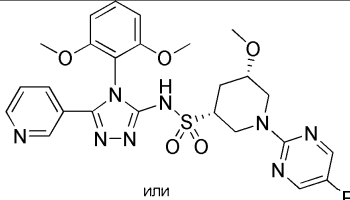
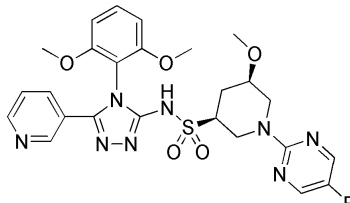
Таблица 51

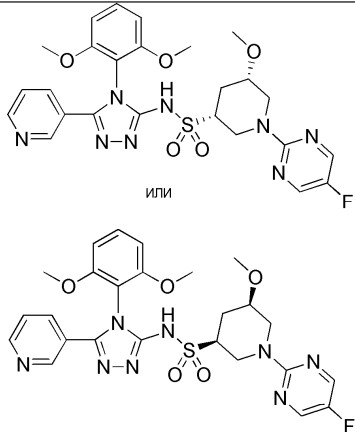
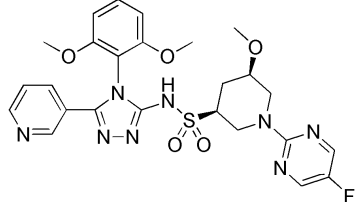
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
812.0	(3S, 5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R, 5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 812.8), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4, 6-диметоксипиримидин (пример 1.1).	 или 
		(3S, 5S)-N-(4-(4, 6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид или (3R, 5R)-N-(4-(4, 6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,94 (td, $J=12,78, 2,85$ Гц, 1H) 2,36 (d, $J=13,32$ Гц, 1H) 2,94 (d, $J=13,68$ Гц, 1H) 3,02-3,11 (m, 1H) 3,26-3,29 (m, 3H) 3,33-3,35 (m, 1H) 3,65 (шир. s, 1H) 3,98 (s, 3H) 3,98 (s, 3H) 4,89-4,98 (m, 1H) 5,01-5,10 (m, 1H) 7,55 (dd, $J=8,01, 5,05$ Гц, 1H) 7,93 (dt, $J=8,05, 1,76$ Гц, 1H) 7,90-7,97 (m, 1H) 8,26 (s, 2H) 8,57 (s, 1H) 8,68 (s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 573,2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
813.0	(3S, 5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R, 5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 812.6), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4, 6-диметоксипиримидин (пример 1.1).	 или  (3S, 5R)-N-(4-(4, 6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид или (3R, 5S)-N-(4-(4, 6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-

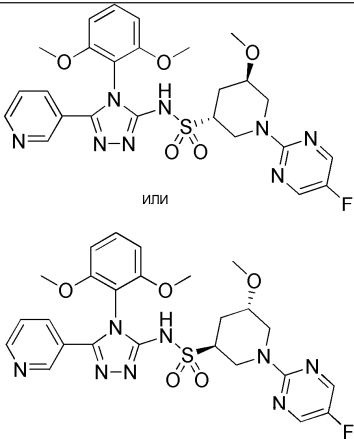
		метокси-3-пиперидинсульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,50-1,63 (m, 1H) 2,49 (dd, J=12,65, 10,57 Гц, 1H) 2,54-2,64 (m, 1H) 2,85 (s, 1H) 3,12 (tt, J=11,97, 3,78 Гц, 1H) 3,22-3,29 (m, 1H) 3,43 (s, 3H) 3,99 (s, 3H) 4,00 (s, 3H) 4,98 (dd, J=12,59, 4,41 Гц, 1H) 5,05-5,13 (m, 1H) 7,56 (dd, J=8,03, 5,03 Гц, 1H) 7,93 (d, J=7,99 Гц, 1H) 8,30 (s, 2H) 8,58 (s, 1H) 8,67-8,70 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 573,2 (M+H)⁺.
814.0	(3S,5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 812.7), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1).	 (3S,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид или (3R,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,56 (d, J=12,09 Гц, 1H) 2,49 (dd, J=12,57, 10,65 Гц, 1H) 2,59 (d, J=11,97 Гц, 1H) 2,86 (d, J=12,75 Гц, 1H) 3,12 (tt, J=11,97, 3,73 Гц, 1H) 3,22-3,29 (m, 1H) 3,43 (s, 3H) 3,99 (s, 3H) 4,00 (s, 3H) 4,98 (dd, J=12,67, 4,54 Гц, 1H) 5,05-5,14 (m, 1H) 7,56

		(dd, $J=7,98, 5,08$ Гц, 1H) 7,94 (d, $J=7,95$ Гц, 1H) 8,30 (s, 2H) 8,58 (s, 1H) 8,69 (s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 573,2 (M+H) ⁺ .
815.0	(3S,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R,5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 812.9), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1).	 или (3S,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид или (3R,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,94 (td, $J=12,76, 2,93$ Гц, 1H) 2,36 (d, $J=13,48$ Гц, 1H) 2,94 (dd, $J=14,28, 1,43$ Гц, 1H) 3,07 (dd, $J=12,93, 11,01$ Гц, 1H) 3,29 (s, 3H) 3,30-3,35 (m, 1H) 3,65 (шир.s, 1H) 3,98 (s, 3H) 3,98 (s, 3H) 4,88-4,96 (m, 1H) 5,05 (dt, $J=12,85, 1,92$ Гц, 1H) 7,55 (dd, $J=7,85, 4,69$ Гц, 1H) 7,93 (dt, $J=8,12, 1,87$ Гц, 1H) 8,26 (s, 2H) 8,57 (s, 1H) 8,66-8,70 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 573,2 (M+H)⁺.

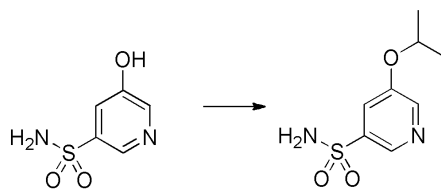
816.0	(3S,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R,5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 812.8), никотиногидразид (Alfa Aesar), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 или  (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид или (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,95 (ddd, J=13,48, 12,08, 2,95 Гц, 1H) 2,46 (ddd, J=13,48, 1,81, 1,71 Гц, 1H) 2,92 (dd, J=14,15, 1,71 Гц, 1H) 3,14 (dd, J=13,06, 10,99 Гц, 1H) 3,39-3,47 (m, 1H) 3,62 (шир.s, 1H) 3,74 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 4,89 (d, J=12,85 Гц, 1H) 5,09-5,15 (m, 1H) 6,60 (s, 1H) 6,62 (s, 1H) 7,31 (t, J=6,34 Гц, 1H) 7,41 (t, J=8,50 Гц, 1H) 7,79 (dt, J=8,06, 1,93 Гц, 1H) 8,17 (s, 2H) 8,61 (s, 1H) 8,63 (d, J=4,87 Гц, 1H) 11,09 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 571,2 (M+H)⁺.
-------	---	---

817.0	(3S, 5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R, 5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 812.4), никотиногидразид (Alfa Aesar), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 или  (3R, 5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S, 5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,48-1,60 (m, 1H) 2,45 (dd, J=12,65, 10,57 Гц, 1H) 2,53-2,63 (m, 1H) 2,82 (dd, J=12,85, 11,51 Гц, 1H) 3,00-3,16 (m, 1H) 3,20-3,29 (m, 1H) 3,42 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 4,92-5,00 (m, 1H) 5,04-5,13 (m, 1H) 6,81 (dd, J=8,55, 1,55 Гц, 2H) 7,43 (dd, J=7,75, 5,21 Гц, 1H) 7,51 (t, J=8,55 Гц, 1H) 7,81-7,88 (m, 1H) 8,29 (s, 2H) 8,54-8,63 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 571,2 (M+H)⁺.
-------	---	--

818.0	(3S, 5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R, 5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 812.7), никотиногидразид (Alfa Aesar), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксibenзол (пример 1.0).	 или  (3R, 5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид или (3S, 5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,60-1,71 (m, 1H) 2,49 (dd, J=12,65, 10,47 Гц, 1H) 2,63-2,72 (m, 1H) 2,89 (dd, J=12,96, 11,51 Гц, 1H) 3,05-3,14 (m, 1H) 3,18-3,27 (m, 1H) 3,42 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 4,96 (ddd, J=12,65, 2,90, 1,76 Гц, 1H) 5,12-5,22 (m, 1H) 6,61 (d, J=8,29 Гц, 2H) 7,27-7,31 (m, 1H) 7,40 (t, J=8,55 Гц, 1H) 7,77 (dt, J=8,03, 2,00 Гц, 1H) 8,18 (s, 2H) 8,63 (d, J=9,21 Гц, 1H) 8,63 (s, 1H) 11,33 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 571,1 (M+H)⁺.
-------	--	---

819.0	(3S, 5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R, 5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-метоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 812.9), никотиногидразид (Alfa Aesar), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 или (3S, 5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид или (3R, 5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-метокси-3-пиперидинсульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,95 (ddd, J=13,48, 12,13, 2,90 Гц, 1H) 2,46 (dt, J=13,42, 1,79 Гц, 1H) 2,92 (dd, J=14,10, 1,76 Гц, 1H) 3,13 (dd, J=13,06, 10,99 Гц, 1H) 3,29 (s, 3H) 3,43 (t, J=11,56 Гц, 1H) 3,58-3,65 (m, 1H) 3,73 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 4,85-4,93 (m, 1H) 5,08-5,16 (m, 1H) 6,60 (s, 1H) 6,62 (s, 1H) 7,28-7,33 (m, 1H) 7,40 (t, J=8,50 Гц, 1H) 7,79 (dt, J=8,01, 1,96 Гц, 1H) 8,16 (s, 2H) 8,60-8,66 (m, 2H) 11,20 (шир.с, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 571,2 (M+H)⁺.
-------	---	---

Пример 820.0. Получение (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтокси)-3-пиперидинсульфонамида или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтокси)-3-пиперидинсульфонамида.



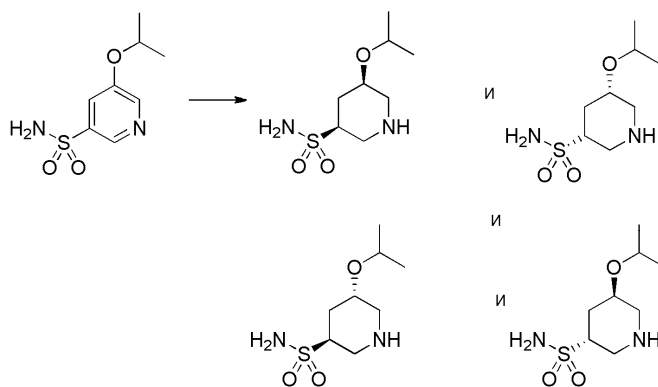
462.1

820.1

5-Изопропоксипиперидин-3-сульфонамид, пример 820.1.

В суспензию 5-гидроксипиперидин-3-сульфонамида (1,1 г, 6,32 ммоль) в ТГФ (16 мл) и изопропанол (16 мл) добавляли трифенилфосфин (1,99 г, 7,58 ммоль). Смесь продували аргоном в течение 3 мин, после чего по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,49 мл, 7,58 ммоль) при 0°C в токе N₂. Затем перемешивали реакционную смесь при температуре от 0°C до КТ в течение 15 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Полученное таким образом вещество помещали в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем RediSep-Sep (40 г), элюируя с градиентом от 0 до 100% смесями EtOAc в гептане, с получением фракций, обогащенных продуктом, которые объединяли и экстрагировали 1н. HCl. Целевой продукт обогащали в кислом водном растворе, который затем модифицировали насыщенным водным NaHCO₃ до pH>8. Затем экстрагировали основной водный раствор ДХМ. Органический экстракт промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением 820.1, 5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамида (0,95 г, выход 70%), в виде белого твердого вещества.

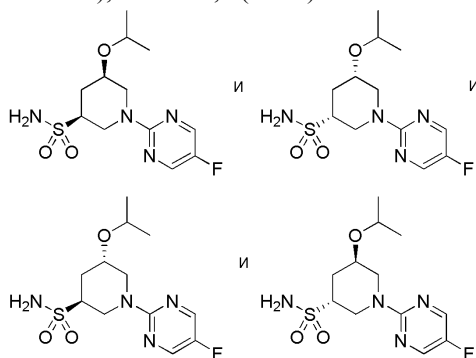
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 217,2 (M+H)⁺.

**820.1**

(3S,5R)-5-Изопропоксипиперидин-3-сульфонамид, и (3R,5R)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид и (3S,5S)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид, и (3R,5S)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид, пример 820.2.

Раствор 820.1, 5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамида (1,8 г, 8,32 ммоль) в AcOH (41,6 мл) продували газообразным аргоном в течение 2 мин, после чего добавляли оксид платины(IV) (1,89 г, 8,32 ммоль) в токе аргона. Реакционную смесь перемешивали при 23°C под давлением 45 psi (310 кПа) газообразного водорода в течение двух дней. Затем в реакционную смесь добавляли фильтрующий агент марки Celite® (5 г). Смесь перемешивали при 23°C в течение 10 мин. Фильтровали смесь и концентрировали раствор в вакууме с получением смеси продуктов в виде светло-желтого маслянистого вещества, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

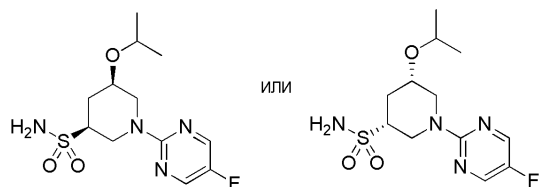
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы), m/z: 223,3 (M+H)⁺.

820.2**820.3**

(3R,5R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид, и (3S,5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид, и (3S,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид, и (3R,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид, пример 820.3.

В 40 мл пробирку (с мембраной для сглаживания давления) добавляли (3S,5R)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид и (3R,5R)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид и (3S,5S)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид и (3R,5S)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид (2,0 г, 4,96 ммоль) и 2-хлор-5-фторпиримидин (3,29 г, 24,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 21 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Затем концентрировали реакционную смесь в вакууме. Полученное таким образом вещество помещали в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем RediSep-Sep (40 г), элюируя с градиентом от 0 до 100% смесями EOAс в гептане, с получением 820.3, представляющего собой смесь диастереомеров (0,5 г, 1,6 ммоль, выход 32%), в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 319,2 (M+H)⁺.

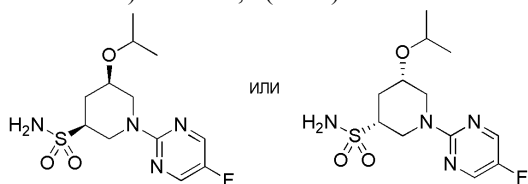
**820.4**

(3S,5R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-5-изопропокси-3-сульфонамид или (3R,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропокси-3-сульфонамид, пример 820.4.

820.3 разделяли путем СФХ на колонке Chiralpak AS-H с использованием 15% MeOH/CO₂. 820.4 и 820.5 представляют собой пару энантиомеров, 820.4 представляло собой второй пик среди четырех изомеров (более ранний пик по сравнению с противоположным энантиомером), выходящих из колонки AS-H.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,96 (ddd, J=13,39, 12,45, 2,93 Гц, 1H), 2,44 (dt, J=13,48, 1,89 Гц, 1H), 2,97 (dd, J=14,33, 1,58 Гц, 1H), 3,08 (dd, J=13,01, 11,14 Гц, 1H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 4,87-5,00 (m, 1H), 5,16 (dt, J=13,02, 1,91 Гц, 1H), 8,27 (d, J=0,67 Гц, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 319,2 (M+H)⁺.

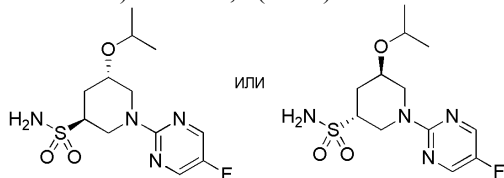
**820.5**

(3S,5R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-5-изопропокси-3-сульфонамид или (3R,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропокси-3-сульфонамид, пример 820.5.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 820.4, приводило к получению 820.5 в качестве третьего пика.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,96 (ddd, J=13,39, 12,45, 2,93 Гц, 1H), 2,44 (dt, J=13,48, 1,89 Гц, 1H), 2,97 (dd, J=14,33, 1,58 Гц, 1H), 3,08 (dd, J=13,01, 11,14 Гц, 1H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 4,87-5,00 (m, 1H), 5,16 (dt, J=13,02, 1,91 Гц, 1H), 8,27 (d, J=0,67 Гц, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 319,2 (M+H)⁺.

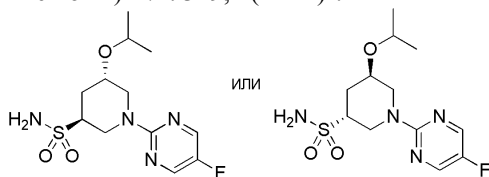
**820.6**

(3R,5R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-5-изопропокси-3-сульфонамид или (3S,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропокси-3-сульфонамид, пример 820.6.

820.6 и 820.7 представляют собой пару энантиомеров, (3S,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропокси-3-сульфонамид или (3R,5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропокси-3-сульфонамид. 820.6 представляло собой первый пик среди 4 изомеров (более ранний пик по сравнению с противоположным энантиомером), выходящих из колонки AS-H в условиях, описанных в примере 820.4.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 0,92 (d, J=6,12 Гц, 3H), 1,08 (d, J=6,01 Гц, 3H), 1,98 (ddd, J=13,19, 12,15, 2,95 Гц, 1H), 2,33 (dtdd, J=13,26, 3,68, 3,68, 1,97, 1,87 Гц, 1H), 3,01 (dd, J=14,10, 1,66 Гц, 1H), 3,13 (dd, J=13,06, 10,99 Гц, 1H), 3,33-3,45 (m, 1H), 3,74 (dt, J=12,13, 6,06 Гц, 1H), 3,86-3,93 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 5,11 (ddt, J=13,05, 3,69, 1,79, 1,79 Гц, 1H), 8,27 (d, J=0,62 Гц, 2H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 319,2 (M+H)⁺.

**820.7**

(3R,5R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид или (3S,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид, пример 820.7.

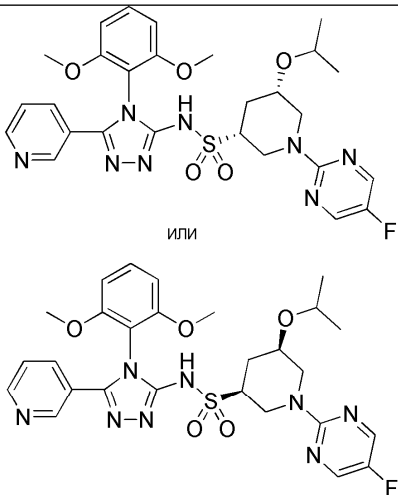
Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 820.4, приводило к получению 820.7 в качестве четвертого пика.

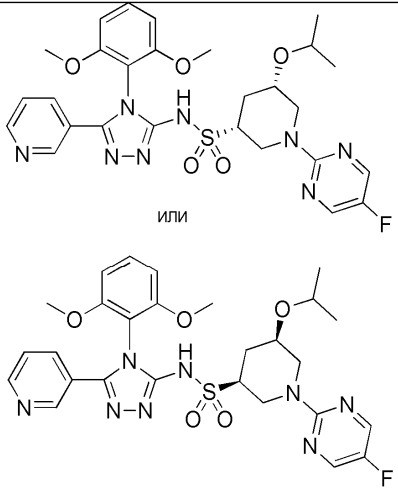
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,92 (d, $J=6,12$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J=6,01$ Гц, 3H), 1,98 (ddd, $J=13,19, 12,15, 2,95$ Гц, 1H), 2,33 (dtdd, $J=13,26, 3,68, 3,68, 1,97, 1,87$ Гц, 1H), 3,01 (dd, $J=14,10, 1,66$ Гц, 1H), 3,13 (dd, $J=13,06, 10,99$ Гц, 1H), 3,33-3,45 (m, 1H), 3,74 (dt, $J=12,13, 6,06$ Гц, 1H), 3,86-3,93 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 5,11 (ddt, $J=13,05, 3,69, 1,79, 1,79$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=0,62$ Гц, 2H).

