УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119932** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)
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

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2017 12492**

(22) Дата подання заявки: **18.05.2016**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.08.2019**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/164,106**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **20.05.2015**

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

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.04.2018, Бюл.№ 8**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.08.2019, Бюл.№ 16**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT **PCT/US2016/033088, 18.05.2016**

(72) Винахідник(и):
Чень Нін (US),
Чень Сяоці (US),
Чень Іньгун (US),
Чен Алан К. (US),
Коннорс Річард В. (US),
Дейґнан Джеффрі (US),
Дренсфілд Пол Джон (US),
Ду Сяохой (US),
Фу Цзіце (US),
Хіт Джулі Енн (US),
Горн Деніел Б. (US),
Гаузе Джонатан (US),
Келлер Меттью Р. (US),
Кгакоо Ааріф Юсуф (US),
Копескі Девід Джон (US),
Лай Су-Джень (US),
Ма Чжигуа (US),
Макґі Лоуренс Р. (US),
Медіна Хуліо К. (US),
Мігалік Джеффрі Т. (US),
Нісімура Нобуко (US),
Олсон Стівен Г. (US),
Паттаропонґ Ватее (US),
Свамінат Ґаятрі (US),
Ван Сяодун (US),
Ян Кевін (US),
Ех Вень-Чень (US),
Дебенедетто Міккель В. (US),
Фаррел Роберт П. (US),
Гедлі Саймон Дж. (US),
Джадд Тед К. (US),
Кайзер Франк (US)

(73) Власник(и):
ЕМДЖЕН ІНК.,
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, United States of America (US)

(74) Представник:
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115

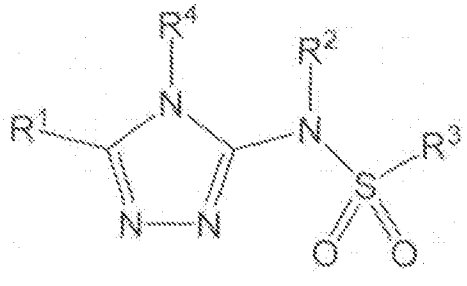
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2014/005181 A1, 02.01.2014
WO 2015/184011 A2, 03.12.2015

(54) ТРИАЗОЛОВІ АГОНІСТИ РЕЦЕПТОРА APJ

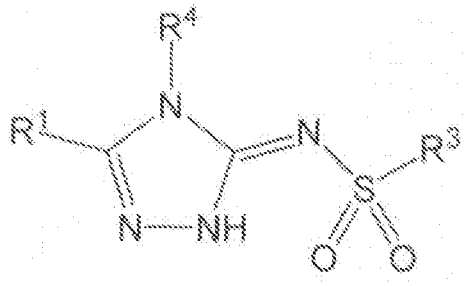
(57) Реферат:

UA 119932 C2

Сполуки формули I і формули II, їх фармацевтично прийнятні солі, їх стереоізомери або їх суміші є агоністами рецептора APJ і їх можна застосовувати для лікування серцево-судинних й інших станів. Сполуки формули I і формули II мають наступні структури:



, (I)



, (II)

де визначення змінних наведені в описі.

ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[001] Дана заявка претендує на пріоритет на підставі попередньої заявки на патент США №62/164106, поданої 20 травня 2015 року, вміст якої включений у дану заявку у всій повноті за допомогою посилання для всіх задач так само, як й у випадку якби вона була повністю включена в даний опис.

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

[002] Даний винахід відноситься до сполук, які можуть діяти в якості агоністів рецептора APJ, і до композицій, що включають сполуки, які є агоністами рецептора APJ. Сполуки і композиції можна застосовувати для активації рецептора APJ і для лікування різних хворобливих станів. Наприклад, однією з областей, де можна застосовувати зазначені сполуки, є лікування серцево-судинних станів. Зокрема, сполуки можна застосовувати для поліпшення скорочувальної здатності та фракції викиду в суб'єктів із хронічною серцевою недостатністю та можна застосовувати для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[003] Апелін являє собою ендогенний ліганд APJ (APLNR, ліганд, подібний до рецептора ангіотензину-1). Рецептор APJ є членом сімейства родопсин-подібних рецепторів, сполучених з G білком (GPCR). Система апелін/APJ перебуває у багатьох тканинах, зокрема в серці, нирках, підшлунковій залозі, легенях і центральній нервовій системі. Це дозволяє припустити виконання різноманітних ролей зазначеною системою для фізіології та патології у ссавців.

[004] Пептиди апеліну утворюються в результаті процесингу пре-про-форми, що складається з 77 залишків, у більше дрібні біоактивні фрагменти, головним чином, у форму, що складається з 36 залишків (апелін 42-77 - також називаний апелін-36), і більше дрібний поліпептид з 13 залишків (апелін 65-77 - також називаний апелін-13) Hosoya et al., J. Biol. Chem. 275:21061-21067, 2000. Раніше було визначено, що пептиди апеліну є ендогенними лігандами орфанного рецептора APJ члена суперсімейства семи трансмембранних рецепторів, сполучених з G-білком. Tatemoto et al., Biochem. Biophysi. Res. Commun. 251:471-476, 1998. Повідомлялося, що одна з виявлених коротких більш активних ізоформ, піроглутаматний апелін-13 ([PE65]Apelin-13 (65-77), є найбільш активною та розповсюдженою формою апеліну в серцевій тканині. Maguire et al., Hypertension 54:598-604, 2009. На підставі моделей in vitro та доклінічних моделей було зроблено припущення про те, що система апелін/APJ впливає на гомеостаз, а також метаболізм у серцево-судинній системі. Barnes et al., Heart 96:1011-1016, 2010. Рівень апеліну в кровотоці є непостійним, і апелін-13 має невеликий період напіввиведення з плазми <5 хвилин, що викликає короткострокові ефекти в серцево-судинній системі.