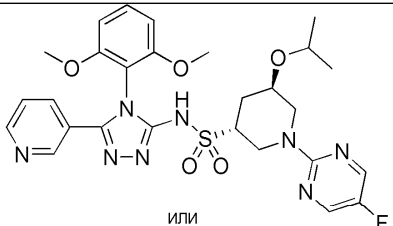
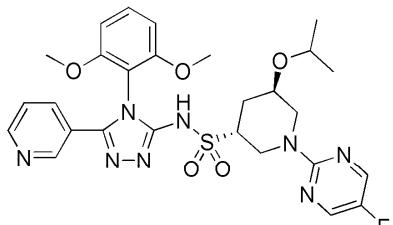
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 319,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

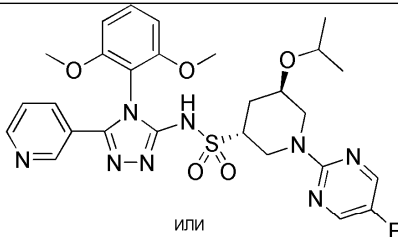
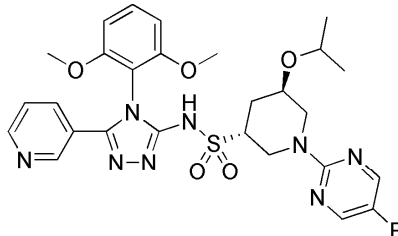
Соединения, приведенные в табл. 52, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

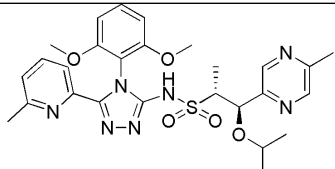
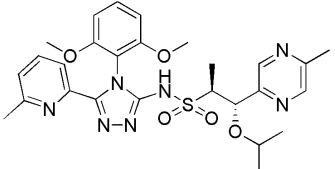
Таблица 52

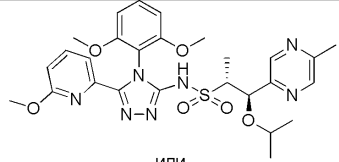
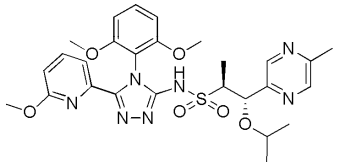
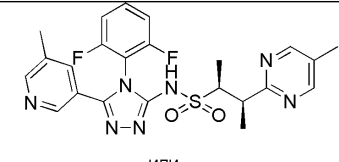
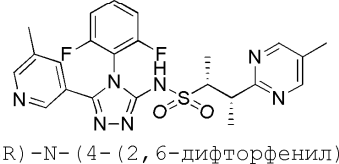
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
820.0	(3S, 5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R, 5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 820.4), никотиногидразид (Alfa Aesar), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 или (3R, 5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтокси)-3-пиперидинсульфонамид или (3S, 5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтокси)-3-пиперидинсульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,14 (d, $J=6,12$ Гц, 3H) 1,17 (d, $J=6,12$ Гц, 3H) 1,65-1,75 (m, 1H) 2,45-2,57 (m, 2H) 2,82-2,91 (m, 1H) 3,06-3,15 (m, 1H) 3,32-3,41 (m, 1H) 3,71-3,83 (m, 1H) 3,75 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 4,85 (dd, $J=12,85, 4,66$ Гц, 1H) 5,11-5,18 (m, 1H) 6,64 (d, $J=8,61$

		Гц, 2H) 7,43 (t, $J=8,55$ Гц, 1H) 7,49 (dd, $J=7,93, 5,13$ Гц, 1H) 8,00 (dt, $J=8,11, 1,75$ Гц, 1H) 8,17 (s, 2H) 8,63-8,72 (m, 2H) 9,35 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z : 599,2 (M+H) ⁺ .
821.0	(3S,5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R,5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 820.5), никотиногидразид (Alfa Aesar), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтокси)-3-пиперидинсульфонамид или (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтокси)-3-пиперидинсульфонамид. Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,12 (d, $J=6,12$ Гц, 3H) 1,15 (d, $J=6,12$ Гц, 3H) 1,63-1,73 (m, 1H) 2,40-2,56 (m, 2H) 2,84 (dd, $J=12,54, 10,99$ Гц, 1H) 2,99-3,14 (m, 1H) 3,28-3,40 (m, 1H) 3,67-3,82 (m, 1H) 3,72 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 4,83 (dd, $J=12,70, 4,72$ Гц, 1H) 5,06-5,17 (m, 1H) 6,56-6,65 (m, 2H) 7,35-7,45 (m, 2H) 7,89 (dt, $J=8,24, 1,79$ Гц, 1H) 8,15 (s, 2H) 8,60-8,68 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 599,2 (M+H)⁺.

822.0	(3R, 5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид или (3S, 5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 820.6), никотиногидразид (Alfa Aesar), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 или  (3R, 5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтоксигруппы)-3-пиперидинсульфонамид или (3S, 5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтоксигруппы)-3-пиперидинсульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,91 (d, $J=6,12$ Гц, 3H) 1,06 (d, $J=6,01$ Гц, 3H) 1,99 (ddd, $J=13,29, 11,53, 3,06$ Гц, 1H) 2,27-2,33 (m, 1H) 3,01 (dd, $J=13,84, 1,81$ Гц, 1H) 3,24 (dd, $J=13,22, 10,42$ Гц, 1H) 3,47-3,55 (m, 1H) 3,66-3,73 (m, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 3,82 (шир.s, 1H) 4,63-4,69 (m, 1H) 4,96-5,02 (m, 1H) 6,62 (s, 1H) 6,65 (s, 1H) 7,43 (t, $J=8,55$ Гц, 1H) 7,49 (t, $J=6,40$ Гц, 1H) 8,00 (d, $J=7,50$ Гц, 1H) 8,17 (s, 2H) 8,66 (s, 1H) 8,68 (d, $J=5,08$ Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 599,2 (M+H)$^+$.
-------	---	--

823.0	(3S, 5S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид или (3R, 5R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид (пример 820.7), никотиногидразид (Alfa Aesar), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 или  (3R, 5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтокси)-3-пиперидинсульфонамид или (3S, 5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-(1-метилэтокси)-3-пиперидинсульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,91 (d, J=6,12 Гц, 3H) 1,06 (d, J=6,01 Гц, 3H) 1,99 (ddd, J=13,24, 11,53, 3,11 Гц, 1H) 2,27-2,34 (m, 1H) 3,01 (dd, J=13,89, 1,87 Гц, 1H) 3,25 (dd, J=13,16, 10,47 Гц, 1H) 3,51 (t, J=10,94 Гц, 1H) 3,67-3,74 (m, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 3,82 (шир.s, 1H) 4,66 (dt, J=13,99, 1,55 Гц, 1H) 4,96-5,02 (m, 1H) 6,62 (s, 1H) 6,64 (s, 1H) 7,40-7,43 (m, 1H) 7,43-7,46 (m, 1H) 7,94 (ddd, J=8,27, 1,89, 1,66 Гц, 1H) 8,16 (s, 2H) 8,67 (d, J=6,11 Гц, 1H) 8,66 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 599,2 (M+H)⁺.
-------	---	---

824.0	(1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 746.4), 6-метилпиколиногидразид (пример 3.4), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 или  (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метилпиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 8,48-8,42 (m, 2H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,63 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,77 (dd, $J=2,1, 8,7$ Гц, 2H), 4,78 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,48-3,39 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,03 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,02 (d, $J=2,5$ Гц, 3H), 0,86 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/e: 568,2 (M+H)$^+$.
-------	---	--

825.0	(1R,2R)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 746.4), гидразид 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (коммерчески доступен в Milestone Pharmatech), 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 или  (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпиразин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 8,44 (dd, $J=1,1$, 13,637,08 Гц, 2H), 7,80 (dd, $J=7,5$, 8,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=0,8$, 7,5 Гц, 1H), 7,41 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,85-6,78 (m, 3H), 4,75 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,01 (m, 6H), 0,86 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/e: 584,2 (M+H)$^+$.
826.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3S)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 10), гидразид 5-метилникотиновой кислоты (коммерчески доступен в Bellen	 или  (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-
	Chemistry Co., Ltd.), 2,6-дифторфенил-изотиоцианат (коммерчески доступен в Oakwood Chemical).	2-ил)бутан-2-сульфонамид или (2R,3S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,78 (шир.s, 1H), 8,57 (d, $J=0,6$ Гц, 2H), 8,54 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,73-3,61 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,22 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,13 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/e: 500,0 (M+H)$^+$.

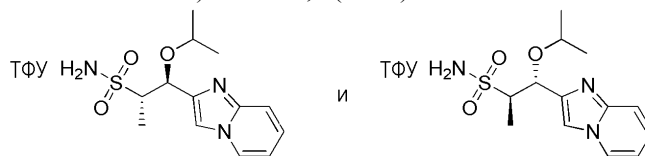
Пример 827.0. Получение (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамида или (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамида.

(1S,2S)-1-(Имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид и (1R,2R)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропокси-N,N-бис-(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамид (пример 827.1).

В колбу, содержащую соединение согласно примеру 735.2 (3,24 г, 6,54 ммоль) и изопропилиодид (9,2 мл, 92 ммоль) в безводном толуоле (26 мл), осторожно по частям добавляли оксид серебра(I) (3,12 г, 13,5 ммоль). После завершения добавления оксида серебра реакционную смесь закрывали от света и нагревали до 75°C. Через 70 ч охлаждали смесь до КТ и затем фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток помещали в колонку с силикагелем (элюировали 15-75% смесями EtOAc в гептанах). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением соединения согласно примеру 827.1 (1,68 г, 3,1 ммоль, выход 4,8%) в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (td, J=1,2, 6,8 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (dd, J=0,7, 9,0 Гц, 1H), 7,23 (ddd, J=1,3, 6,7, 9,1 Гц, 1H), 7,20-7,15 (m, 4H), 6,92-6,84 (m, 5H), 4,87 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,41 (d, J=15,5 Гц, 2H), 4,12 (d, J=15,5 Гц, 2H), 3,79-3,71 (m, 7H), 3,44 (spt, J=6,1 Гц, 1H), 1,12 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,09 (d, J=7,3 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/e: 538,2 (M+H)⁺.



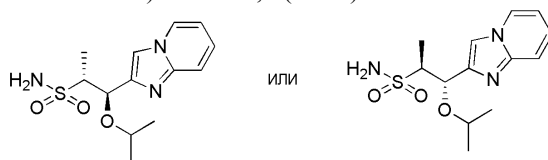
827.2

2,2,2-Трифторацетат (1S,2S)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамида и 2,2,2-трифторацетат (1R,2R)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамида, пример 827.2.

В колбу, содержащую соединение согласно примеру 827.1 (1,68 г, 3,1 ммоль) и ДХМ (8 мл), добавляли анизол (1,4 мл, 12,8 ммоль). Гомогенный раствор охлаждали на бане лед-вода. Через 15 мин в реакционный раствор по каплям добавляли ТФУ (8 мл, 104 ммоль). После завершения добавления ТФУ реакционную смесь оставляли нагреваться до 23°C. Через 20 ч концентрировали коричневатый реакционный раствор при пониженном давлении. Остаток разбавляли раствором 3:1 EtOAc:EtOH и затем помещали в колонку с силикагелем (элюировали 25-100% смесями 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах). Концентрировали фракции, содержащие продукт, при пониженном давлении с получением соединения согласно примеру 827.2 (1,08 г, 2,6 ммоль, выход 84%) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали для хиральной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J=6,6 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,34 (t, J=6,6 Гц, 1H), 6,76 (шир.s, 2H), 5,11 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,64 (spt, J=6,1 Гц, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,16 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,05 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/e: 298,1 (M+H)⁺.



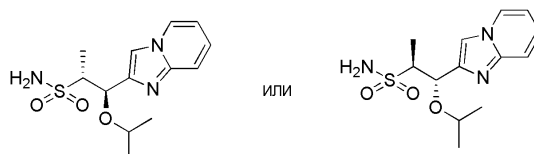
827.3

(1R,2R)-1-(Имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид, пример 827.3.

Соединение согласно примеру 827.2 (1,08 г, 2,6 ммоль) очищали путем препаративной СФХ при помощи следующего способа: колонка: AD-H; подвижная фаза: 75:25 (A:B) A: жидкий CO₂, B: iPrOH с 0,2% ДЭА, с получением элюируемого первым пика соединения согласно примеру 827.3 (336,5 мг, 1,132 ммоль, выход 43,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (td, J=1,2, 6,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (dd, J=0,7, 9,0 Гц, 1H), 7,24 (ddd, J=1,3, 6,8, 9,1 Гц, 1H), 6,90 (dt, J=1,2, 6,7 Гц, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,85 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,57 (квинт., J=6,1 Гц, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,03 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/e: 298,0 (M+H)⁺.



827.3 и 827.4

(1R,2R)-1-(Имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид, пример 827.4.

Дополнительное элюирование в условиях, описанных в примере 827.3, приводило к получению элюируемого вторым пика соединения согласно примеру 827.4 (336,9 мг, 1,133 ммоль, выход 43,6%) с произвольно обозначенной стереохимией.

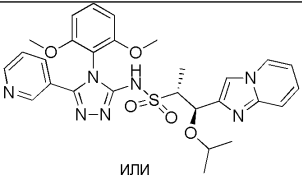
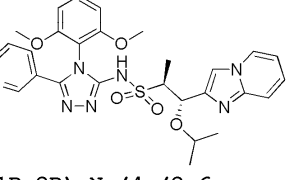
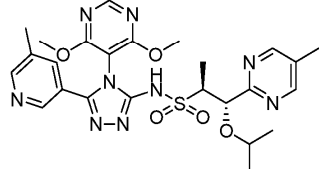
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (td, $J=1,1$, 6,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (dd, $J=0,8$, 9,1 Гц, 1H), 7,24 (ddd, $J=1,2$, 6,7, 9,1 Гц, 1H), 6,90 (dt, $J=1,0$, 6,7 Гц, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,86 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 1,15 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,04 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,00 (d, $J=6,2$ Гц, 3H).

Масс-спектр (положительные ионы) m/e : 298,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

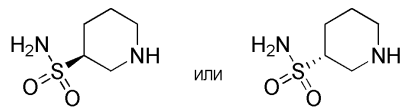
Соединения, приведенные в табл. 53, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 53

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
827.0	(1R,2R)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид (пример 827.3), гидразид никотиновой кислоты, 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,63 (dd, $J=0,8$, 2,3 Гц, 1H), 8,58 (dd, $J=1,7$, 4,8 Гц, 1H), 8,16 (td, $J=1,1$, 6,7 Гц, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,63 (dd, $J=0,6$, 9,1 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,84 (dt, $J=1,1$, 6,8 Гц, 1H), 6,72-6,67 (m, 2H), 5,06 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 1,30 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,14 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,07 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 578,2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

828.0	(1R, 2R) -1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид или (1S, 2S) -1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид (пример 827.4), гидразид никотиновой кислоты, 2-изотиоцианато-1,3-диметоксибензол (пример 1.0).	 или  (1R,2R) -N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид или (1S,2S) -N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1-изопропоксипропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 8,63 (dd, J=0,8, 2,3 Гц, 1H), 8,58 (dd, J=1,8, 4,9 Гц, 1H), 8,16 (td, J=1,1, 6,8 Гц, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,62 (dd, J=0,8, 9,1 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,84 (dt, J=1,1, 6,8 Гц, 1H), 6,71-6,66 (m, 2H), 5,06 (d, J=3,9 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 1,29 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,0 Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 578,2 (M+H)⁺.
829.0	(1S,2S) -1-изопропокси-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид, пример 738.5, гидразид 5-метилникотиновой кислоты (коммерчески	 (1S,2S) -N-(4-(4,6-диметоксипириимидин-5-ил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-
	доступен в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипириимидин (промежуточное соединение 1.1).	триазол-3-ил)-1-изопропокси-1-(5-метилпириимидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ=13,52 (шир.s, 1H), 8,70-8,63 (m, 3H), 8,53 (шир.s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,70 (d, J=7,5 Гц, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,48 (шир.s, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 0,98 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,94 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,79 (d, J=6,2 Гц, 3H). Масс-спектр (пол.) m/z: 570,2 (M+H)⁺.

Пример 830.0. Получение (3R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамида или (3S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамида.

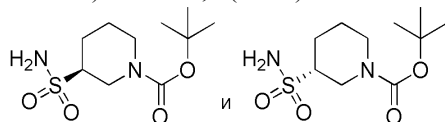


830.1

Гидрохлорид (S)-пиперидин-3-сульфонамида и гидрохлорид (R)-пиперидин-3-сульфонамида, пример 830.1.

Раствор 4-хлорпиридин-3-сульфонамида (5,0 г, 25,9 ммоль) в AcOH (150 мл) помещали в бутылку для аппарата Парра. Полученную смесь продували газообразным азотом в течение 5 мин. В полученный раствор добавляли суспензию оксида платины (IV) (5,9 г, 25,9 ммоль) в AcOH (30 мл). Затем перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (50 psi (345 кПа)) в течение 72 ч. Фильтровали реакционную смесь через подложку с фильтрующим агентом марки Celite®, промывая подложку с фильтрующим агентом марки Celite® MeOH (2×50 мл). Концентрировали объединенные фильтраты при пониженном давлении с получением соединения согласно примеру 830.1 (6,0 г) в виде маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 165,0 (M+H)⁺.



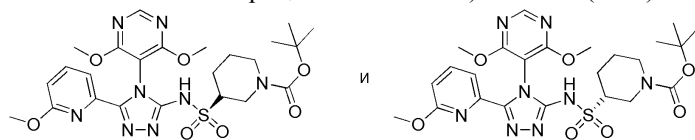
830.2

(S)-трет-Бутил-3-сульфамоилпиперидин-1-карбоксилат и (R)-трет-бутил-3-сульфамоилпиперидин-1-карбоксилат, пример 830.2.

В смесь соединения согласно примеру 830.1 (12,0 г, 59,8 ммоль) и ТЭА (41,6 мл, 298,9 ммоль) в ДХМ (215 мл) добавляли раствор Вос-ангидрида (15,7 мл, 71,8 ммоль) в ДХМ (70 мл) при КТ. Затем перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч при КТ и промывали водой (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (оксид кремния: 100 200 меш; элюирование: 0-30% EtOAc в ДХМ) с получением соединения согласно примеру 830.2 (4,6 г, 34% (за две стадии)) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 5,30 (s, 2H), 4,36 (d, J=11,8 Гц, 1H), 3,94 (d, J=13,3 Гц, 1H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,64-2,58 (s, 1H), 2,20 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,78 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,74-1,57 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

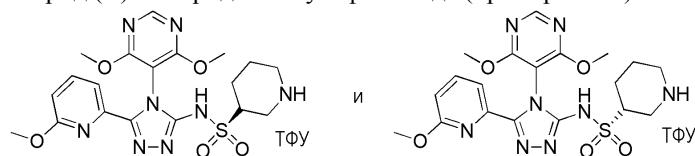
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы/отрицательные ионы) m/z : 263 (M-H)⁻.



830.3

(S)-трет-Бутил-3-(N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфамоил)пиперидин-1-карбоксилат и (R)-трет-бутил-3-(N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфамоил)пиперидин-1-карбоксилат, пример 830.3.

Титульное соединение синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании: метоксипиколиногидразид (пример 3.18), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1) и гидрохлорид (S)-пиперидин-3-сульфонамида и гидрохлорид (R)-пиперидин-3-сульфонамида (пример 830.2).

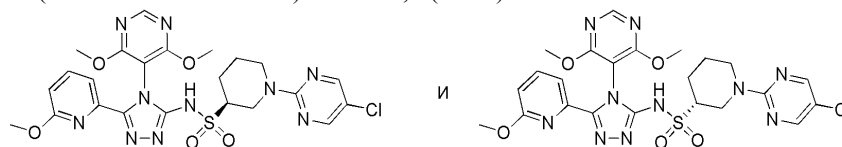


830.4

2,2,2-Трифторацетат (S)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-3-сульфонамида и 2,2,2-трифторацетат (R)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-3-сульфонамида, пример 830.4.

В 100 мл круглодонную колбу помещали соединение согласно примеру 830.3 (643 мг, 1,115 ммоль) и растворяли в ДХМ (10 мл). В полученный раствор добавляли ТФУ (1,27 г, 11,15 ммоль, 0,828 мл). Через 19 ч анализ ЖХМС указывал на полное израсходование исходного вещества с образованием полярного пика. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифторацетата (S)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-3-сульфонамида и 2,2,2-трифторацетата (R)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-3-сульфонамида (657 мг, выход 100%).

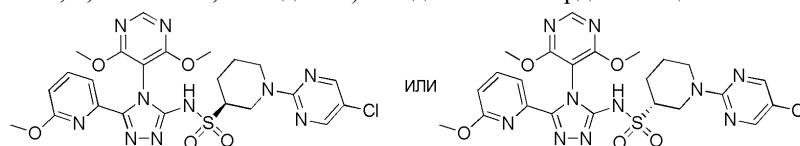
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 477,5 ($M+H$)⁺.



830.5

(3R)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид и (3S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид, пример 830.5.

В 40 мл пробирку с мембраной для стравливания давления помещали соединение согласно примеру 830.4 (300 мг, 0,508 ммоль) и растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (5080 мкл). В полученный раствор добавляли основание Хюнига (884 мкл, 5,08 ммоль), затем 2,5-дихлорпиримидин (378 мг, 2,54 ммоль). Закрывали пробирку и помещали в реакционный блок, предварительно нагретый до 80°C. Через 21 ч анализ ЖХМС указывал на полное израсходование исходного вещества. Содержимое пробирки переносили в делительную воронку и разбавляли смесь ДХМ и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Разделяли слои и промывали органический слой водой (×1) и соевым раствором (×1). Объединенные водные слои экстрагировали ДХМ, анализировали наличие продукта и затем отбрасывали. Органический слой сушили $MgSO_4$, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем флэш-хроматографии: 50 г Biotage SNAP Ultra -CV=85 мл, элюировали смесями EtOAc:EtOH 3:1 (об./об.) в гептане, % (2CV), 0-40% (15CV), 40% (2CV), с получением 1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(4-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-3-сульфонамида (149 мг, 0,253 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества.



830.0

(3R)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид или (3S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид, пример 830.0.

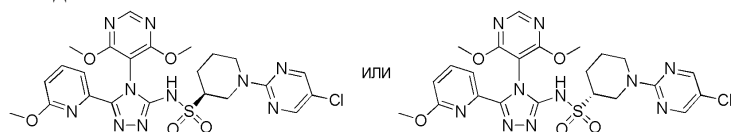
Проводили очистку рацемата соединения согласно примеру 830.5 путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии. Использовали следующие условия препаративной СФХ: колонка: Chiralpak AS-H (20×150 мм), подвижная фаза: 40:60 (А:В), А: жидкий CO_2 , В: iPrOH, расход: 60 мл/мин, 220 нм, давление на входе 149 бар (14,9 МПа), получали два пика с э.и. >99,5%: Элюируемый первым пик обозначали как соединение согласно примеру 830.0, (3R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид или (3S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид.

¹H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,65 (1H, s) 8,65 (1H, s) 8,41 (2H, s) 7,86 (1H, t, J=7,85 Гц) 7,67 (1H, d, J=7,27 Гц) 6,91 (1H, d, J=8,30 Гц) 4,93 (1H, шир. d, J=10,77 Гц) 4,53 (1H, шир. d, J=13,23 Гц) 3,90 (3H, s) 3,88 (3H, s) 3,17 (3H, s) 2,96 (1H, шир. d, J=11,03 Гц) 2,84-2,92 (1H, m) 2,73-2,80 (1H, m) 2,11 (1H, шир. d, J=12,59 Гц) 1,79 (1H, шир. d, J=13,10 Гц) 1,60 (1H, шир. dd, J=12,26, 3,57 Гц) 1,38-1,48 (1H, m).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 589,1 ($M+H$)⁺.

Обозначения пиков присваивали на основании аналитической СФХ: Chiralpak AS-H, 40% изопропанола, 1,30 мин.

Пример 831.0. Получение (3R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамида или (3S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамида.



831.0

(3R)-1-(5-Хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид или (3S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид, пример 831.0.

Пик, элюируемый вторым в условиях, описанных в примере 830.0, обозначали как соединение согласно примеру 831.0, (3R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид или (3S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид.

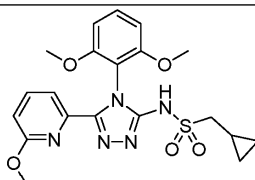
¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,65 (1H, s) 8,65 (1H, s) 8,41 (2H, s) 7,86 (1H, t, J=7,85 Гц) 7,67 (1H, d, J=7,40 Гц) 6,91 (1H, d, J=8,30 Гц) 4,93 (1H, шир. d, J=12,46 Гц) 4,53 (1H, шир. d, J=13,23 Гц) 3,89 (3H, s) 3,88 (3H, s) 3,17 (3H, s) 2,93-3,02 (1H, m) 2,84-2,92 (1H, m) 2,76 (1H, td, J=12,78, 2,47 Гц) 2,10 (1H, шир. d, J=12,20 Гц) 1,75-1,82 (1H, m) 1,60 (1H, шир. dd, J=12,26, 3,44 Гц) 1,43 (1H, dt, J=12,49, 3,62 Гц).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 589,1 (M+H)⁺.

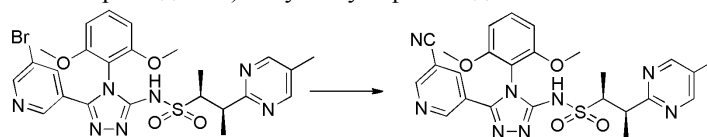
Обозначения пиков присваивали на основании аналитической СФХ: Chiralpak AS-H, 40% изопропанола: 2,61 мин.

Соединение, приведенное в табл. 54, синтезировали согласно способу, описанному в примере В, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 54

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
832.0	Циклопропил-метансульфонамид (коммерчески доступен в Enamine LLC, Monmouth Jct., NJ, USA), 2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-метокси-пиридин (пример 2.2).	 1-циклопропил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метансульфонамид. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,63 (t, J=8,05 Гц, 1H) 7,56 (шир. d, J=7,40 Гц, 1H) 7,26 (шир. t, J=8,37 Гц, 1H) 6,70 (шир. d, J=8,43 Гц, 2H) 6,54 (шир. d, J=8,04 Гц, 1H) 3,60 (m, 6H) 3,03 (s, 3H) 2,97-3,02 (m, 2H) 0,82-1,00 (m, 1H) 0,38 (шир. d, J=6,62 Гц, 2H) 0,17 (шир. d, J=4,54 Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 446,2 (M+H)⁺.

Пример 833.0 Получение (2S,3R)-N-(5-(5-циано-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамида.



733.0

833.0

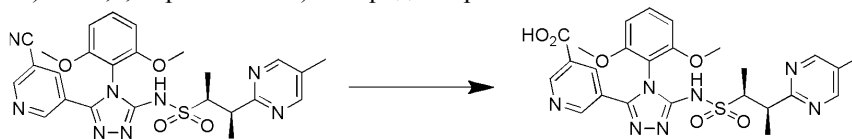
(2S,3R)-N-(5-(5-Циано-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, пример 833.0.

(2S,3R)-N-(5-(5-Бромпиридин-3-ил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 733.0) (0,51 г, 0,87 ммоль) суспендировали в N,N-диметилацетамиде (4 мл) и затем в пробирку добавляли метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,37 г, 0,43 ммоль, Strem Chemicals, Inc) и цианид цинка (0,102 г, 0,87 ммоль, Pfaltz & Bauer Inc). Смесь нагревали до 80°C. Через 20 ч охлаждали реакционную смесь до КТ и затем помещали в колонку с силикагелем (0-70% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением соединения согласно примеру 833.0 (0,316 г, 0,59 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,55 (шир.s, 1H) 8,87 (d, J=1,95 Гц, 1H) 8,82 (d, J=2,21 Гц, 1H) 8,55 (s, 2H) 8,01 (t, J=2,08 Гц, 1H) 7,44 (t, J=8,50 Гц, 1H) 6,64 (t, J=9,08 Гц, 2H) 3,92 (квинт., J=6,75 Гц, 1H) 3,77 (s, 3H) 3,75-3,77 (m, 1H) 3,74 (s, 3H) 2,31 (s, 3H) 1,38 (dd, J=10,57, 7,07 Гц, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 535,2 (M+H)⁺.

Пример 834.0 5-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(((1S,2R)-1-метил-2-(5-метил-2-пиримидинил)пропил)сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиридинкарбоновая кислота.



833.0

834.0

5-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(((1S,2R)-1-метил-2-(5-метил-2-пиримидинил)пропил)сульфонил)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-пиридинкарбоновая кислота, пример 834.0.

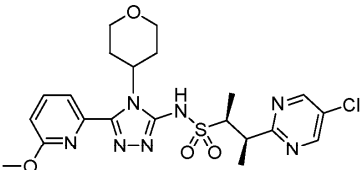
В пробирку добавляли (2S,3R)-N-(5-(5-цианопиридин-3-ил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 833.0 (0,190 г, 0,36 ммоль), и 1,0 М водный раствор NaOH (1,07 мл, 0,11 ммоль, Sigma Aldrich) в EtOH (1,4 мл). Реакционную смесь грели при 80°C в течение 20 ч. Затем реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ и подкисляли 1 М водным раствором лимонной кислоты до pH~5. Образовывался белый осадок. Отфильтровывали белый осадок и затем сушили с получением 5-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(((1S,2R)-1-метил-2-(5-метилпиримидин-2-ил)пропилсульфонамидо)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)никотиновой кислоты, пример 834.0 (0,17 г, 0,31 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

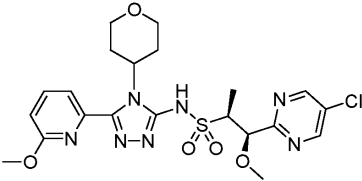
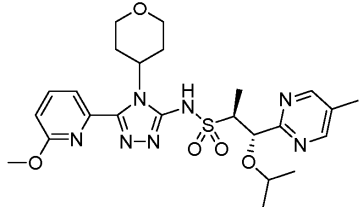
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 9,13 (d, J=1,95 Гц, 1H) 8,80 (d, J=2,21 Гц, 1H) 8,56 (s, 2H) 8,34 (t, J=2,01 Гц, 1H) 7,50 (t, J=8,56 Гц, 1H) 6,80 (dd, J=8,43, 5,32 Гц, 2H) 3,79 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 3,66-3,77 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) 1,33 (d, J=7,01 Гц, 3H) 1,29 (d, J=6,88 Гц, 3H).

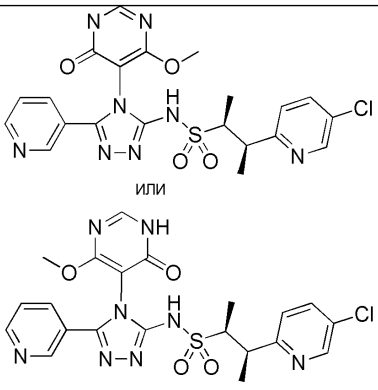
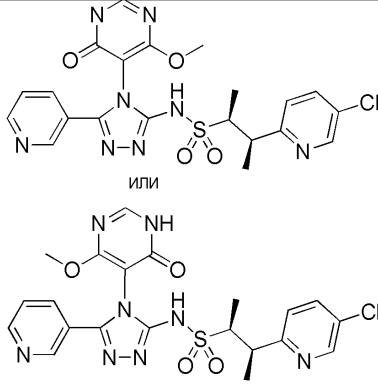
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 554,2 (M+H)⁺.

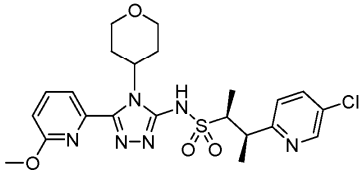
Соединения, приведенные в табл. 55, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

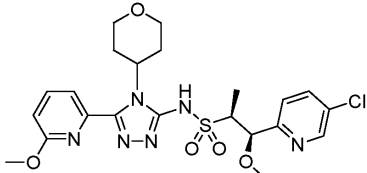
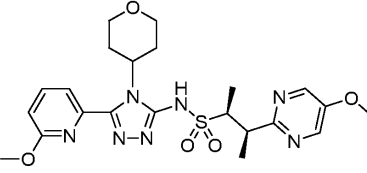
Таблица 55

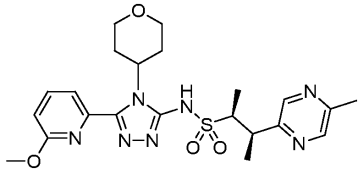
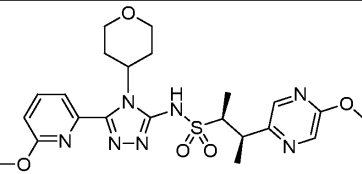
Пример	Реагенты	Структура, название и данные
835.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 696.1), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-изотиоцианатооксан (коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc.).	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,47 (d, $J=8,71$ Гц, 3H) 1,45 (d, $J=8,71$ Гц, 3H) 1,77 (ddd, $J=6,38, 4,30, 1,97$ Гц, 2H) 2,89 (qd, $J=12,51, 3,73$ Гц, 2H) 3,44 (t, $J=11,82$ Гц, 2H) 3,78-3,86 (m, 1H) 3,86-3,94 (m, 1H) 4,00 (s, 3H) 4,05 (d, $J=11,40$ Гц, 2H) 5,25 (tt, $J=12,18, 4,09$ Гц, 1H) 6,99 (dd, $J=8,40, 0,73$ Гц, 1H) 7,57 (dd, $J=7,36, 0,73$ Гц, 1H) 7,85 (dd, $J=8,29, 7,46$ Гц, 1H) 8,74 (s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 508,1 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

836.0	(1R,2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид (пример 711.1), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-изотиоцианатооксан (коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc.).	 (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,42 (d, $J=7,05$ Гц, 3H) 1,78-1,87 (m, 2H) 2,90-3,04 (m, 2H) 3,31 (s, 3H) 3,41-3,51 (m, 2H) 3,68 (qd, $J=7,05$, 3,73 Гц, 1H) 4,01 (s, 3H) 4,07 (dd, $J=11,71$, 4,66 Гц, 2H) 5,11 (d, $J=3,94$ Гц, 1H) 5,28 (tt, $J=12,18$, 4,30 Гц, 1H) 6,99 (dd, $J=8,50$, 0,62 Гц, 1H) 7,57 (dd, $J=7,36$, 0,73 Гц, 1H) 7,85 (dd, $J=8,40$, 7,36 Гц, 1H) 8,85 (s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 524,1 ($M+H$)$^+$.
837.0	(1S,2S)-1-изопропокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 738.5), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-изотиоцианатооксан (коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc.).	 (1S,2S)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ: ppm 0,87 (d, $J=6,22$ Гц, 3H) 1,11 (d, $J=6,01$ Гц, 3H) 1,30 (d, $J=7,05$ Гц, 3H) 1,81 (dd, $J=12,34$, 2,59 Гц, 2H) 2,37 (s, 3H) 2,89-3,06 (m, 2H) 3,41-3,53 (m, 3H) 3,75 (квint., $J=6,89$ Гц, 1H) 4,00 (s, 3H) 4,07 (d, $J=11,61$ Гц, 2H) 4,99 (d, $J=6,63$ Гц, 1H) 5,27 (tt, $J=12,10$, 4,17 Гц, 1H) 6,99 (d, $J=8,29$ Гц, 1H) 7,56 (d, $J=7,26$ Гц, 1H) 7,86 (t, $J=7,82$ Гц, 1H) 8,69

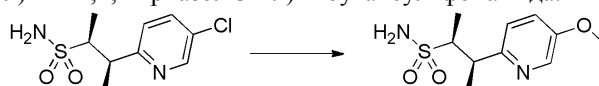
		(s, 2H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 532,3 (M+H) ⁺ .
838.0	(2S, 3R)-3-(5-хлорпиридин-2-ил) бутан-2-сульфонамид (пример 802.1), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1). Хиральное разделение согласно примеру 807.0. Титульное соединение представляло собой пик, элюируемый первым (более ранний пик по сравнению с другим атропизомером) на колонке AD. Условия СФХ: колонка Chiralpak AD-H, 30% MeOH/CO₂.	 (2S, 3R, P)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) бутан-2-сульфонамид или (2S, 3R, M)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) бутан-2-сульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: ppm 1,26 (d, J=6,63 Гц, 3H) 1,35 (d, J=6,84 Гц, 3H) 3,69-3,81 (m, 5H) 7,16 (d, J=8,50 Гц, 1H) 7,22-7,36 (m, 2H) 7,60 (dd, J=8,40, 2,38 Гц, 1H) 7,83 (d, J=7,88 Гц, 1H) 8,19 (s, 1H) 8,48 (d, J=2,07 Гц, 1H) 8,63 (d, J=3,94 Гц, 1H) 8,82 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 516,0 (M+H)⁺.
839.0	(2S, 3R)-3-(5-хлорпиридин-2-ил) бутан-2-сульфонамид (пример 802.1), никотиногидразид (Alfa Aesar), 5-изотиоцианато-4,6-диметоксипиримидин (пример 1.1). Хиральное разделение соединения	

	согласно примеру 807.0 . Элюируемый вторым пик (более поздний пик по сравнению с другим атропизомером) на Chiralpak AD-H, 30% MeOH.	(2S, 3R, P)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамид или (2S, 3R, M)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бутан-2-сульфонамид. ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,29 (d, J=6,84 Гц, 3H) 1,38 (d, J=6,84 Гц, 3H) 3,65-3,73 (m, 2H) 3,72 (s, 3H) 7,13 (d, J=8,29 Гц, 1H) 7,20-7,36 (m, 2H) 7,59 (dd, J=8,50, 2,49 Гц, 1H) 7,82 (d, J=7,47 Гц, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,47 (d, J=2,49 Гц, 1H) 8,63 (d, J=4,84 Гц, 1H) 8,83 (d, J=1,45 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 516,1 (M+H) ⁺ .
840.0	(2S, 3R)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 802.1), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-изотиоцианатооксан (коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc.).	 (2S, 3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,43 (d, J=6,84 Гц, 3H) 1,46 (d, J=7,05 Гц, 3H) 1,73 (d, J=10,78 Гц, 2H) 2,85-2,97 (m, 2H) 3,38 (t, J=11,92 Гц, 2H) 3,71-3,79 (m, 1H) 3,79-3,87 (m, 1H) 3,97 (s, 3H) 4,08 (d, J=11,20 Гц, 2H) 5,20 (t, J=12,13 Гц, 1H) 6,92 (d, J=8,29 Гц, 1H) 7,22-7,29 (m, 1H) 7,53 (d, J=7,26 Гц, 1H) 7,58-7,65 (m, 1H) 7,74 (t, J=7,77 Гц, 1H) 8,48-8,52 (m, 1H) 11,19 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 507,2 (M+H)⁺.

841.0	(1R, 2S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-сульфонамид (пример 711.1), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-изотиоцианатооксан (коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc.).	 (1R, 2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,32 (d, $J=6,84$ Гц, 3H) 1,77 (d, $J=9,33$ Гц, 2H) 2,91-3,10 (m, 2H) 3,36-3,44 (m, 5H) 3,59 (d, $J=6,84$ Гц, 1H) 3,98 (s, 3H) 4,06-4,13 (m, 2H) 5,15 (шир.s, 1H) 5,24 (tt, $J=12,13$, 4,25 Гц, 1H) 6,93 (d, $J=8,29$ Гц, 1H) 7,42 (d, $J=8,29$ Гц, 1H) 7,55 (d, $J=7,26$ Гц, 1H) 7,69-7,77 (m, 2H) 8,56 (шир.s, 1H) 11,21 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 523,2 ($M+H$)$^+$.
842.0	(2S, 3R)-3-(5-метоксипиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 672.1), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-изотиоцианатооксан (коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc.).	 (2S, 3R)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,45 (d, $J=1,66$ Гц, 3H) 1,46 (d, $J=1,66$ Гц, 3H) 1,69-1,76 (m, 2H) 2,87-2,99 (m, 2H) 3,34-3,41 (m, 2H) 3,83-3,93 (m, 5H) 3,96 (s, 3H) 4,06 (d, $J=11,61$ Гц, 2H) 5,19 (tt, $J=12,18$, 4,20 Гц, 1H) 6,91 (d, $J=8,29$ Гц, 1H) 7,53 (d, $J=7,26$ Гц, 1H) 7,73 (dd, $J=8,29$, 7,46 Гц, 1H) 8,36 (s, 2H) 11,40 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 504,2 ($M+H$)$^+$.

843.0	(2S,3R)-3-(5-метилпиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 799.1), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-изотиоцианатооксан (коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc.).	 (2S,3R)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,45 (d, J=7,05 Гц, 3H) 1,49 (d, J=7,05 Гц, 3H) 1,73 (dd, J=12,23, 2,70 Гц, 2H) 2,54 (s, 3H) 2,87-2,98 (m, 2H) 3,38 (t, J=11,71 Гц, 2H) 3,69 (q, J=7,01, 4,66 Гц, 1H) 3,83-3,89 (m, 1H) 3,96 (s, 3H) 4,08 (dd, J=11,51, 4,25 Гц, 2H) 5,17-5,25 (m, 1H) 6,92 (d, J=7,88 Гц, 1H) 7,53 (d, J=7,46 Гц, 1H) 7,73 (dd, J=8,29, 7,46 Гц, 1H) 8,39 (s, 1H) 8,45 (s, 1H) 11,22 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 488,2 (M+H)⁺.
844.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипиразин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 803.1), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-изотиоцианатооксан (коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc.).	 (2S,3R)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,44 (d, J=7,05 Гц, 3H) 1,49 (d, J=7,26 Гц, 3H) 1,66-1,80 (m, 2H) 2,87-2,98 (m, 2H) 3,39 (t, J=11,92 Гц, 2H) 3,63-3,70 (m, 1H) 3,80-3,88 (m, 1H) 3,93-3,97 (m, 3H) 3,98 (s, 3H) 4,09 (dd, J=11,61, 4,15 Гц, 2H) 5,16-5,25 (m, 1H) 6,93 (d, J=8,29 Гц, 1H) 7,53 (d, J=7,26 Гц, 1H) 7,75 (t, J=7,83 Гц, 1H) 8,04-8,08 (m, 1H) 8,18 (d, J=1,04 Гц, 1H) 11,03 (шир.s, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 504,2 (M+H)⁺.

Пример 845.0. Получение (2S,3R)-3-(5-метокси-2-пиридинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамида.



802.1

845.1

(2S,3R)-3-(5-Метоксипиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 845.1.

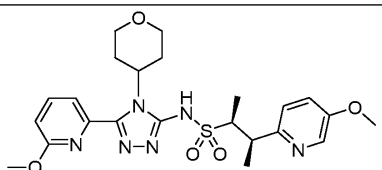
Суспензию (2S,3R)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (360 мг, 1,45 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила (t-BuBrettPhos, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) (17,54 мг, 0,036 ммоль) и метансульфоната [(2-ди-трет-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (tBuBrettPhos Pd G3, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) (30,9 мг, 0,036 ммоль) в толуоле (3,6 мл) продували газообразным аргонем в течение 2 мин, после чего добавляли метоксид натрия (0,5 М раствор в MeOH, 685 мкл, 4,34 ммоль) в токе аргона. Реакционную смесь пере-

мешивали при 40°C в течение 14 ч. Анализ ЖХМС указывал на отсутствие образования целевого продукта. Затем перемешивали реакционную смесь при 80°C еще 8 ч. Анализ ЖХМС указывал на образование целевого продукта. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ. Затем разбавляли реакционную смесь насыщенным NH₄Cl и экстрагировали ДХМ. Концентрировали органический экстракт в вакууме с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества. Полученное таким образом вещество помещали в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом от 0 до 100% смесями EtOAc в гептане, с получением титульного соединения (2S,3R)-3-(5-метоксипиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида (316 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества.

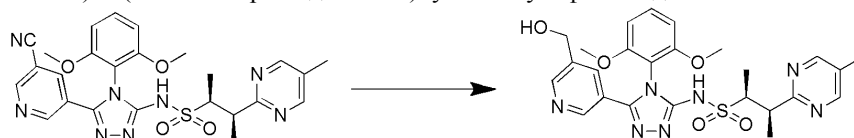
ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z: 245,3 (M+H)⁺.

Соединения, приведенные в табл. 56, синтезировали согласно способу, описанному в примере 741.0, с использованием известных исходных веществ, таких как указано в описании.

Таблица 56

Пример	Реагенты	Структура, название и данные
845.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид (пример 845.1), 6-метокси-пиколиногидразид (коммерчески доступен в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-изотиоцианатооксан (коммерчески доступен в Oakwood Products, Inc.).	 (2S,3R)-3-(5-метокси-2-пиридинил)-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H) 1,58 (s, 3H) 1,74-1,84 (m, 2H) 2,77-2,96 (m, 2H) 3,41 (t, J=11,40 Гц, 2H) 3,73-3,83 (m, 2H) 3,97 (s, 3H) 4,01 (s, 3H) 4,07-4,16 (m, 2H) 5,25 (tt, J=12,13, 4,15 Гц, 1H) 6,93 (d, J=8,38 Гц, 1H) 7,54 (d, J=7,05 Гц, 1H) 7,71-7,77 (m, 2H) 7,83 (d, J=9,18 Гц, 1H) 8,49 (d, J=2,70 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР (пол.) m/z: 503,2 (M+H)⁺.

Пример 846.0. Получение (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида.



833.0

846.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-Диметоксифенил)-5-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, пример 846.0.

Раствор (2S,3R)-N-(5-(5-цианопиридин-3-ил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метилпиридин-2-ил)бутан-2-сульфонамида, пример 833.0 (0,276 г, 0,516 ммоль), в безводном ТГФ (2,5 мл) обрабатывали, добавляя по каплям 1,0 М гидрид диизобутилалюминия (1,549 мл, 1,549 ммоль, Sigma Aldrich) в толуоле при 0°C в атмосфере N₂. Смесь становилась темно-оранжевой. После выдерживания в течение 1 ч при 0°C обрабатывали смесь несколькими каплями воды и несколькими каплями 1 М водного раствора лимонной кислоты и затем EtOAc (20 мл). Фильтровали эмульсию через подложку с фильтрующим агентом марки Celite®. Фильтрат сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Полученное таким образом вещество растворяли в MeOH (2,5 мл) и охлаждали на бане лед-вода. Затем добавляли боргидрид натрия (0,020 г, 0,516 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь обрабатывали несколькими каплями 1 М водного раствора лимонной кислоты и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Полученный таким образом продукт помещали в небольшой слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя с градиентом от 0 до 100% смесями (3:1 EtOAc:EtOH) в гептане, с получением (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-

метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамида, пример 846.0 (20 мг, 0,037 ммоль, выход 7,2%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,61 (шир.с, 1H) 8,60 (с, 1H) 8,49 (с, 2H) 8,39 (с, 1H) 8,06 (с, 1H) 7,39 (t, $J=8,50$ Гц, 1H) 6,60 (t, $J=9,02$ Гц, 2H) 4,73 (с, 2H) 3,84-3,93 (м, 1H) 3,76-3,80 (м, 1H) 3,74 (с, 3H) 3,71 (с, 3H) 2,83 (шир.с, 1H) 2,26 (с, 3H) 1,36 (d, $J=6,49$ Гц, 6H).

ЖХМС-ИЭР (положительные ионы) m/z : 540,2 ($M+H$) $^+$.

Соединения, приведенные в табл. 57, синтезировали согласно приведенному выше описанию. Как известно специалистам в данной области техники, корректные названия органических соединений могут быть получены с использованием различных форматов. Например, соединение согласно примеру 39.0 может быть обозначено как (1R,2S)-N-(4-(3,5-бис-(трифторметил)фенил)-5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид или (1R,2S)-N-(4-(3,5-бис-(трифторметил)фенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид. Обозначения М- и Р-, используемые при наличии атропизомерии, не включены в следующую таблицу. В табл. 57 приведены альтернативные названия предложенных соединений, при этом некоторые названия могут быть такими же, что указаны ранее в разделе примеров синтеза. Кроме того, если соединение представляет собой соль, то приведено название нейтрального соединения.

Таблица 57

Пример	Альтернативные названия
4.02	N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метансульфонамид
27.0 и 549.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
28.0 и 543.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
29.0	N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид
30.0	N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид
31.0	(2R)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид, (2S)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(4-(2-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид
32.0	(2R)-N-(4-(3,5-диметил-4-изоксазол)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2S)-N-(4-(3,5-диметил-4-изоксазолил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
33.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
34.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-пиридинил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
35.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
36.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-бис([$^2\text{H}_3$])метилокси)фенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид
37.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-бис([$^2\text{H}_3$])метилокси)фенил)-5-(6-([$^2\text{H}_3$])метокси)-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид
38.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-([$^2\text{H}_3$])метокси)-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид

39.0	(1R, 2S) -N- (4- (3, 5-бис (трифторметил) фенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
40.0	(1R, 2S) -1-метокси-N- (4- (2-метокси-5-метилфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
41.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-бис (дифторметокси) фенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
42.0	(1R, 2S) -1-метокси-N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (4-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
43.0	(1R, 2S) -N- (4- (2-этокси-6-метоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
44.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
45.0	(1R, 2S) -N- (4- (4-хлорфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
46.0	(1R, 2S) -1-метокси-N- (4- (4-метоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
47.0	(1R, 2S) -N- (4- (3-фторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
48.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-этокси-1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
49.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метокси-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
50.0	(1R, 2S) -1-этокси-1- (5-фтор-2-пиримидинил) -N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4-фенил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-пропансульфонамид
51.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-этокси-1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
52.0	(1R, 2S) -1-метокси-N- (4- (2-метоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
53.0	(1R, 2S) -1-метокси-N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (2-нафталинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид

54.0	метил-3- (3- (((1S, 2R) -2-метокси-1-метил-2- (5-метил-2-пиридинил) этил) -сульфонил) амино) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-4-ил) бензоат
55.0	(1R, 2S) -N- (4- (3-хлор-2-метилфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
56.0	(1R, 2S) -N- (4- (3-цианофенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
57.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метокси-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
58.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метокси-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
59.0	(1R, 2S) -1-метокси-1- (5-метокси-2-пиридинил) -N- (5- (5-метил-3-пиридинил) -4-фенил-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-пропансульфонамид
60.0	(1R, 2S) -N- (4- (3-бромфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
61.0	(1R, 2S) -1-метокси-N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (2-метилфенил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-метил-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
62.0	(1R, 2S) -1-метокси-N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (3-метилфенил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-метил-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
63.0	(1R, 2S) -N- (4- (4-фтор-3- (трифторметил) фенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
64.0	(1R, 2S) -1-метокси-N- (4- (3-метоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-метил-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
65.0	(1R, 2S) -N- (4- (4-фторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
66.0	(1R, 2S) -N- (4- (3-хлорфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
67.0	(1R, 2S) -N- (4- (2-хлор-4-фторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид
68.0	(1R, 2S) -N- (4- (3, 5-дихлорфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиридинил) -2-пропансульфонамид

69.0	(1R, 2S) -N- (4- (2-хлорфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
70.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 3-диметилфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
71.0	(1R, 2S) -N- (4- (3, 4-дифторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
72.0	(1R, 2S) -N- (4- (3-ацетилфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
73.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-дихлорфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
74.0	(1R, 2S) -1-метокси-N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (2- (трифторметил) -фенил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
75.0	(1R, 2S) -1-метокси-N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (3- (трифторметил) -фенил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
76.0	(1R, 2S) -N- (4- (2-фторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
77.0	(1R, 2S) -N- (4- (4- (диметиламино) фенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
78.0	(2S, 3R) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4-фенил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
79.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-этокси-1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
80.0 и 242.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
81.0 и 244.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
82.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид

83.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-оксо-1-(1-пирролидинил)-2-пропансульфонамид, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-оксо-1-(1-пирролидинил)-2-пропансульфонамид
84.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
85.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
86.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
87.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
88.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
89.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
90.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
91.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
92.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
93.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
94.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
95.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
96.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

97.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
98.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
99.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
100.0	N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пропансульфонамид
101.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
102.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(4-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
103.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
104.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-метил-4-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
105.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
106.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
107.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
108.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
109.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

110.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
111.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
112.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
113.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
114.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метокси-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
115.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
116.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

[illegible]

125.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид
126.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид
127.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
128.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
129.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
130.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид
131.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

164.0	(2R, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-этил-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид, (2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-этил-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
165.0	6- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (((1R, 2S) -2- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метилпропил) сульфониламино) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -N-метил-2-пиридинкарбоксамид, 6- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (((1S, 2R) -2- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метилпропил) сульфониламино) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -N-метил-2-пиридинкарбоксамид
166.0	6- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (((1R, 2S) -2- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метилпропил) сульфониламино) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -N-метил-2-пиридинкарбоксамид, 6- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (((1S, 2R) -2- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метилпропил) сульфониламино) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -N-метил-2-пиридинкарбоксамид
167.0	6- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (((1R, 2S) -2- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метилпропил) сульфониламино) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -N-метил-2-пиридинкарбоксамид, 6- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (((1S, 2R) -2- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метилпропил) сульфониламино) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -N-метил-2-пиридинкарбоксамид
168.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-оксо-1, 6-дигидро-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
169.0	(2S) -N- (5- (6- (дифторметокси) -2-пиридинил) -4- (2, 6-диметоксифенил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид, (2R) -N- (5- (6- (дифторметокси) -2-пиридинил) -4- (2, 6-диметоксифенил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
170.0	(2S) -N- (5- (6- (дифторметокси) -2-пиридинил) -4- (2, 6-диметоксифенил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид, (2R) -N- (5- (6- (дифторметокси) -2-пиридинил) -4- (2, 6-диметоксифенил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
171.0	(2S) -N- (5- (6- (дифторметокси) -2-пиридинил) -4- (2, 6-диметоксифенил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид, (2R) -N- (5- (6- (дифторметокси) -2-пиридинил) -4- (2, 6-диметоксифенил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид

172.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
173.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
174.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
175.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
176.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
177.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
178.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
179.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-4-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
180.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-этокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
181.0	N-(5-(5-хлор-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(2-циано-4-фторфенил)этансульфонамид
182.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
183.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
184.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид

185.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6- (2, 2, 2-трифторэтокси) -2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
186.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6- (2-гидроксиэтокси) -2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
187.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6- (2, 2, 2-трифторэтокси) -2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
188.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6- (2-гидроксиэтокси) -2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
189.0	(1R, 2S) -1- (6-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S, 2R) -1- (6-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид
190.0	(1R, 2S) -1- (6-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S, 2R) -1- (6-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид
191.0	(1R, 2S) -1- (6-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S, 2R) -1- (6-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид
192.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6- (2-гидрокси-2-метилпропокси) -2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
193.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6- (2-гидрокси-2-метилпропокси) -2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
194.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6- (3, 3, 3-трифтор-2-гидрокси-2- (трифторметил) пропокси) -2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
195.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6- (метиламино) -2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
196.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6- (2-метоксиэтокси) -2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
197.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6- (диметиламино) -2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид

198.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
199.0	(2R, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
200.0	2- (2-циано-4-фторфенил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) этансульфонамид
201.0	N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2- ((6S) -3, 6-диметил-2-оксотетрагидро-1 (2Н) -пиримидинил) этансульфонамид
202.0	(2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид, (2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
203.0 и 544.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
204.0	2- (2-циано-4-фторфенил) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) этансульфонамид
205.0	(2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид, (2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
205.1	(2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид, (2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
206.0	(2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид, (2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
207.0	(2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид, (2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

238.0	(2R, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метилпиридин-3-ил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метилпиримидин-2-ил) бутан-2-сульфонамид
239.0	(1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
240.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
241.0	(1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
242.0 и 80.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
243.0	(1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
244.0 и 81.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
245.0	(1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метил-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
246.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метил-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
247.0	(1R, 2S) -1- (4-цианофенил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S, 2R) -1- (4-цианофенил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид
248.0	(1R, 2S) -1- (4-цианофенил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S, 2R) -1- (4-цианофенил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид
249.0	(1R, 2S) -1- (4-цианофенил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S, 2R) -1- (4-цианофенил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-2-пропансульфонамид
250.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид

251.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
252.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
253.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
254.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
256.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил-2-пропансульфонамид
257.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-имидазо[1,2-a]пиридин-2-илэтансульфонамид, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-имидазо[1,2-a]пиридин-2-илэтансульфонамид
258.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-пропансульфонамид
259.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-пропансульфонамид
260.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид
263.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид

[illegible]

[illegible]

[illegible]

283.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид,
284.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид,
285.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид,
286.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид,

287.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид
288.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид
289.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид
290.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(4-фтор-2-(метилсульфонил)фенил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

365.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
366.0	(2S)-2-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, (2R)-2-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид
367.0	(2S)-2-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, (2R)-2-(2,4-дифторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид
368.0	2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид
369.0	2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид
370.0	2-(4-хлорфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид
371.0 и 541.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
372.0	(1R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид, (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид
373.0	4-(3-хлор-2,6-диметоксифенил)-N-(2-(4-хлорфенил)этил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-сульфонамид
374.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метил-3-фенилпропанамид, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метил-3-фенилпропанамид

[illegible]

378.0	(1R,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
379.0	(1R,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-1-амино-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
381.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-3-оксетанил)этансульфонамид, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-метил-3-оксетанил)этансульфонамид
382.0	(2R)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, (2S)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид
383.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

416.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(2-гидроксиэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
417.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этенил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этенил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
418.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
419.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
420.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-этил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
421.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

447.0	(1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -2-пропансульфонамид, (1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -2-пропансульфонамид
448.0	(1S, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -2-пропансульфонамид, (1R, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -2-пропансульфонамид
449.0	(2S, 3R) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид, (2R, 3S) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
450.0	(2S, 3R) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
451.0	(2S, 3R) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (1-метил-1H-индол-3-ил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид, (2R, 3S) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (1-метил-1H-индол-3-ил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
452.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метил-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид, (2R, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метил-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
453.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метил-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
454.0	(2S, 3R) -N- (5- (6-хлор-2-пиридинил) -4- (2, 6-диметоксифенил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
455.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-фенил-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
456.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (1-оксидо-6-фенил-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид

457.0	(2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид
458.0	(2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид
459.0	(2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид, (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфонил)фенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид
460.0	N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(6R)-3,6-диметил-2-оксотетрагидро-1(2H)-пиримидинил)-этансульфонамид
461.0	2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-оксо-1,6-дигидро-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-этансульфонамид
462.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид
463.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид
464.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

516.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксид- пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метоксид-1- (3- метоксид-5-метил-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид, (1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксид- пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метоксид-1- (3- метоксид-5-метил-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид
517.0	(1R, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксид- пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метоксид-1- (3- метоксид-5-метил-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид, (1S, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксид- пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метоксид-1- (3- метоксид-5-метил-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид
518.0	(1R, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксид- пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метоксид-1- (3- метоксид-5-метил-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид, (1S, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксид- пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метоксид-1- (3- метоксид-5-метил-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид
519.0	(2R) -2- (5-хлор-1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6- диметоксифенил) -5- (6-метоксид-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4- триазол-3-ил) -2-гидроксиэтансульфонамид, (2S) -2- (5-хлор- 1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксид- 2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2- гидроксиэтансульфонамид
520.0	(2R) -2- (5-хлор-1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6- диметоксифенил) -5- (6-метоксид-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4- триазол-3-ил) -2-гидроксиэтансульфонамид, (2S) -2- (5-хлор- 1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксид- 2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2- гидроксиэтансульфонамид
521.0	(2R) -2- (5-хлор-1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6- диметоксифенил) -5- (6-метоксид-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4- триазол-3-ил) -2-гидроксиэтансульфонамид, (2S) -2- (5-хлор- 1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксид- 2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2- гидроксиэтансульфонамид
522.0	(2R) -2- (5-хлор-1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6- диметоксифенил) -5- (6-метоксид-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4- триазол-3-ил) -2-метоксиэтансульфонамид, (2S) -2- (5-хлор- 1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксид- 2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2- метоксиэтансульфонамид

523.0	(2R)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид, (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид
524.0	(2R)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид, (2S)-2-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтансульфонамид
525.0	(2S,3R)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
526.0	(2S,3R)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигидро-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид
527.0	(2S,3R)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигидро-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид
528.0	(2S,3R)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигидро-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид
529.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
530.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
531.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
532.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид

533.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
534.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
535.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(1-пропин-1-ил)-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
536.0	(2S,3S)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фтор-2-бутансульфонамид, (2R,3R)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фтор-2-бутансульфонамид, (2R,3S)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фтор-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фтор-2-бутансульфонамид
537.0	(2S,3S)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фтор-2-бутансульфонамид, (2R,3R)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фтор-2-бутансульфонамид, (2R,3S)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фтор-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-3-(5-циано-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-фтор-2-бутансульфонамид

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

583.0	(1S, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксиди- пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (5-метил- 2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид, (1R, 2S) -N- (4- (2, 6- диметоксифенил) -5- (6-метоксиди-пиридинил) -4Н-1, 2, 4- триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2- пропансульфонамид, (1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксиди-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- гидрокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид, (1R, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксиди- пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (5-метил- 2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
584.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридирил) -4Н- 1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиримидинил) -2- бутансульфонамид, (2R, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридирил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2- пиримидинил) -2-бутансульфонамид
585.0	(2R, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридирил) -4Н- 1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиримидинил) -2- бутансульфонамид
586.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридирил) -4Н- 1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиримидинил) -2- бутансульфонамид
587.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксиди- пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-этокси-1- (5-метил-2- пиазинил) -2-пропансульфонамид, (1S, 2S) -N- (4- (2, 6- диметоксифенил) -5- (6-метоксиди-пиридинил) -4Н-1, 2, 4- триазол-3-ил) -1-этокси-1- (5-метил-2-пиазинил) -2- пропансульфонамид, (1R, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксиди-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-этокси- 1- (5-метил-2-пиазинил) -2-пропансульфонамид, (1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксиди-пиридинил) -4Н- 1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-этокси-1- (5-метил-2-пиазинил) -2- пропансульфонамид
588.0	(1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксиди- пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-этокси-1- (5-метил-2- пиазинил) -2-пропансульфонамид, (1R, 2S) -N- (4- (2, 6- диметоксифенил) -5- (6-метоксиди-пиридинил) -4Н-1, 2, 4- триазол-3-ил) -1-этокси-1- (5-метил-2-пиазинил) -2- пропансульфонамид
589.0	(1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метоксиди- пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-этокси-1- (5-метил-2- пиазинил) -2-пропансульфонамид, (1R, 2S) -N- (4- (2, 6- диметоксифенил) -5- (6-метоксиди-пиридинил) -4Н-1, 2, 4- триазол-3-ил) -1-этокси-1- (5-метил-2-пиазинил) -2- пропансульфонамид

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

612.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид
613.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид
614.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид
615.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид
616.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
618.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
619.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
620.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
621.0	2-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этансульфонамид
622.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид

623.0	(1R,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
624.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
625.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
626.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
627.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
628.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
629.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

630.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-пропансульфонамид
631.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метил-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид, (2S,3R,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-илиден)-3-(5-метилпиримидин-2-ил)бутан-2-сульфонамид
632.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)-2-пропансульфонамид
633.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)-2-пропансульфонамид
634.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-пропансульфонамид
635.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-пропансульфонамид
636.0	(1R,2S)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
637.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид

638.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(2-метоксиэтокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
639.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-((2R)-1,4-диоксан-2-ил)-5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-((2S)-1,4-диоксан-2-ил)-5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
640.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-((2R)-1,4-диоксан-2-ил)-5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-((2S)-1,4-диоксан-2-ил)-5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
641.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-(метиламино)-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
642.0	(1R,2S)-1-(5-бром-6-метил-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-1-(5-бром-6-метил-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-2-пропансульфонамид
643.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-метил-2-пиримидинил)тетрагидро-2H-пиран-3-сульфонамид

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

668.0	(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
669.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-бис(дифторметокси)фенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
670.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-бис(дифторметокси)фенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
671.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
672.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
673.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
674.0	(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
675.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
676.0	N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(5-фтор-2-пиримидинил)этансульфонамид
677.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
678.0	(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
679.0	(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
680.0	(2R,3S)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид

681.0	(2R, 3S) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид, (2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
682.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
683.0	(2R, 3S) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид, (2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
684.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
685.0	(2R, 3S) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид, (2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
686.0	(2R, 3S) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид, (2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
687.0	(1R, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метокси-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
688.0	(2S, 3R) -N- (4- (2-фтор-6-метоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
689.0	(1R, 2S) -N- (4- (2-фтор-6-метоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
690.0	(1R, 2S) -N- (4- (2- (диформетокси) -6-метоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
691.0	(1R, 2S) -N- (4- (2- (диформетокси) -6-метоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
692.0	(1R, 2S) -N- (4- (2-фтор-6-метоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид

693.0	(1R, 2S) -N- (4- (2-фтор-6-метоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
694.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид, (2R, 3S) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
695.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (2-метоксиэтокси) -1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
696.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
697.0	(2S, 3R) -3- (5-циано-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
698.0	(1R, 2R) -1- (5-хлор-1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S, 2S) -1- (5-хлор-1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
699.0	(1R, 2R) -1- (5-хлор-1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S, 2S) -1- (5-хлор-1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
700.0	(1R, 2R) -1- (5-хлор-1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S, 2S) -1- (5-хлор-1, 3-тиазол-2-ил) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-2-пропансульфонамид
701.0	(2R, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид, (2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
702.0	(2R, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид, (2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид

703.0	(1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид, (1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид
704.0	(2R, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид, (2R, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид, (2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид, (2S, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
705.0	(2R, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид, (2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
706.0	(1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид, (1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид
707.0	(1S, 2R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид, (1R, 2S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-гидрокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид
708.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид, (2R, 3S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
709.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
710.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид

711.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
712.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
713.0	(2R,3S)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид, (2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид
714.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
715.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
716.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метокси-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид
717.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид
718.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-бутансульфонамид
719.0	(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид

[illegible]

[illegible]

727.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
728.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид
729.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-гидрокси-2-(5-метил-2-пиримидинил)этансульфонамид
730.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид

731.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
732.0	(2S,3R)-N-(4-(3,5-дибром-2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
733.0	(2S,3R)-N-(5-(5-бром-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
734.0	(2S,3R)-N-(5-(5-циклопропил-3-пиридинил)-4-(2,6-диметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
735.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил-2-пропансульфонамид
736.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил-2-пропансульфонамид, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил-2-пропансульфонамид
737.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
738.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
739.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (название таутомера)

740.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид (название таутомера)
741.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
742.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метокси-2-пиразинил)-1-(1-метилэтоксид)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метокси-2-пиразинил)-1-(1-метилэтоксид)-2-пропансульфонамид
743.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метокси-2-пиразинил)-1-(1-метилэтоксид)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-метокси-2-пиразинил)-1-(1-метилэтоксид)-2-пропансульфонамид
744.0	(1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-2-пропансульфонамид
745.0	(1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-2-пропансульфонамид
746.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид
747.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтоксид)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид

748.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
749.0	(1R,2S)-1-(5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид
750.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метокси-1-азетидинил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метокси-1-азетидинил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
751.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метокси-1-азетидинил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(3-метокси-1-азетидинил)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
752.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-(3-пиридинил)-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
753.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
754.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
755.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(метиламино)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

[illegible]

763.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-бис(дифторметокси)фенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
764.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4-гексин-2-сульфонамид, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-гидрокси-4-гексин-2-сульфонамид
765.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид
766.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид
767.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид
768.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид
769.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид
770.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(6-метил-3-пиридазинил)-2-пропансульфонамид
771.0	(1R,2S)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид

772.0	(1R,2S)-N-(4-(2,4-диметокси-3-пиридинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
773.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид
774.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид
775.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
776.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметоксифенил-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
777.0	(1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
778.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
779.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид
780.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид
781.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид
782.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-пропансульфонамид
783.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
784.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид

785.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
786.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
787.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
788.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6-метил-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
789.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
790.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6-метил-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
791.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6- (метиламино) -2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
792.0	(1S, 2R) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
793.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
794.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
795.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
796.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
797.0	(2S, 3R) -N- (4- (2-метоксифенил) -5- (5-метил-3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
798.0	(2S, 3R) -N- (4- (6-бром-3-метокси-2-пиридинил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-фтор-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
799.0	(2S, 3R) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (6-метокси-2-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид

800.0	(3R, 5S) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, (3S, 5R) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид
801.0	(3R, 5S) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, (3S, 5R) -N- (4- (2, 6-дифторфенил) -5- (6-метокси-2-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид
802.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиридирил) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
803.0	(2S, 3R) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
804.0	(1R, 2S) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид, (1S, 2R) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид
805.0	(3R, 5S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, (3S, 5R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид
806.0	(2S, 3R) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
807.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиридирил) -N- (4- (4-метокси-6-оксо-1, 6-дигидро-5-пиримидинил) -5- (3-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
808.0	(3R, 5S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, (3S, 5R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридирил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид

809.0	(3R, 5S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид, (3S, 5R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-гидрокси-3-пиперидинсульфонамид
810.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (4-гидрокси-6-оксо-1, 6-дигидро-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
811.0	(1R, 2S) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид, (1S, 2R) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1-метокси-1- (5-метокси-2-пиразинил) -2-пропансульфонамид
812.0	(3S, 5S) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-метокси-3-пиперидинсульфонамид, (3R, 5R) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-метокси-3-пиперидинсульфонамид
813.0	(3S, 5R) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-метокси-3-пиперидинсульфонамид, (3R, 5S) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-метокси-3-пиперидинсульфонамид
814.0	(3R, 5S) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-метокси-3-пиперидинсульфонамид, (3R, 5S) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-метокси-3-пиперидинсульфонамид
815.0	(3S, 5S) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-метокси-3-пиперидинсульфонамид, (3R, 5R) -N- (4- (4, 6-диметокси-5-пиримидинил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-метокси-3-пиперидинсульфонамид
816.0	(3S, 5S) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-метокси-3-пиперидинсульфонамид, (3R, 5R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (3-пиридинил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (5-фтор-2-пиримидинил) -5-метокси-3-пиперидинсульфонамид

[illegible]

824.0	(1S, 2S)-N-(4-(2, 6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, (1R, 2R)-N-(4-(2, 6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид
825.0	(1S, 2S)-N-(4-(2, 6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид, (1R, 2R)-N-(4-(2, 6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид
826.0	(2S, 3R)-N-(4-(2, 6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид, (2R, 3S)-N-(4-(2, 6-дифторфенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид
827.0	(1R, 2R)-N-(4-(2, 6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-имидазо[1, 2-a]пиридин-2-ил-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамид, (1S, 2S)-N-(4-(2, 6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-имидазо[1, 2-a]пиридин-2-ил-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамид
828.0	(1R, 2R)-N-(4-(2, 6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-имидазо[1, 2-a]пиридин-2-ил-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамид, (1S, 2S)-N-(4-(2, 6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-имидазо[1, 2-a]пиридин-2-ил-1-(1-метилэтокси)-2-пропансульфонамид
829.0	(1S, 2S)-N-(4-(4, 6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-1-(1-метилэтокси)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид
830.0	(3R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4, 6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид, (3S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4, 6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид
831.0	(3R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4, 6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид, (3S)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(4, 6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)-3-пиперидинсульфонамид
832.0	1-циклопропил-N-(4-(2, 6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил)метансульфонамид

833.0	(2S, 3R) -N- (5- (5-циано-3-пиридинил) -4- (2, 6-диметоксифенил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
834.0	5- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (((1S, 2R) -1-метил-2- (5-метил-2-пиримидинил) пропил) сульфонила) амина) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3-пиридинкарбоновая кислота
835.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиримидинил) -N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
836.0	(1R, 2S) -1- (5-хлор-2-пиримидинил) -1-метокси-N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-пропансульфонамид
837.0	(1S, 2S) -N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -1- (1-метилэтокси) -1- (5-метил-2-пиримидинил) -2-пропансульфонамид
838.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (4-метокси-2-оксо-1, 2-дигидро-3-пиридинил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
839.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиридинил) -N- (4- (4-метокси-2-оксо-1, 2-дигидро-3-пиридинил) -5- (3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
840.0	(2S, 3R) -3- (5-хлор-2-пиридинил) -N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
841.0	(1R, 2S) -1- (5-хлор-2-пиридинил) -1-метокси-N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-пропансульфонамид
842.0	(2S, 3R) -N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метокси-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид
843.0	(2S, 3R) -N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиразинил) -2-бутансульфонамид
844.0	(2S, 3R) -3- (5-метокси-2-пиразинил) -N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
845.0	(2S, 3R) -3- (5-метокси-2-пиридинил) -N- (5- (6-метокси-2-пиридинил) -4- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-бутансульфонамид
846.0	(2S, 3R) -N- (4- (2, 6-диметоксифенил) -5- (5- (гидроксиметил) -3-пиридинил) -4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3- (5-метил-2-пиримидинил) -2-бутансульфонамид

Биологическая активность

Связывание [³⁵S] GTPγS.

Человеческий рецептор APJ клонировали путем полимеразной цепной реакции и ген, кодирующий рецептор, субклонировали в вектор экспрессии pFLAG-CMV™-3 (Sigma, Saint Louis, MO USA) в организации Amgen. Исследование связывания GTPγS проводили на мембранах, полученных из клеток CHO, устойчиво экспрессирующих человеческий рецептор APJ. Сначала определяли оптимальные экспериментальные условия, связанные с концентрацией ГДФ, MgCl₂ и NaCl в буфере для исследования. Исследование проводили в буфере для исследования [20 mM HEPES, pH 7,5, 5 mM MgCl₂ и 0,1% (мас./об.) БСА с 200 mM NaCl, 3 мкМ ГДФ] с использованием мембран, экспрессирующих человеческий рецептор APJ, в каждой лунке, совместно с зернами WGA PS. Реакцию запускали путем добавления 0,2 нМ [³⁵S]GTPγS (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Waltham USA) в присутствии различных лигандов или без них и инкубировали при КТ в течение 90 мин. Неспецифическое связывание, которое определяли в присутствии 100 мкМ GTPγS, всегда составляло менее 0,2% от общего связывания. Все результаты, которые приведены как среднее значение нескольких независимых экспериментов, анализировали способами нелинейной регрессии с использованием коммерчески доступной программы Prism (GraphPad, San Diego, CA) для получения значений EC₅₀, указанных в таблице 58.

Подтверждение не зависящего от нагрузки инотропного действия агонистов APJ в исследовании ex vivo (удаленные сердца крыс после перфузии).

Не использовавшихся ранее в исследованиях крыс линии Sprague Dawley® SD (Harlan laboratories (Livermore, CA USA)) анестезировали и вырезали сердца, после чего проводили канюлирование в аппа-

рате Лангендорфа (Harvard apparatus, Holliston, MA USA) через аорту. Проводили ретроградную перфузию сердца модифицированным оксигенированным буфером Кребса-Хензеля (Skrzypiec-Spring M et al., (2007), J. Pharmacol Toxicol Methods, 55:113-126). Давление раствора приводит к закрытию клапана аорты, и затем перфузат нагнетается в устье аорты и коронарные сосуды. Это позволяет сердцу биться еще несколько часов. В левый желудочек (LV) вводили баллон для измерения dp/dt_{max} (производная давления в левом желудочке), которая является показателем сократительной способности сердца. Проводили непрерывную перфузию агониста APJ в сердца зависящим от дозы образом для исследования сократительной способности сердца. Было показано, что введение агониста APJ усиливало инотропные и лужитропные эффекты зависящим от дозы образом (фиг. 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A и 6B и табл. 59).

На фиг. 1A показано действие соединения согласно примеру 371 в отношении не зависящей от нагрузки сократительной способности удаленных сердец крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 371 в различных концентрациях и измеряли не зависящую от нагрузки сократительную способность по показателю LV dp/dt_{max} , результаты выражены как изменение в процентах по сравнению с носителем.

На фиг. 1B показано действие соединения согласно примеру 371 на релаксацию левого желудочка в удаленных сердцах крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 371 в различных концентрациях и измеряли не зависящий от нагрузки лужитропный эффект (релаксацию) по показателю LV dp/dt_{min} , где результаты выражены как изменение в процентах по сравнению с носителем. В случае соединения согласно примеру 371 данные представлены как среднее $\pm$ СОС (n=8) и (n=4-6) в случае носителя.

На фиг. 2A показано действие соединения согласно примеру 109 на не зависящую от нагрузки сократительную способность удаленных сердец крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 109 в различных концентрациях и измеряли не зависящую от нагрузки сократительную способность по показателю LV dp/dt_{max} , результаты выражены как изменение в процентах по сравнению с носителем.

На фиг. 2B показано действие соединения согласно примеру 109 на релаксацию левого желудочка в удаленных сердцах крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 109 в различных концентрациях и измеряли не зависящий от нагрузки лужитропный эффект (релаксацию) по показателю LV dp/dt_{min} , где результаты выражены как изменение в процентах по сравнению с носителем. В случае соединения согласно примеру 109 данные представлены как среднее $\pm$ СОС (n=8), и (n=2) в случае носителя.

На фиг. 3A показано действие соединения согласно примеру 586 на не зависящую от нагрузки сократительную способность удаленных сердец крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 586 в различных концентрациях и измеряли не зависящую от нагрузки сократительную способность по показателю LV dp/dt_{max} , результаты выражены как изменение в процентах по сравнению с носителем.

На фиг. 3B показано действие соединения согласно примеру 586 на релаксацию левого желудочка в удаленных сердцах крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 586 в различных концентрациях и измеряли не зависящий от нагрузки лужитропный эффект (релаксацию) по показателю LV dp/dt_{min} , где результаты выражены как изменение в процентах по сравнению с носителем. В случае соединения согласно примеру 586 данные представлены как среднее $\pm$ СОС (n=8) и (n=5) в случае носителя.

На фиг. 4A показано действие соединения согласно примеру 263 на не зависящую от нагрузки сократительную способность удаленных сердец крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 263 в различных концентрациях и измеряли не зависящую от нагрузки сократительную способность по показателю LV dp/dt_{max} , результаты выражены как изменение в процентах.

На фиг. 4B показано действие соединения согласно примеру 263 на релаксацию левого желудочка в удаленных сердцах крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 263 в различных концентрациях и измеряли не зависящий от нагрузки лужитропный эффект (релаксацию) по показателю LV dp/dt_{min} , где результаты выражены как изменение в процентах. В случае соединения согласно примеру 263 данные представлены как среднее $\pm$ СОС (n=8).

На фиг. 5A показано действие соединения согласно примеру 27 на не зависящую от нагрузки сократительную способность удаленных сердец крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 27 в различных концентрациях и измеряли не зависящую от нагрузки сократительную способность по показателю LV dp/dt_{max} , результаты выражены как изменение в процентах по сравнению с носителем.

На фиг. 5B показано действие соединения согласно примеру 27 на релаксацию левого желудочка удаленных сердец крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 27 в различных концентрациях и измеряли не зависящий от нагрузки лужитропный эффект (релаксацию) по показателю LV dp/dt_{min} , где результаты выражены как изменение в процентах по сравнению с носителем. В случае соединения согласно примеру 27 данные представлены как среднее $\pm$ СОС (n=8) и (n=5) в случае

носителя.

На фиг. 6А показано действие соединения согласно примеру 99 на не зависящую от нагрузки сократительную способность удаленных сердец крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 99 в различных концентрациях и измеряли не зависящую от нагрузки сократительную способность по показателю $LV\ dP/dt_{max}$, результаты выражены как изменение в процентах.

На фиг. 6В показано действие соединения согласно примеру 99 на релаксацию левого желудочка удаленных сердец крыс после перфузии. Проводили инфузию соединения согласно примеру 99 в различных концентрациях и измеряли не зависящий от нагрузки лизитропный эффект (релаксацию) по показателю $LV\ dP/dt_{min}$, где результаты выражены как изменение в процентах. В случае соединения согласно примеру 99 данные представлены как среднее $\pm$ СОС (n=8).

Подтверждение улучшения сократительной способности сердца *in vivo* в модели сердечной недостаточности у крыс.

На основании результатов, полученных в исследовании удаленных сердец *ex vivo*, проводили введение агонистов APJ *in vivo* для изучения возможного изменения сократительной способности сердца в условиях *in vivo*. В исследовании использовали самцов крыс линии Льюис (Charles River, USA) возрастом 2-3 месяца. Сердечную недостаточность индуцировали путем перманентного лигирования левой нисходящей коронарной артерии, что приводило к повреждению сердца при фракции выброса $<35\%$. Проводили однократное введение агонистов APJ зависящим от дозы образом в течение 30 мин. Введение соединений согласно примерам 371, 109, 586, 263, 27 и 99 приводило к увеличению сократительной способности сердца, что измеряли по показателю dP/dt_{max} (производная давления в левом желудочке) (табл. 59).

В табл. 58 включены данные биологической активности, полученные при помощи способов и исследований, приведенных выше, с использованием предложенных соединений, описанных в настоящем документе.

Таблица 58

Данные биологической активности
предложенных соединений.

Пример (-ы)	Активность, hAPJ SPA EC ₅₀ IP (мкМ)
4.02	0,22
27.0 и 549.0	0,00019
28.0 и 543.0	0,062
29.0	0,15
30.0	0,83
31.0	0,0024
32.0	0,14
33.0	0,056
34.0	0,0042
35.0	0,00054
36.0	0,00028
37.0	0,00018
38.0	0,00014
39.0	0,54
40.0	0,0047
41.0	0,00022
42.0	0,051
43.0	0,00047
44.0 и 580.0	0,00126

034776

45.0	0,096
46.0	0,075
47.0	0,0088
48.0	0,00018
49.0	0,00017
50.0	0,0093
51.0	0,00071
52.0	0,0042
53.0	0,053
54.0	0,012
55.0	0,017
56.0	0,031
57.0	0,00055
58.0	0,00050
59.0	0,026
60.0	0,012
61.0	0,0065
62.0	0,0060
63.0	0,35
64.0	0,010
65.0	0,18
66.0	0,024
67.0	0,015
68.0	0,060
69.0	0,0021
70.0	0,0026
71.0	0,21
72.0	0,0091
73.0	0,00076
74.0	0,0025
75.0	0,012
76.0	0,0030
77.0	0,0070
78.0	0,0094
79.0	0,00041
80.0 и 242.0	0,00078
81.0 и 244.0	0,0011
82.0	0,0028
83.0	0,048
84.0	0,0052
85.0	0,0052
86.0	0,0013
87.0	0,00040
88.0	0,00037
89.0	0,011

034776

90.0	0,0024
91.0	0,0014
92.0	0,14
93.0	0,00057
94.0	0,15
95.0	0,00011
96.0	0,00026
97.0	0,0020
98.0	0,0099
99.0	0,0023
100.0	0,11
101.0	0,0070
102.0	0,018
103.0	0,00051
104.0	0,0024
105.0	0,0018
106.0	0,015
107.0	0,000090
108.0	0,15
109.0	0,00085
110.0	0,000078
111.0	0,0053
112.0	0,012
113.0	0,0047
114.0	0,033
115.0	0,00018
116.0	0,00025
117.0	0,00127
118.0	0,0058
119.0	0,011
120.0	0,0033
121.0	0,0034
122.0	0,020
123.0	0,00075
124.0	0,0011
125.0	0,0257
126.0	0,0011
127.0	0,00011
128.0	0,0011
129.0	0,000095
130.0	0,00046
131.0	0,0033
132.0	0,00025
133.0	0,011
134.0	0,030

034776

135.0	0,0056
136.0	0,036
137.0	0,066
138.0	0,27
139.0	0,15
140.0	0,11
141.0	0,20
142.0	0,00012
143.0	0,00023
144.0	0,012
145.0	0,014
146.0	0,0021
147.0	0,0034
148.0	0,0043
149.0	0,0097
150.0	0,074
151.0	0,039
152.0	0,12
153.0	0,16
154.0	0,15
155.0	0,093
156.0	0,00054
157.0	0,00021
158.0	0,00095
159.0	0,076
160.0	0,028
161.0	0,000062
162.0	0,00026
163.0	0,0019
164.0	0,00017
165.0	0,0025
166.0	0,0068
167.0	0,0011
168.0	0,11
169.0	0,0018
170.0	0,0012
171.0	0,0048
172.0	0,000065
173.0	0,0012
174.0	0,00020
175.0	0,00039
176.0	0,00015
177.0	0,00012
178.0	0,00012
179.0	0,0048

034776

180.0	0,000068
181.0	0,012
182.0	0,0011
183.0	0,060
184.0	0,00054
185.0	0,00012
186.0	0,00012
187.0	0,00014
188.0	0,00096
190.0	0,0016
191.0	0,041
192.0	0,26
193.0	0,061
194.0	0,036
195.0	0,00035
196.0	0,0034
197.0	0,00021
198.0	0,0011
199.0	0,019
200.0	0,00057
201.0	0,0025
202.0	0,0154
203.0 и 544.0	0,00068
204.0	0,0015
205.0	0,025
205.1	0,0064
206.0	0,0013
207.0	0,0033
208.0	0,0010
209.0	0,0049
211.0	0,38
212.0	0,31
214.0	0,11
215.0	0,090
216.0	0,57
217.0	0,18
218.0	0,30
219.0	0,0085
220.0	0,0071
221.0	0,035
222.0	0,011
223.0	0,0082
224.0	0,011
225.0	0,022
226.0	0,0097

034776

227.0	0,088
228.0	0,0053
229.0	0,0063
230.0	0,0042
231.0	0,027
232.0	0,011
233.0	0,045
234.0	0,016
235.0	0,00028
236.0	0,10
237.0	0,014
238.0	0,012
239.0	0,012
240.0	0,000092
241.0	0,057
80.0 и 242.0	0,00078
243.0	0,15
81.0 и 244.0	0,0011
245.0	0,12
246.0	0,00033
247.0	0,0038
248.0	0,060
249.0	0,0011
250.0	0,0028
251.0	0,073
252.0	0,00080
253.0	0,00086
254.0	0,024
256.0	0,00040
257.0	0,00073
258.0	0,0020
259.0	0,011
260.0	0,0024
263.0	0,00032
264.0	0,00034
265.0	0,00077
266.0	0,00033
267.0	0,00015
268.0	0,00017
269.0	0,00035
271.0	0,00075
272.0	0,0021
273.0	0,00014
274.0	0,00012
275.0	0,00030

034776

276.0	0,00021
277.0	0,00033
278.0	0,00037
279.0	0,028
280.0	0,00027
281.0	0,043
282.0	0,00071
283.0	0,00096
284.0	0,013
285.0	0,00057
286.0	0,00068
287.0	0,014
288.0	0,0011
289.0	0,011
290.0	0,00057
291.0	0,0018
292.0	0,00090
293.0	0,013
294.0	0,011
295.0	0,098
296.0	0,0047
297.0	0,0021
298.0	0,043
299.0	0,00068
300.0	0,0052
301.0	0,078
303.0	0,0073
304.0	0,0017
305.0	0,00039
306.0	0,020
307.0	0,041
308.0	0,076
309.0	0,0095
310.0	0,00066
311.0	0,00026
312.0	0,027
313.0	0,00030
314.0	0,0034
315.0	0,00032
316.0	0,00050
317.0	0,00053
319.0	0,0015
320.0	0,025
321.0	0,049
322.0	0,00091

034776

323.0	0,00075
324.0	0,014
325.0	0,17
326.0	0,022
327.0	0,0020
328.0	0,00033
329.0	0,00023
330.0	0,00030
331.0	0,00024
332.0	0,00056
333.0	0,00058
334.0	0,00099
335.0	0,00099
336.0	0,0016
337.0	0,0040
338.0	0,0045
339.0	0,00091
340.0	0,00070
341.0	0,00075
342.0	0,00047
343.0	0,064
344.0	0,00060
345.0	0,00049
346.0	0,00040
347.0	0,018
348.0	0,0010
349.0	0,0012
350.0	0,0037
351.0	0,00087
352.0	0,00032
353.0	0,10
354.0	0,0013
355.0	0,00046
356.0	0,043
357.0	0,0035
358.0	0,069
359.0	0,0048
360.0	0,010
361.0	0,083
362.0	0,0096
363.0	0,00028
364.0	0,00015
365.0	0,031
366.0	0,0011
367.0	0,0023

034776

368.0	0,059
369.0	0,016
370.0	----
371.0 и 541.0	0,00091
372.0	0,12
373.0	0,31
374.0	0,41
376.0	0,023
377.0	0,0012
378.0	0,046
379.0	0,00057
381.0	0,16
382.0	0,073
383.0	0,00039
384.0	0,00035
385.0	0,00060
386.0	0,024
387.0	0,0057
388.0	0,040
389.0	0,021
390.0	0,0038
391.0	0,059
392.0	0,048
394.0	0,012
395.0	0,00011
396.0	0,030
397.0	0,00090
398.0	0,013
400.0	0,017
401.0	0,021
402.0	0,00086
403.0	0,00021
405.0	0,00069
406.0	0,039
408.0	0,00088
409.0	0,029
411.0	0,0033
412.0	0,025
413.0	0,00046
415.0	0,0089
416.0	0,00026
417.0	0,011
418.0	0,0079
419.0	0,0067
420.0	0,0063

034776

422.0	0,0013
423.0	0,00044
424.0	0,0071
425.0	0,0035
426.0	0,0126
427.0	0,00034
428.0	0,0025
429.0	0,00027
430.0 и 605.0	0,00053
433.0	0,042
434.0	0,12
435.0	0,024
436.0	0,10
437.0	0,031
438.0	0,052
439.0	0,11
440.0	0,049
441.0	0,0012
442.0	0,013
443.0	0,0025
444.0	0,080
445.0	0,10
446.0	0,085
447.0	0,029
448.0	0,014
449.0	0,0049
450.0	0,0032
451.0	0,045
452.0	0,0010
453.0	0,00060
454.0	0,00084
455.0	0,0049
456.0	0,0093
457.0	0,00030
458.0	0,00016
459.0	0,00031
460.0	0,0097
461.0	0,67
462.0	0,0090
463.0	0,047
464.0	0,0078
465.0	0,0014
466.0	0,012
467.0	0,035
468.0	0,0010

034776

469.0	0,00073
470.0	0,0020
471.0	0,019
472.0	0,00073
473.0	0,00023
474.0	0,00035
475.0	0,027
476.0	0,00055
477.0	0,016
478.0	0,00026
479.0	0,00016
480.0	0,0074
481.0	0,00024
482.0	0,00020
483.0	0,00035
484.0	0,00026
485.0	0,000098
486.0	0,000073
488.0	0,0012
489.0	0,00088
491.0	0,00033
492.0	0,00061
494.0	0,0028
495.0	0,0032
496.0	0,015
497.0	0,087
498.0	0,0072
499.0	0,0061
500.0	0,093
501.0	0,0077
502.0	0,0068
503.0	0,062
504.0	0,018
505.0	0,0019
506.0	0,0012
507.0	0,00039
509.0	0,0059
510.0	0,0014
511.0	0,0069
512.0	0,00093
513.0	0,0017
514.0	0,00040
515.0	0,0022
516.0	0,076
517.0	0,051

034776

518.0	0,00019
519.0	0,0054
520.0	0,00049
521.0	0,00024
522.0	0,00032
523.0	0,00033
524.0	0,00026
525.0	0,12
526.0	0,0010
527.0	0,002
528.0	0,027
529.0	0,00048
530.0	0,0485
531.0	0,0002
532.0	0,00049
533.0	0,019
534.0	0,001
535.0	0,0013
537.0	0,057
538.0	0,0045
540.0	0,032
371.0 и 541.0	0,00091
28.0 и 543.0	0,062
203.0 и 544.0	0,00068
545.0	0,0049
546.0	0,037
548.0	0,014
27.0 и 549.0	0,00019
550.0	0,00080
552.0	0,00028
553.0	0,041
554.0	0,0027
555.0	0,041
557.0	0,00031
558.0	0,030
559.0	0,12
560.0	0,00088
562.0	0,0063
563.0	0,00019
565.0	0,10
566.0	0,062
568.0	0,0071
569.0	0,00026
571.0	0,00034
572.0	0,036

034776

574.0	0,00023
575.0	0,0043
577.0	0,00024
578.0	0,0027
44.0 и 580.0	0,0013
581.0	0,0051
583.0	0,00019
585.0	0,025
586.0	0,00030
588.0	0,00052
589.0	0,020
591.0	0,00021
592.0	0,010
593.0	0,00037
594.0	0,020
596.0	0,00011
597.0	0,0013
598.0	0,000093
599.0	0,0020
601.0	0,0012
602.0	0,19
604.0	0,030
430.0 и 605.0	0,00053
606.0	0,000082
607.0	0,021
609.0	0,0094
610.0	0,00030
611.0	0,00019
612.0	0,013
614.0	0,0017
615.0	0,065
616.0	0,00046
618.0	0,0054
619.0	0,0015
620.0	0,011
621.0	0,00084
622.0	0,012
623.0	0,13
624.0	0,16
625.0	0,11
626.0	0,0018
627.0	0,0011
628.0	0,0065
629.0	0,0016
630.0	0,0053

034776

631.0	0,14
632.0	0,21
633.0	0,0069
634.0	0,071
635.0	0,0026
636.0	0,00040
637.0	0,15
638.0	0,00065
639.0	0,16
640.0	0,33
641.0	0,00014
642.0	0,00048
643.0	0,15
644.0	0,18
645.0	0,060
646.0	0,053
647.0	0,0017
648.0	0,033
649.0	0,00028
650.0	0,039
651.0	0,085
652.0	0,00043
653.0	0,079
654.0	0,15
655.0	0,13
656.0	0,013
657.0	0,014
658.0	0,0068
659.0	0,052
660.0	0,016
661.0	0,00022
662.0	0,00018
663.0	0,00082
664.0	0,00031
665.0	0,0039
666.0	0,00020
667.0	0,0026
668.0	0,00076
669.0	0,0027
670.0	0,00055
671.0	0,0092
672.0	0,00032
673.0	0,022
674.0	0,00072
675.0	0,0026

034776

676.0	0,0060
677.0	0,0072
678.0	0,00057)
679.0	0,00042
680.0	0,00017
681.0	0,00025
682.0	0,00020
683.0	0,0069
684.0	0,00081
685.0	0,0034
686.0	0,000091
687.0	0,0047
688.0	0,00066
689.0	0,0020
690.0	0,00020
691.0	0,00026
692.0	----
693.0	0,0060
694.0	0,00013
695.0	0,00012
696.0	0,00010
697.0	0,00070
698.0	0,00057
699.0	0,0014
700.0	0,0068
701.0	0,0020
702.0	0,029
703.0	0,0020
704.0	0,00093
705.0	0,00017
706.0	0,00034
707.0	0,0044
708.0	0,00018
709.0	0,00071
710.0	0,00021
711.0	0,0021
712.0	0,00090
713.0	0,0010
714.0	0,0016
715.0	0,00031
716.0	0,00032
717.0	0,00095
718.0	0,00034
719.0	0,044
720.0	0,035

034776

721.0	----
722.0	0,0017
723.0	0,0025
724.0	0,22
725.0	0,036
726.0	0,0075
727.0	0,20
728.0	0,00088
729.0	0,0015
730.0	0,0041
731.0	0,038
732.0	0,037
733.0	0,00042
734.0	0,0020
735.0	0,00048
736.0	0,019
737.0	0,0058
738.0	0,00010
739.0	0,0015
740.0	0,056
741.0	0,0031
742.0	0,035
743.0	0,010
744.0	0,026
745.0	0,00040
746.0	0,080
747.0	0,0076
748.0	0,0055
749.0	0,015
750.0	0,00036
751.0	0,0014
752.0	0,0036
753.0	0,0059
754.0	0,0096
755.0	0,0025
756.0	0,019
757.0	0,061
758.0	0,0058
759.0	0,0068
760.0	0,000095
761.0	0,015
762.0	0,00016
763.0	0,00071
764.0	0,027
765.0	0,0020

034776

766.0	0,071
767.0	0,0038
768.0	0,12
769.0	0,31
770.0	0,047
771.0	0,0020
772.0	0,000032
773.0	0,014
774.0	0,0082
775.0	0,0021
776.0	0,0039
777.0	0,0022
778.0	0,00077
779.0	0,017
780.0	0,0088
781.0	0,59
782.0	0,028
783.0	0,0042
784.0	0,00040
785.0	0,0049
786.0	0,00016
787.0	0,00053
788.0	0,00084
789.0	0,0019
790.0	0,020
791.0	0,00063
792.0	0,051
793.0	0,015
794.0	0,0066
795.0	0,030
796.0	0,0011
797.0	0,0024
798.0	0,00043
799.0	0,00061
800.0	0,0086
801.0	0,0012
802.0	0,00018
803.0	0,0017
804.0	0,0046
805.0	0,0023
806.0	0,019
807.0	0,0035
808.0	0,033
809.0	0,00097
810.0	0,77

034776

811.0	0,016
812.0	0,23
813.0	0,14
814.0	0,56
815.0	0,17
816.0	0,018
817.0	0,016
818.0	0,11
819.0	0,033
820.0	0,0013
821.0	0,030
822.0	0,027
823.0	0,014
824.0	0,00047
825.0	0,00015
826.0	0,0017
827.0	0,010
828.0	0,48
829.0	0,0095
830.0	0,014
831.0	0,00089
832.0	0,11
833.0	0,070
834.0	1,07
835.0	0,013
836.0	0,0029
837.0	0,0051
838.0	0,034
839.0	0,00058
840.0	0,013
841.0	0,0086
842.0	0,14
843.0	0,97
844.0	0,086
845.0	0,14
846.0	0,0066

В табл. 59 включены данные, полученные при помощи способов и исследований, приведенных выше, с использованием предложенных соединений, описанных в настоящем документе.

Таблица 59

Влияние предложенных соединений на наблюдаемую сократительную способность *ex vivo* (исследование удаленных сердец) и *in vivo* (модель MI крыс)

Пример (- ы)	Исследование удаленных сердец		Модель MI крыс
	dP/dt_m ax (%)	dP/dt_m in (%)	dP/dt_m ax (%)
371.0	19	25	15
109.0	15	25	20
586.0	15	21	н.о. ^a
263.0	29	32	25
27.0	26	20	20
99.0	18	30	30
621.0	7, 4	6, 0	н.о.
203.0 и 544.0	Нет эффекта	Нет эффекта	12
184.0	14, 5	14, 0	н.о.
557.0	17, 0	20, 0	Нет эффекта
571.0	13, 3	18, 8	н.о.
569.0	12, 4	12, 7	н.о.
99.0	19, 7	31	31
44.0 и 580.0	10, 8	9, 05	н.о.
173.0	39	41, 7	14
252.0	15, 7	16, 3	н.о.
591.0	8, 0	0, 0	н.о.
430.0 и 605.0	10, 0	9, 7	н.о.
610.0	6, 0	Нет эффекта	н.о.
614.0	6, 6	6, 2	н.о.
80.0 и 242.0	5, 0	-2, 7	н.о.
81.0 и 244.0	14, 0	15, 0	н.о.
91.0	20, 0	43, 0	25
506.0	9, 0	3, 0	н.о.
93.0	19, 0	27, 0	20
198.0	15, 0	19, 0	15
79.0	10, 0	5, 0	н.о.
51.0	2, 0	2, 0	н.о.
82.0	13, 5	16, 2	н.о.
57.0	4, 0	2, 0	н.о.
531.0	4, 1	1, 9	н.о.
627.0	Нет эффекта	Нет эффекта	н.о.
694.0	18, 0	32, 0	8

684.0	19,0	18,3	20
706.0	9,1	4,0	н.о.
709.0	6,0	3,0	н.о.
710.0	12,7	10,3	н.о.
711.0	9,4	1,1	н.о.
741.0	1,4	6,6	н.о.
628.0	18,3	18,0	15
826.0	6,02	5,16	н.о.
803.0	11,4	10,0	н.о.
799.0	7,8	14,1	н.о.
784.0	4,3	1,93	н.о.

^aн.о. обозначает "не определяли".

APJ представляет собой рецептор, сопряженный с G-белком, который является близко родственным рецептору ангиотензина II 1 типа (AT1R) и имеет 50% гомологию в трансмембранном домене. Апелин является известным эндогенным лигандом APJ, и недавно был выявлен другой лиганд, которому дали название ELABELA, в качестве другого возможного лиганда рецептора APJ (Tatemoto, K. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 251, p. 471-476 (1998); Pauli, A. et al., *Science*, 343, p. 1248636 (2014)). Со времени открытия растет количество данных, подтверждающих роль рецептора апелин-APJ при патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. В доклинических и клинических исследованиях было показано, что однократная инфузия апелина или агонистов APJ улучшает сердечную функцию в условиях сердечной недостаточности (Berry, M.F., et al., *Circulation*, 110(11), p. 11187-11193 (2004); Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121, p. 1818-1827(2010)).

Ключевым обнаруженным аспектом системы апелин-APJ является ее взаимодействие с ренин-ангиотензиновой системой. Как известно апелин также обеспечивает обратную регуляцию сосудосужающего действия AngII. У мышей с нокаутом апелина показан сильный увеличенный сосудосуживающий ответ на AngII, это указывает на то, что система апелин/APJ оказывает гипотензивное действие *in vivo* в отношении сужающего действия AngII. Кроме того, путь APJ, активированный апелином, подавлял опосредованное ангиотензином появление атеросклероза за счет взаимодействия с AT1R (Chun, H.J., et al., *J. Clin. Invest.*, 118, p. 3343-3354 (2008), Siddiquee, K. et al., *J. Hypertens.*, 29, p. 724-731 (2011), Sun, X. et al., *Hypertens. Res.*, 34, p. 701-706 (2011)). Это может происходить за счет взаимодействия двух независимых внутриклеточных сигнальных путей или за счет прямого физического взаимодействия APJ с AT1R с образованием гетеродимера. Сиддикью (Siddiquee) с соавторами показали, что апелин-зависимая гетеродимеризация и опосредованная APJ отрицательная аллостерическая модуляция функции AT1R обеспечивают антагонистическое действие в отношении сигнальной системы AngII (Siddiquee, K. et al., *Br. J. Pharmacol.*, 168, p. 1104-1117 (2013)).

Авторы настоящего изобретения постарались выяснить, может ли гетеродимеризация APJ-AT1R в результате активации агонистами APJ обеспечивать какие-либо клинические благоприятные результаты у пациентов с сердечной недостаточностью с учетом того, что большей части указанных пациентов проводят лечение с использованием лекарственных средств, являющихся стандартами здравоохранения, таких как блокаторы ангиотензина (антагонисты рецептора ангиотензина II или блокаторы рецептора ангиотензина (ARB)) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE). Для изучения взаимного влияния рецептора APJ и AT1R авторы проводили исследование сигнальной системы IP1, опосредованной AT1R при активации агонистами APJ. Неожиданно было показано, что в отличие от данных, полученных Сиддикью с соавторами, активация пути APJ приводила к положительному взаимодействию с AngII за счет сдвига его активности влево и также увеличения эффективности ответа IP (см. способы и результаты в приведенном ниже разделе). И наоборот, блокирование рецептора AT1R под действием ARB, такого как лосартан, ослабляло подавление рецептора APJ и повышало регуляцию его сигнальной системы, что наблюдали по синергическому действию в исследованиях *ex vivo* и *in vivo*. В настоящей работе установлена новая парадигма взаимного взаимодействия/гетеродимеризации APJ и AT1R, которую можно применять в рамках подходов для фармакологического вмешательства в популяциях, имеющих сердечную недостаточность.

Биологическое взаимодействие между ацетилхолинэстеразой (ACE2) и апелином является сложным. Для изучения взаимодействия сигнальных путей апелин-APJ и ACE авторы исследовали улучшение сердечной функции при использовании низкомолекулярных агонистов APJ в присутствии ингибитора ACE каптоприла у крыс с сердечной недостаточностью *in vivo*. Каптоприл отдельно в условиях однократного введения не обеспечивал выраженное улучшение сократительной способности или фракции выброса. Тем не менее, в присутствии агониста APJ наблюдали сдвиг активности влево и выраженное улучшение сократительной способности и фракции выброса в отсутствие изменений частоты сердечных сокращений. Указанные факты обеспечивают новый стандарт для понимания регуляции ACE2 системой ренин-ангиотензин-альдостерон (RAAS) независимо от сигнальной системы AT1R и предлагают новые возможные лекарственные средства для лечения заболеваний, таких как гипертензия и сердечная недоста-

точность. В настоящей работе явным образом показано, что комбинация агониста рецептора APJ с ARB, таким как лосартан, и/или ингибитором АСЕ, таким как каптоприл, может играть важную роль при обеспечении повышенной эффективности при лечении пациентов с сердечной недостаточностью, например, улучшении сократительной способности и фракции выброса в отсутствие изменений частоты сердечбиений.

Подтверждение аллостерического взаимодействия APJ и AT1R в исследовании IP.

Способы.

Устойчивые рекомбинантные клеточные линии с однократной и двойной экспрессией человеческого APJ и рецептора AT1R получали с использованием клеток CHO K1, меченных FLAG или гемагглютинином (НА). Вкратце, клетки CHO-K1 APJ/AT1R высевали в питательную среду DMEM-F12 с 10% ЭБС в количестве 15000/лунку в 96-луночный планшет на ночь. На следующий день заменяли питательную среду на среду, не содержащую сыворотку, в течение 4 ч. Соединение AngII в диапазоне концентраций (1 пМ-10 мкМ) совместно с агонистами APJ в различных концентрациях или без них разбавляли в буфере для стимуляции и добавляли в клеточный планшет. Закрывали планшет и инкубировали в течение 1 ч. После этого в лунки добавляли конъюгат IP-d2, затем конъюгат криптан европия-антитело. Закрывали планшет, после чего инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Измеряли резонансный перенос энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) при 620 и 665 нм через 2 ч на анализаторе Envision. Вычисляли отношения сигналов и дельта-F, и количество образующегося IP1 было обратно пропорционально отношению TR-FRET, 665/620 нм.

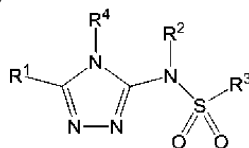
Результаты.

В клетках, экспрессирующих рецепторы APJ и AT1R, добавление агонистов APJ в различных концентрациях приводило к увеличению максимального ответа AngII и также сдвигало активность влево. Увеличение ответа IP1 достигало максимального уровня как с точки зрения активности, так и E_{max} , это указывает на эффект насыщения, который является отличительным признаком аллостерического взаимодействия рецепторов AT1R и APJ (фиг. 7). Тем не менее, указанное взаимодействие не наблюдали для рекомбинантных устойчивых клеточных линий, экспрессирующих только APJ или AT1R, это указывает на существование функционального взаимного влияния двух рецепторов посредством физического взаимодействия или нижележащих эффекторов (фиг. 8 и 9). На основании полученных выше данных, свидетельствующих о взаимодействии, авторы настоящего изобретения сделали предположение о том, что если агонист APJ может индуцировать гетеродимеризацию APJ с AT1R, то блокирование AT1R лосартаном может усиливать активацию APJ в результате добавления низкомолекулярных агонистов. Авторы наблюдали, что низкомолекулярные агонисты APJ индуцировали положительное взаимодействие в присутствии AngII и добавление лосартана ослабляло указанное взаимодействие и обеспечивало синергическое действие, заключающееся в увеличении эффективности рецептора APJ. В настоящей работе явным образом показано, что комбинация агониста рецептора APJ с ARB, таким как лосартан, или ингибитором АСЕ, таким как каптоприл, может играть важную роль при обеспечении повышенной эффективности при лечении пациентов с сердечной недостаточностью.

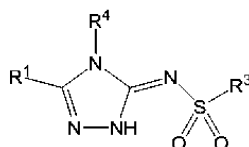
Содержание всех публикаций и патентных заявок, указанных в настоящем описании, включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок для всех задач так же, как и в случае, если бы было конкретно по отдельности указано, что каждая отдельная публикация или патентная заявка включена посредством ссылки, и каждая ссылка была приведена в описании во всей полноте. Несмотря на то что приведенное выше изобретение описано в некоторых деталях в качестве иллюстрации и примера для упрощения понимания, специалистам в данной области техники после изучения настоящего изобретения будет понятно, что можно проводить определенные изменения и модификации, не выходя за рамки сущности или объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или формулы II:



I



II

или его фармацевтически приемлемая соль, его таутомер или фармацевтически приемлемая соль таутомера,

где R^1 представляет собой незамещенный пиридил, пиридонил или пиридин N-оксид или представляет собой пиридил, пиридонил или пиридин N-оксид, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{1a} ;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -C₂-C₆-алкенила, -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-OH, -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкила)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкила)₂, фенила, -C(=O)-(гетероциклила) или гетероциклила, где гетероциклил представляет собой 3-7-членное неароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R^2 выбран из -H или C₁-C₄-алкила;

R^3 выбран из незамещенного C₁-C₁₀-алкила, C₁-C₁₀-алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями R^{3a} , группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q, группы формулы -(CR^{3d}R^{3c})-(CR^{3f}R^{3g})-Q, группы формулы -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q или группы формулы -(гетероциклил)-Q, где гетероциклил является неароматическим и содержит 5-7 кольцевых членов, из которых 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O или S, и является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 заместителями R^{3h} ;

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3b} и R^{3c} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3d} и R^{3e} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3f} и R^{3g} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3h} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкила)₂ или оксо;

Q представляет собой моноциклическую или бициклическую C₆-C₁₀-арильную группу, моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу с 5-10 кольцевыми членами, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, C₃-C₈-циклоалкильную группу, или 3-7-членную неароматическую гетероциклильную группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа, циклоалкильная группа и гетероциклильная группа являются незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями R^Q ;

R^Q в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкила)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкила)₂, -S(=O)₂(C₁-C₆-алкила), фенила или гетероарильной группы с 5-10 кольцевыми членами, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, и, если Q представляет собой гетероциклильную группу, гетероциклильная группа может быть дополнительно замещенной одним оксо-заместителем;

R^4 выбран из моноциклической или бициклической C_6 - C_{10} -арильной группы, моноциклической или бициклической гетероарильной группы с 5-10 кольцевыми членами, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или моноциклической или бициклической гетероциклической неароматической группы с 5-10 кольцевыми членами, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, где C_6 - C_{10} -арильная группа, гетероарильная группа или гетероциклическая группа являются незамещенными или замещенными 1, 2 или 3 заместителями R^{4a} ;

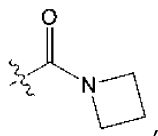
R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, - C_1 - C_6 -алкила, - C_1 - C_6 -галогеналкила, -OH, -O- $(C_1$ - C_6 -алкила), -O- $(C_1$ - C_6 -галогеналкила), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкила), -N(C_1 - C_6 -алкила)₂, -C(=O)- $(C_1$ - C_6 -алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O- $(C_1$ - C_6 -алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_1 - C_6 -алкила) или -C(=O)N(C_1 - C_6 -алкила)₂, и, если R^4 представляет собой гетероциклическую группу, гетероциклическая группа может быть дополнительно замещена одним оксо-заместителем; и

при условии, что если R^4 представляет собой незамещенное или замещенное фенильное кольцо и R^3 представляет собой группу формулы $(CR^{3b}=CR^{3c})Q$, то выполняется по меньшей мере одно из следующих условий:

- если R^4 замещен, то заместителем является 1, 2 или 3 -O- $(C_1$ - C_6 -алкильные) группы;
- Q не представляет собой оксадиазол;
- R^{3b} не является -H;
- R^{3c} не является -H;
- R^1 не представляет собой 2-пиридинильную группу или
- если R^4 замещен, то заместителями являются две или более -O- $(C_1$ - C_6 -алкильные) группы.

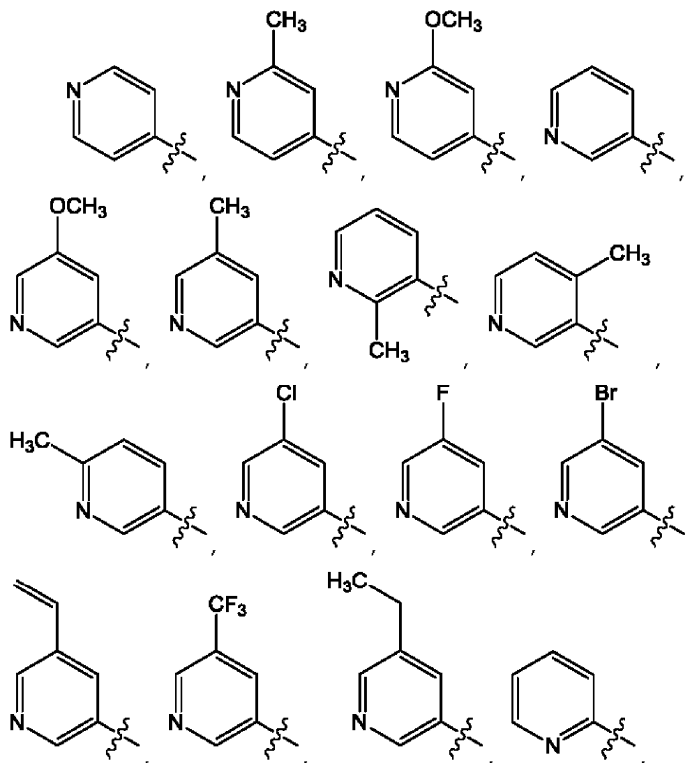
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой незамещенный пиридил или представляет собой пиридил, замещенный 1 или 2 заместителями R^{1a} .

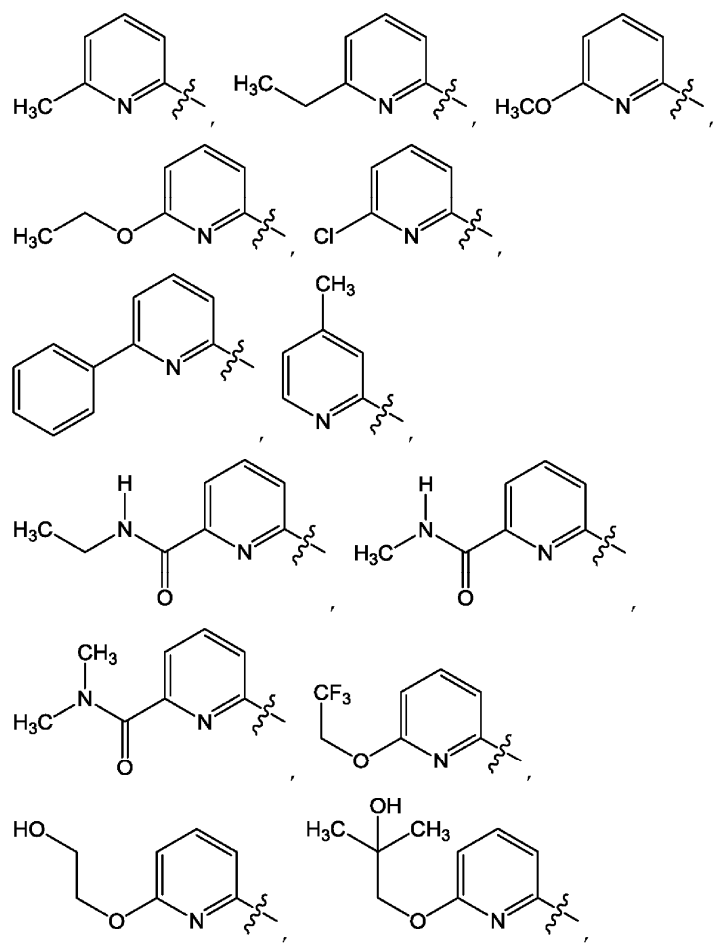
3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1a} в каждом случае независимо выбран из -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -Cl, -Br, -CN, -CF₃, -CH=CH₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(CH₃), -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NH(CH₂CH₃), -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCH₂CH₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂C(CF₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, фенила или группы формулы

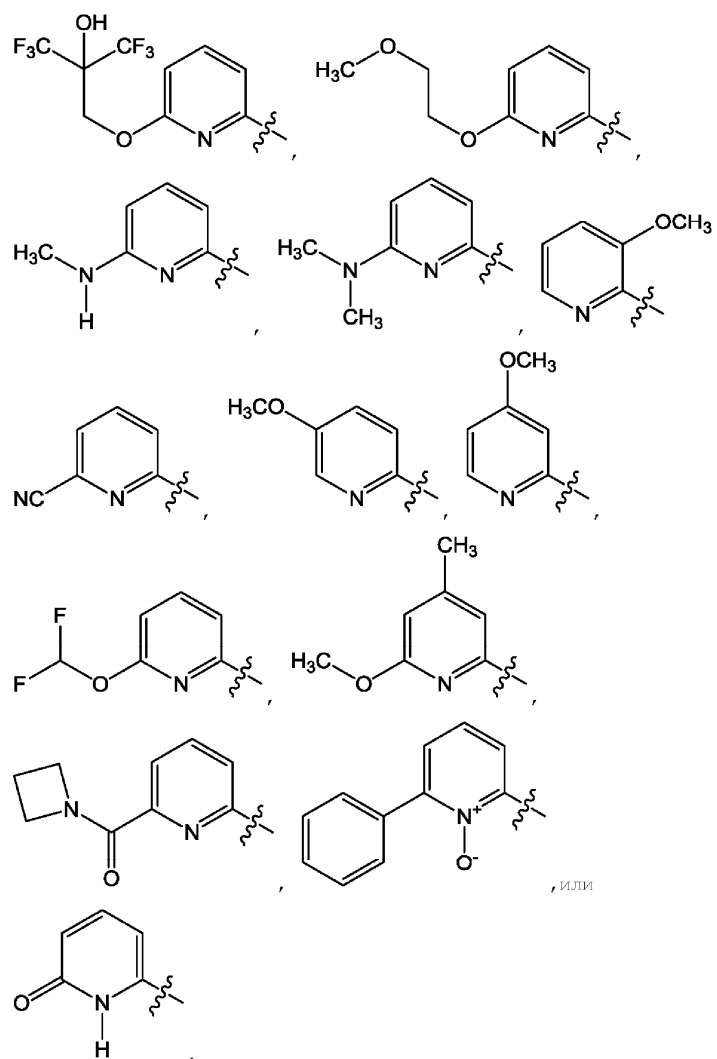


где символ , когда он показан пересекающим связь, указывает место присоединения остатка молекулы.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из

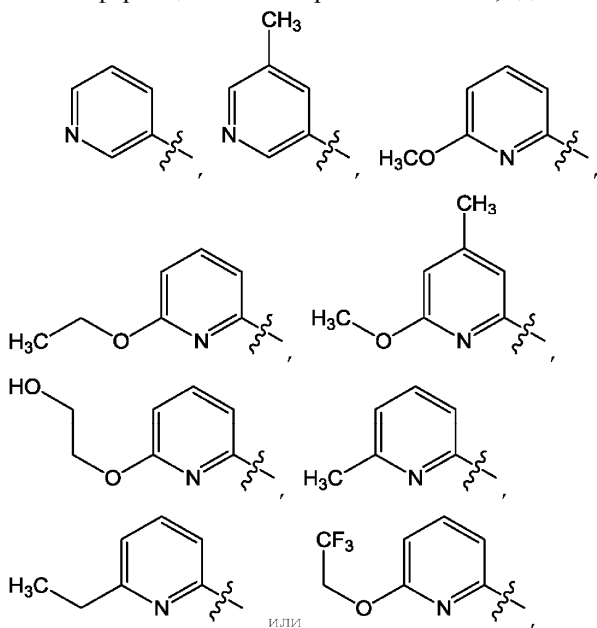






где символ ~~~~~, когда он показан пересекающим связь, указывает место присоединения остатка молекулы.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из



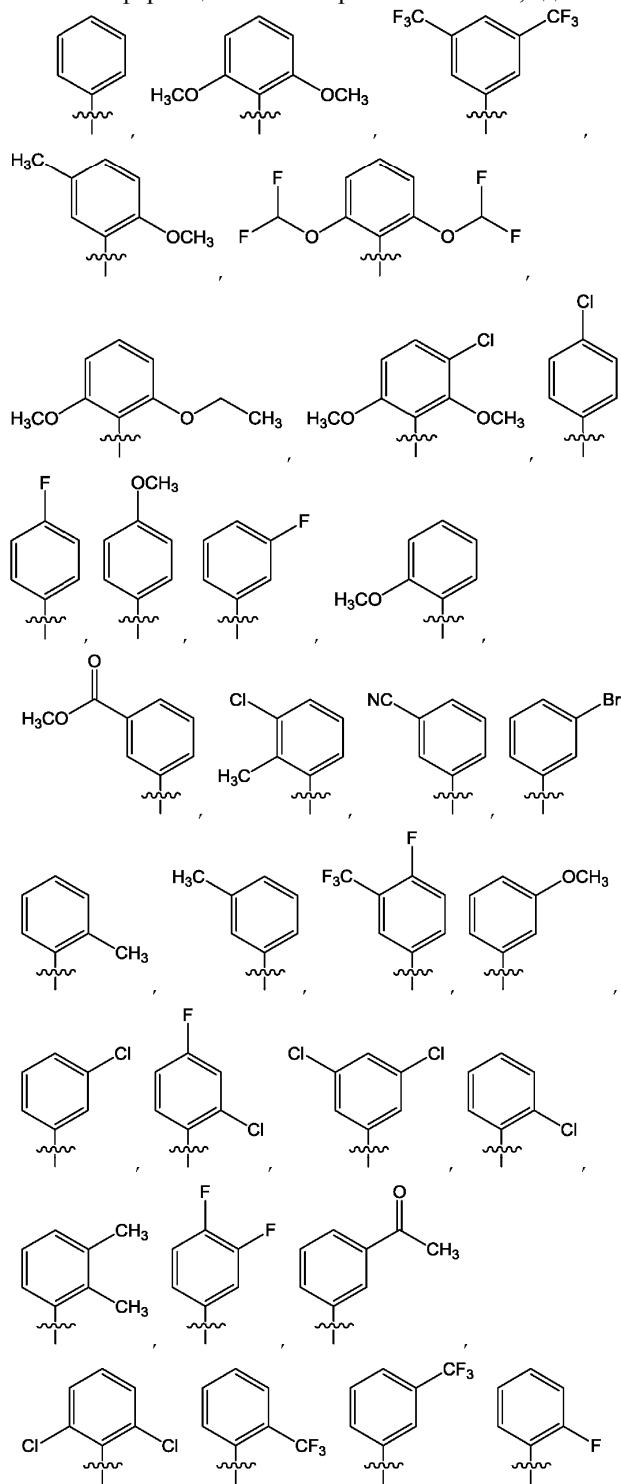
где символ ~~~~~, когда он показан пересекающим связь, указывает место присоединения остатка молекулы.

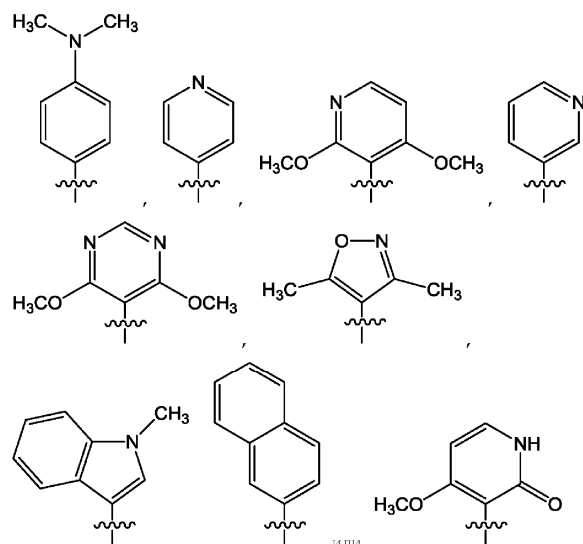
6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, изоксазол, индолил или нафтил, любой из которых может быть незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^{4a} заместителями.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4a} в каждом случае независимо выбран из $-CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_3$ или $-N(CH_3)_2$.

9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из





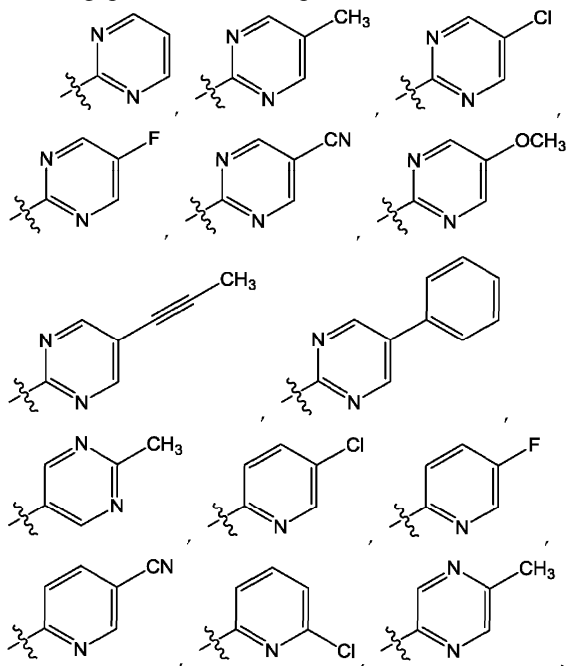
где символ , когда он показан пересекающим связь, указывает место присоединения остатка молекулы.

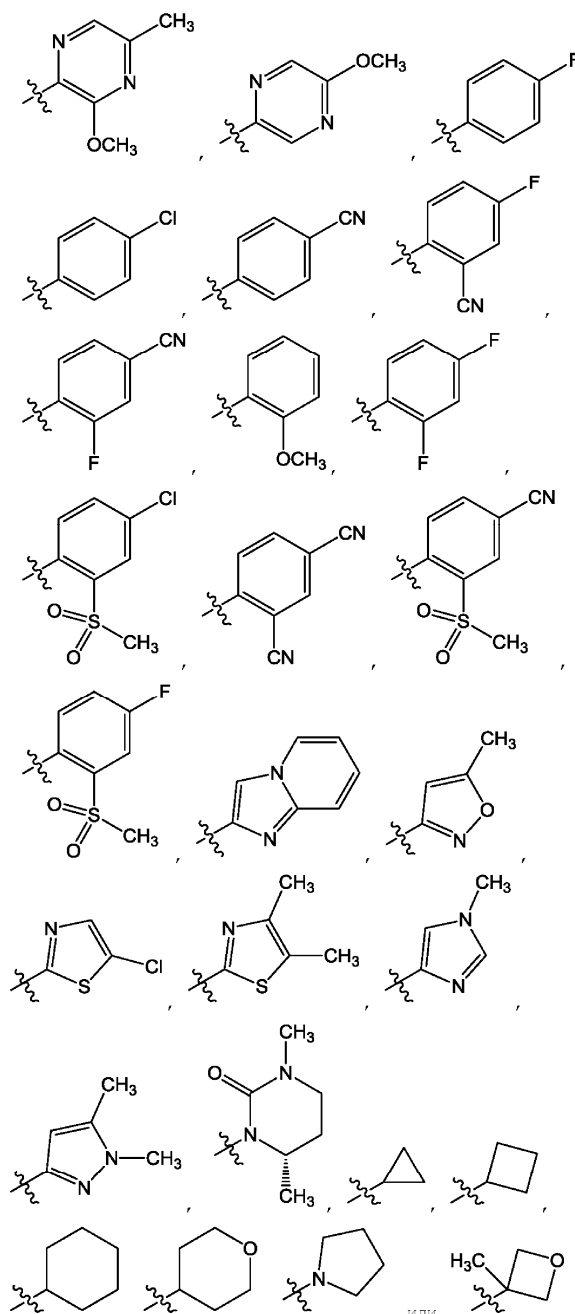
10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 R^{4a} заместителями, где R^{4a} заместители представляют собой -O-(C₁-C₂-алкильные) группы.

11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой моноциклическую гетероарильную группу с 5 или 6 кольцевыми членами, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S, и Q является незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями R^Q .

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой пиримидинильную или пиридинильную группу и Q является незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями R^Q .

13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q выбран из

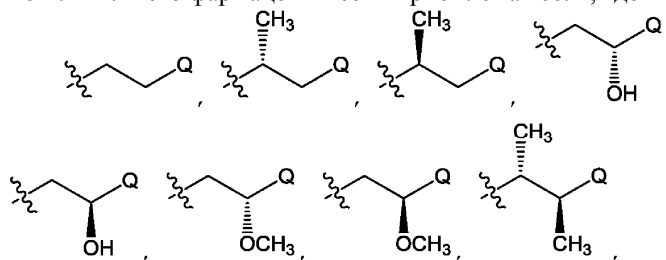


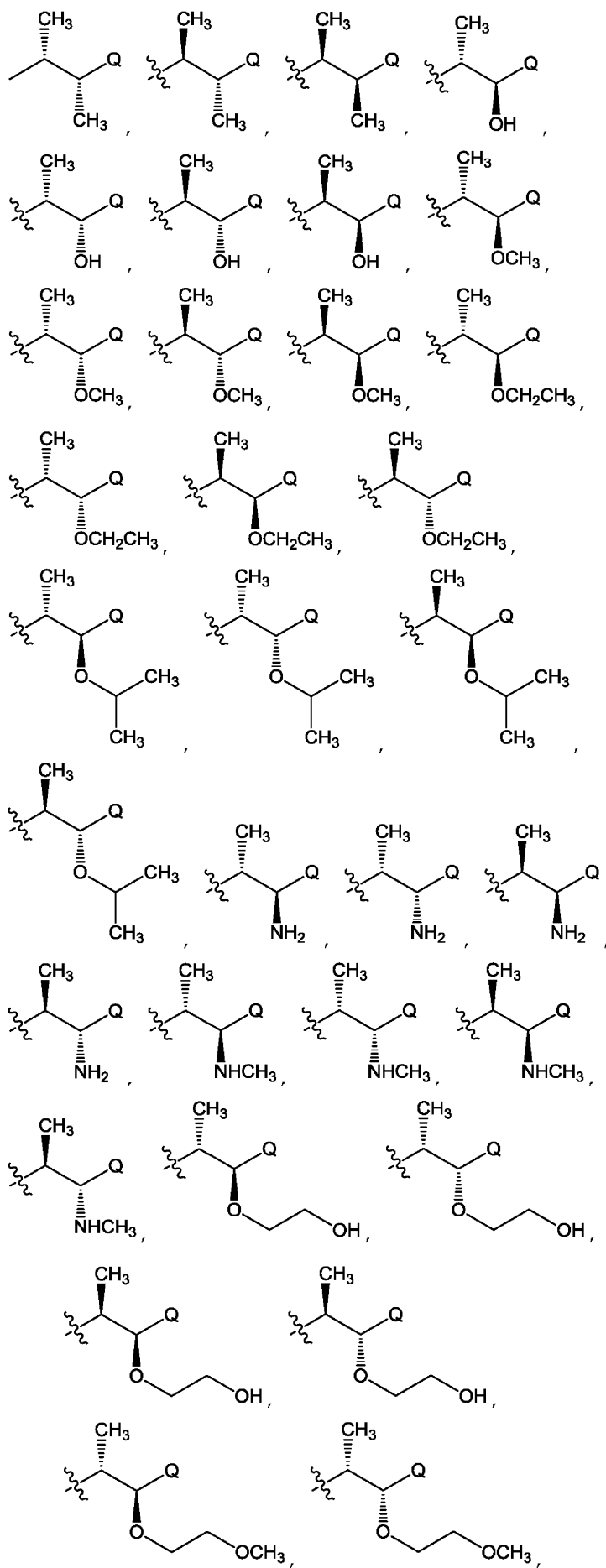


где символ , когда он показан пересекающим связь, указывает место присоединения остатка молекулы.

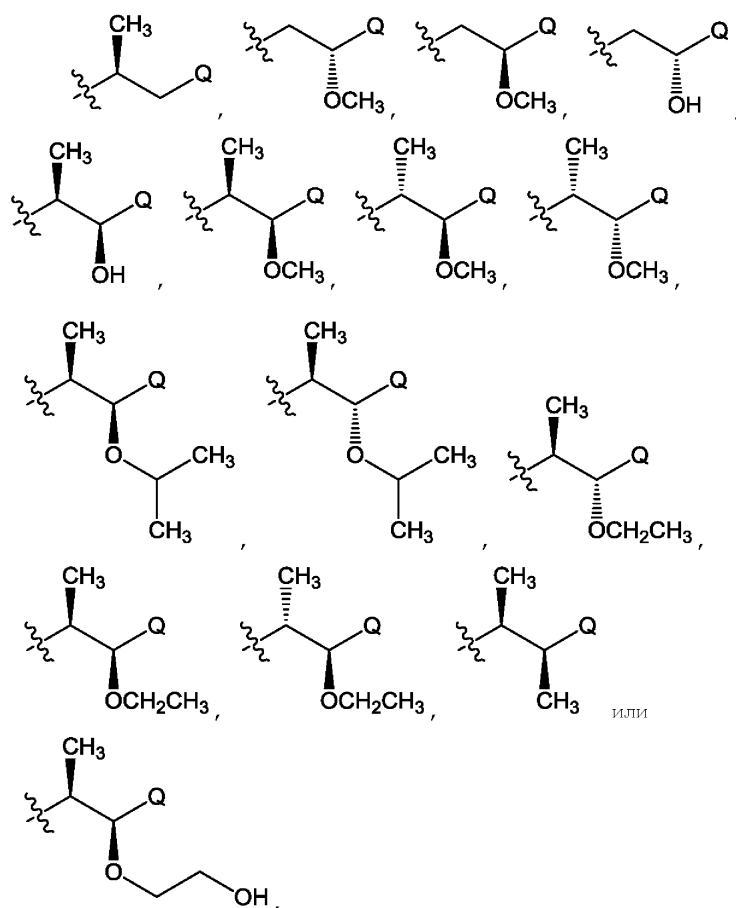
14. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой группу формулы $-(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q$.

15. Соединение по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из





16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из



где символ , когда он показан пересекающим связь, указывает место присоединения остатка молекулы.

17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой:

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиридинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиридинил)-2-бутансульфонамид;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-пиридинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метил-2-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-гидрокси-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид;

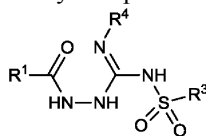
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридирил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этокси-1-(5-метил-2-пиридинил)-2-пропансульфонамид;

- (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;
- (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;
- (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксид-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;
- (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метил-этоксид)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;
- (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метил-этоксид)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;
- (1S,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-2-пропансульфонамид;
- (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метокси-2-пиразинил)-2-пропансульфонамид;
- (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиразинил)-2-бутансульфонамид;
- (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксид-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;
- (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-пиримидинил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид;
- (1R,2R)-1-(5-хлор-2-пиримидинил)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксид-2-пропансульфонамид или
- (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксид-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.
18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(6-метокси-2-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метокси-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.
19. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(5-метил-2-пиримидинил)-2-бутансульфонамид.
20. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-этоксид-1-(5-фтор-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.
21. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифенил)-5-(5-метил-3-пиридинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-(1-метил-этоксид)-1-(5-метил-2-пиримидинил)-2-пропансульфонамид.
22. Фармацевтическая композиция для лечения сердечно-сосудистого заболевания, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.
23. Фармацевтическая композиция по п.22, дополнительно содержащая терапевтический агент, выбранный из α -блокатора, β -блокатора, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), блокатора кальциевых каналов, диуретика, ингибитора пейсмейкерного тока (I_f), активатора миозина или ингибитора нейтральной эндопептидазы (NEP).
24. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.
25. Способ по п.24, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную недостаточность.
26. Способ по п.24, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса.
27. Способ по п.24, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную недостаточность с фиксированной фракцией выброса.
28. Способ по п.24, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой гипертензию.
29. Способ по п.24, где способ включает введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента субъекту, где дополнительный терапевтический агент выбран из α -блокатора, β -блокатора, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), блокатора кальциевых каналов, диуретика, ингибитора пейсмейкерного тока (I_f), активатора миозина или ингибитора нейтральной эндопептидазы (NEP).
30. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
31. Применение по п.30, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную недостаточность.

32. Применение по п.30, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса.

33. Применение по п.30, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную недостаточность с фиксированной фракцией выброса.

34. Соединение формулы V, его соль, его таутомер или соль тауомера:



V

где R^1 представляет собой незамещенный пиридил, пиридонил или пиридин N-оксид или представляет собой пиридил, пиридонил или пиридин N-оксид, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{1a} ;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -C₂-C₆-алкенила, -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-OH, -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкила)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкила)₂, фенила, -C(=O)-(гетероциклила) или гетероциклила, где гетероциклил представляет собой 3-7-членное неароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R^3 выбран из незамещенного C₁-C₁₀-алкила, C₁-C₁₀-алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями R^{3a} , группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q, группы формулы -(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q, группы формулы -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q или группы формулы -(гетероциклил)-Q, где гетероциклил является неароматическим и содержит 5-7 кольцевых членов, из которых 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O или S, и является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 заместителями R^{3h} ;

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3b} и R^{3c} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3d} и R^{3e} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3f} и R^{3g} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3h} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкила)₂ или оксо;

Q представляет собой моноциклическую или бициклическую C₆-C₁₀-арильную группу, моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу с 5-10 кольцевыми членами, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, C₃-C₈-циклоалкильную группу или 3-7-членную неароматическую гетероциклильную группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа и циклоалкильная группа и гетероциклильная группа являются незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями R^Q ;

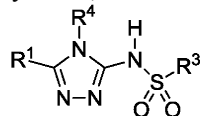
R^Q в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкила)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкила)₂, -S(=O)₂-(C₁-C₆-алкила), фенила или гетероарильной группы с 5-10 кольцевыми членами, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, и, если Q представляет собой гетероциклильную группу, гетероциклильная группа может быть замещенной одним оксо-заместителем;

R^4 выбран из моноциклической или бициклической C₆-C₁₀-арильной группы, моноциклической или бициклической гетероарильной группы с 5-10 кольцевыми членами, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или моноциклической или бициклической гетероциклильной неароматической группы с 5-10 кольцевыми членами, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа или гетероциклильная группа являются незамещенными или замещенными 1, 2 или 3 заместителями R^{4a} ; и

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкила)₂,

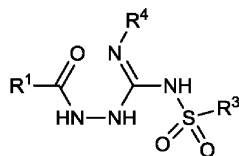
-C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила) или -C(=O)N(C₁-C₆-алкила)₂, и, если R⁴ представляет собой гетероциклическую группу, гетероциклическая группа может быть дополнительно замещена одним оксо-заместителем.

35. Способ получения соединения формулы VI, его соли, его таутомера или соли таутомера:



VI

включающий циклизацию соединения формулы V, его соли, его таутомера или соли таутомера в присутствии кислоты или основания:



V

где R¹ представляет собой незамещенный пиридил, пиридонил или пиридин N-оксид или представляет собой пиридил, пиридонил или пиридин N-оксид, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{1a};

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -C₂-C₆-алкенила, -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-OH, -O-(C₁-C₆-галогеналкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкила)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкила)₂, фенила, -C(=O)-(гетероцикла) или гетероцикла, где гетероцикл представляет собой 3-7-членное неароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R³ выбран из незамещенного -C₁-C₁₀-алкила, -C₁-C₁₀-алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями R^{3a}, группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q, группы формулы -(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q, группы формулы -(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q, группы формулы -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q или группы формулы -(гетероцикл)-Q, где гетероцикл является неароматическим и содержит 5-7 кольцевых члена, из которых 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O или S, и является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 заместителями R^{3h};

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3b} и R^{3c} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3d} и R^{3e} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3f} и R^{3g} независимо выбраны из -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила) или -N(C₁-C₆-алкила)₂;

R^{3h} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -O-(C₁-C₆-алкил)-OH, -O-(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкила)₂ или оксо;

Q представляет собой моноциклическую или бициклическую C₆-C₁₀-арильную группу, моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу с 5-10 кольцевыми членами, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, C₃-C₈-циклоалкильную группу или 3-7-членную гетероциклическую неароматическую группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где C₆-C₁₀-арильная группа, гетероарильная группа, циклоалкильная группа и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями R^Q;

R^Q в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-галогеналкила, -C₂-C₆-алкенила, -C₂-C₆-алкинила, -OH, -O-(C₁-C₆-алкила), -O-(C₁-C₆-галогеналкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкила), -N(C₁-C₆-алкила)₂, -C(=O)-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆-алкила), -C(=O)N(C₁-C₆-алкила)₂, -S(=O)₂-(C₁-C₆-алкила), фенила или гетероарильной группы с 5-10 кольцевыми членами, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, и, если Q представляет собой гетероциклическую группу, гетероциклическая группа может быть замещенной одним оксо-заместителем;

R⁴ выбран из моноциклической или бициклической C₆-C₁₀-арильной группы, моноциклической или

бициклической гетероарильной группы с 5-10 кольцевыми членами, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или моноциклической или бициклической гетероциклической неароматической группы с 5-10 кольцевыми членами, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, где C_6 - C_{10} -арильная группа, гетероарильная группа или гетероциклическая группа являются незамещенными или замещенными 1, 2 или 3 заместителями R^{4a} ;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, - C_1 - C_6 -алкила, - C_1 - C_6 -галогеналкила, -OH, -O- $(C_1$ - C_6 -алкила), -O- $(C_1$ - C_6 -галогеналкила), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкила), -N(C_1 - C_6 -алкила)₂, -C(=O)- $(C_1$ - C_6 -алкила), -C(=O)OH, -C(=O)-O- $(C_1$ - C_6 -алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_1 - C_6 -алкила) или -C(=O)N(C_1 - C_6 -алкила)₂, и, если R^4 представляет собой гетероциклическую группу, гетероциклическая группа может быть дополнительно замещена одним оксо-заместителем.

36. Способ по п.35, где циклизация дополнительно включает нагревание соединения формулы V, его соли, его таутомера или соли таутомера в присутствии кислоты или основания.

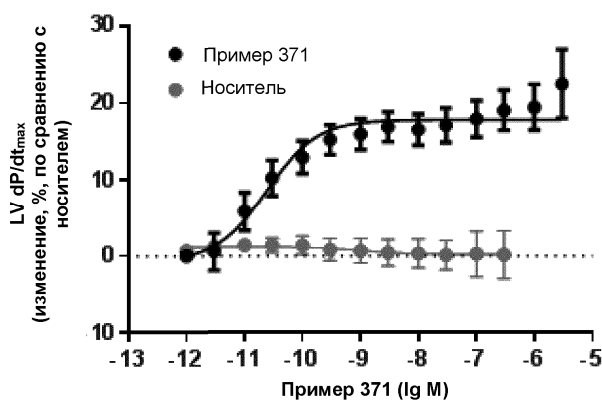
37. Способ по п.36, где нагревание соединения формулы V, его соли, его таутомера или соли таутомера включает нагревание соединения до температуры от 50 до 100°C.

38. Способ по п.35, где основание представляет собой гидроксид металла.

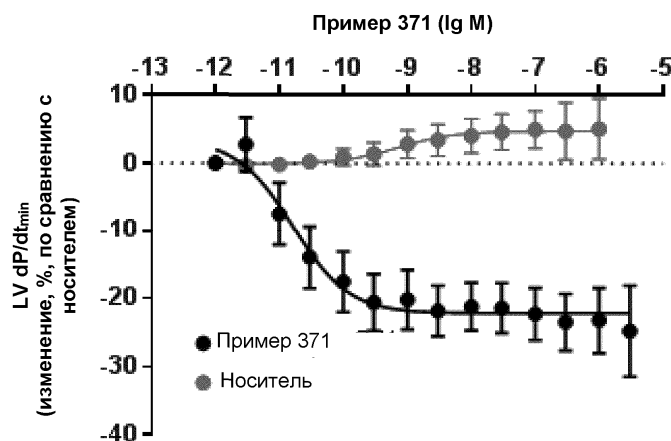
39. Способ по п.38, где циклизацию осуществляют в спиртовом растворителе.

40. Способ по п.35, где кислота выбрана из сульфоновой кислоты, карбоновой кислоты, полифосфорной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты или хлористоводородной кислоты.

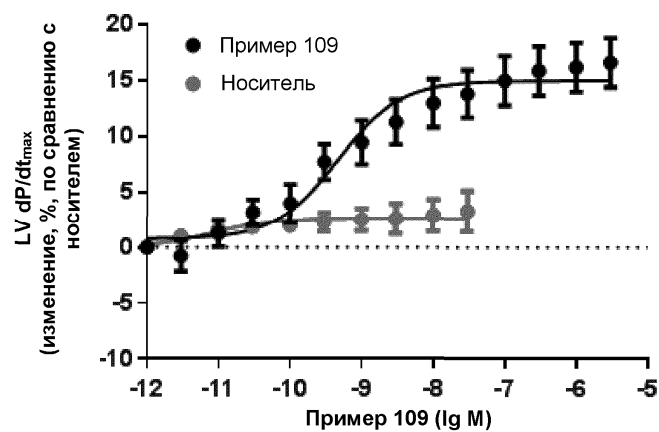
41. Способ по п.40, где циклизацию осуществляют в циклическом простом эфире, ациклическом простом эфире, N,N-диметилформамиде или ацетонитриле.



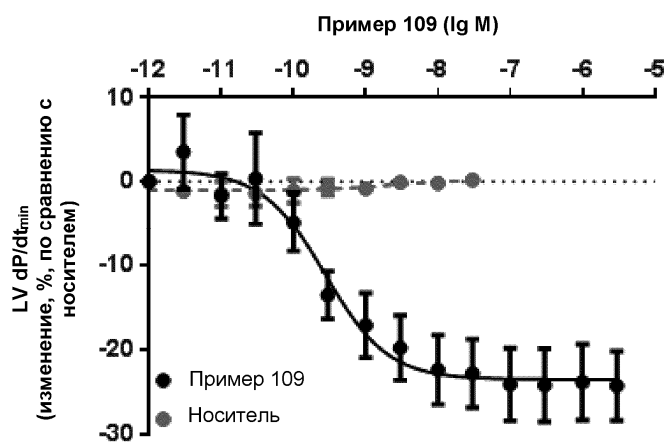
Фиг. 1А



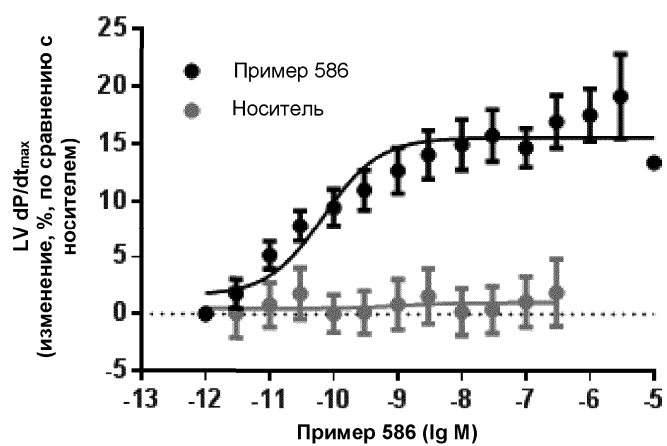
Фиг. 1В



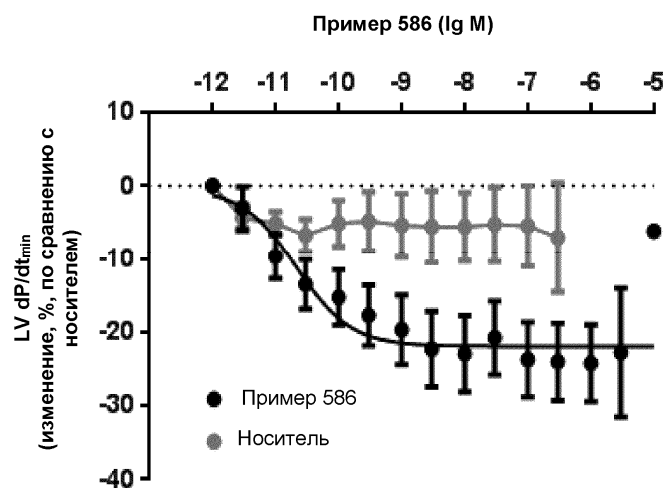
Фиг. 2А



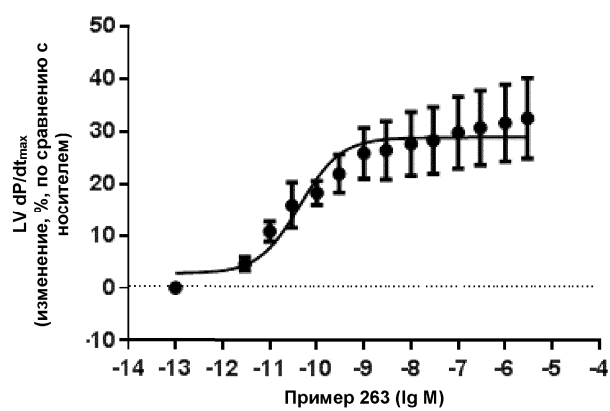
Фиг. 2В



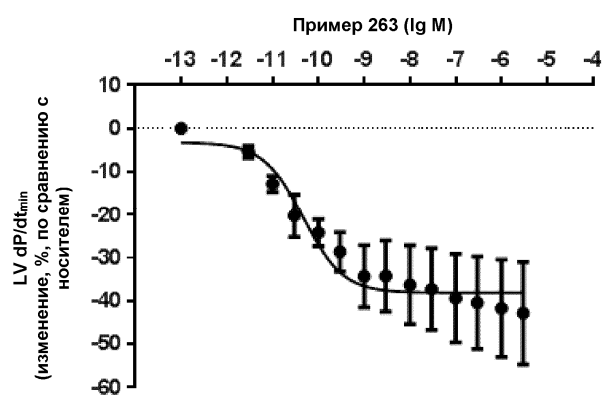
Фиг. 3А



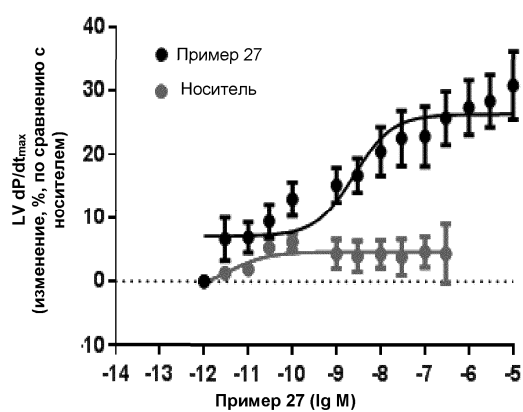
Фиг. 3В



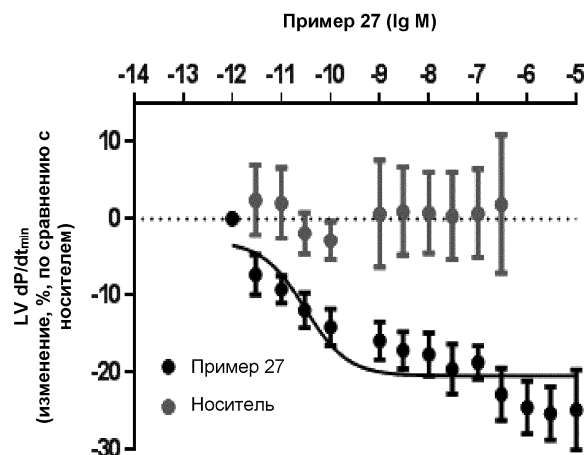
Фиг. 4А



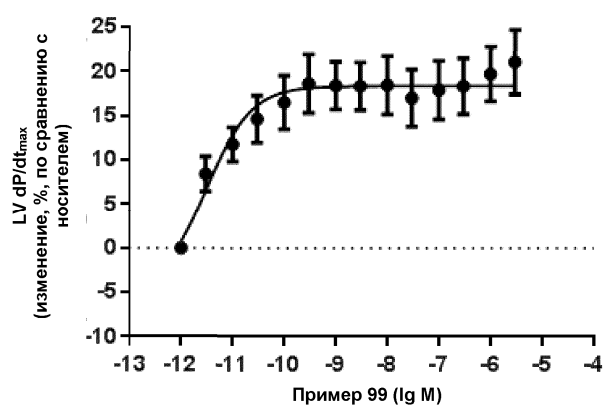
Фиг. 4В



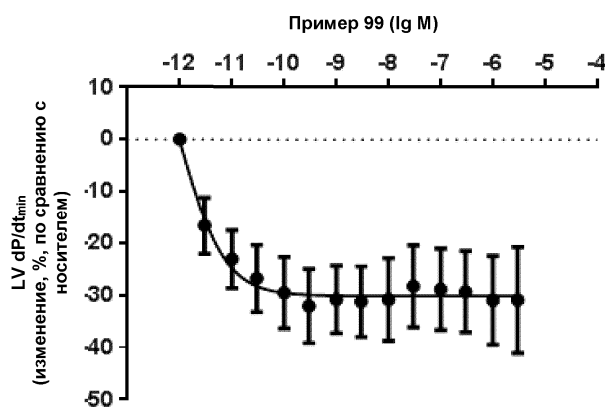
Фиг. 5А



Фиг. 5В

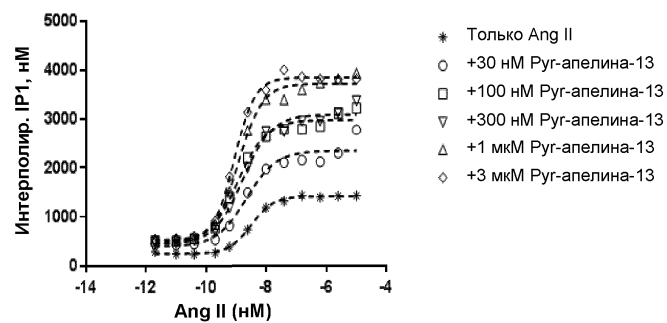


Фиг. 6А



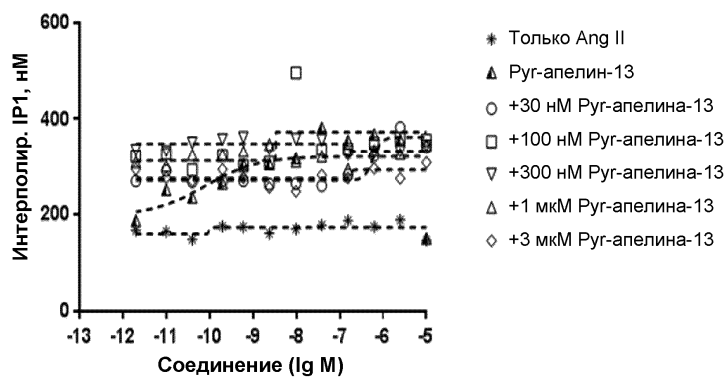
Фиг. 6В

Устойчивая клеточная линия hAPJ-hAT1R



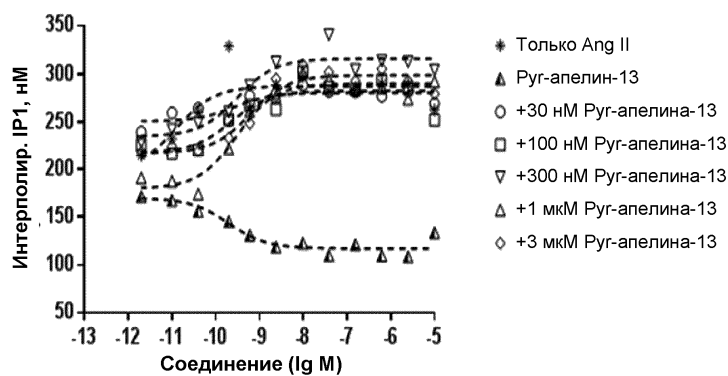
Фиг. 7

Устойчивая клеточная линия hAPJ



Фиг. 8

Устойчивая клеточная линия hAT1R



Фиг. 9