[005] Екзогенний апелін у субнаномолярних концентраціях збільшує скорочувальну здатність у зрізах передсердь та суцільних серцях пацюків in vitro та збільшує скорочення саркомера аж до 140% у виділених кардіоміоцитах. Barnes et al., Heart 96:1011-1016, 2010. Апелін також має високоактивну інотропну дію у дослідженні ізольованого серця ex vivo. Невідкладна інфузія апеліну in vivo відновлює фракцію викиду, підвищує хвилинний об'єм кровотоку в серці та знижує кінцевий діастоличний тиск у лівому шлуночку у пацюків із хронічною серцевою недостатністю. Berry et al., Circulation 110:187-193, 2004. Екзогенний апелін з високою активністю підсилює скорочувальну здатність міокарда та при цьому не викликає гіпертрофію лівого шлуночка, а також зниження переднавантаження та постнавантаження шлуночків. Barnes et al., Heart 96:1011-1016, 2010.

[006] У дослідженнях Кавамата (Kawamata) зі співавторами і Хосоя (Hosoya) зі співавторами було показано, що короткий пептид апелін-13 мав афінність in vitro до рецептора APJ, приблизно в 3,5 рази більше високу у порівнянні з апеліном-36. Kawamata et al., BBA 1538: 162-171, 2001, Hosoya et al., JBC 275: 21061-21067. Відомі повідомлення про аналоги апеліну-13, що містять канонічні або неканонічні амінокислоти в якості єдиного замісника. Автори також повідомляли про подвійне та потрійне заміщення апеліну 66-77 й апеліну 63-77, але не апеліну-13. Акцент був зроблений на пептидах, у яких відзначали підвищену афінність й активність in vitro у порівнянні з апеліном-13. Nishizawa et al., в: T. Shioiri (ред.), Peptide Science 2000: Proceedings of the 37th Japanese Peptide Symposium, pp. 151-154. Декілька зазначених модифікованих пептидів, якщо не всі, відзначають у більше пізніх дослідженнях. Патент США №7635751.

[007] В опублікованому в 2003 році дослідженні (Medhurst et al., J. Neurochemistry 84:1162-1172, 2003) проводили порівняння активності in vitro апеліну-36, апеліну-17 й апеліну-13. Був зроблений висновок про те, що всі три пептиди мали приблизно рівну активність. Амідування за С-кінцем призводило приблизно до 14-кратного зниження афінності. У більше пізньому

досліджені (Hamada et al., J. Mol. Med. 22:547-552, 2008) повідомлялося про циклічні аналоги апеліну-13. При дослідженні активності in vitro всі три аналоги зберігали функціональну активність, але на більше низькому рівні у порівнянні з апеліном-13.

[008] Скорочений пептид апеліну, що містить 12 амінокислот, що має активність ліганду APJ, був описаний у виданому в 2009 році патенті (патент США №7635751). Пептид може бути заміщений однією неканонічною амінокислотою. В іншій заявці, WO 2013/111110 A2 і патент США №8673848, також описані циклічні міметики апеліну.

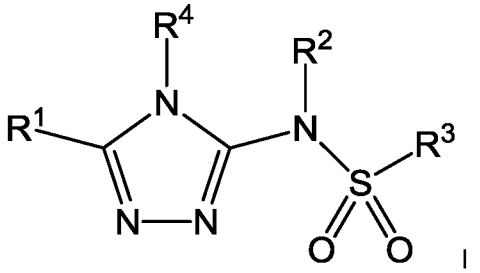
[009] В іншому дослідженні повідомлялося про синтез аналогів апеліну-13, заміщених неканонічними амінокислотами за С-кінцем молекули, але не пегільованих за N- або С-кінцем або іншою сайт-специфічною ділянкою. Проте, також повідомлялося, що застосування внутрішніх ПЕГ-спейсерів (короткий ПЕГ (n=4 або 6) знижувало активність аналогів пептидів, що мають делеції в середині послідовності, що містять менше число амінокислотних залишків у порівнянні з апеліном-13. Murza et al. ChemMedChem 7:318-325, 2012. Крім того, у заявці PCT/US2013/075773 описана група модифікацій, включаючи заміщення неканонічними амінокислотами і зміни за N- і С-кінцем молекули апеліну, які можуть впливати, крім іншого, на активність молекули. Підвищена активність може виникати в результаті збільшення періоду напіввиведення або зниження руйнування у порівнянні з апеліном дикого типу.

[010] Незважаючи на всі успіхи в області пептидів, існує необхідність у низькомолекулярних агоністах рецептора APJ. Проте, в даній області вдалося досягти деякого прогресу. Наприклад, у WO 2014/044738 описані різні похідні амідів бензімідазол-карбонових кислот як модуляторів рецептора APJ.

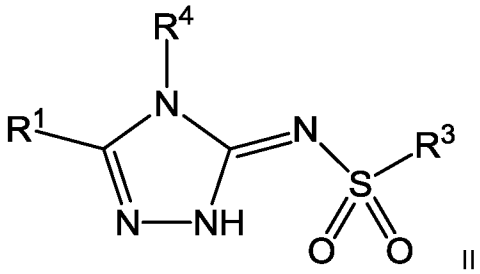
[011] Зберігається необхідність в агоністах рецептора APJ, які можна застосовувати для лікування різних серцево-судинних й інших станів. У даній заявці описані зазначені агоністи рецептора APJ, які можуть підходити для застосування в якості терапевтичних агентів для лікування різних станів. Зазначені сполуки можуть бути особливо ефективними при лікуванні серцево-судинних станів. Наприклад, зазначені сполуки можуть бути ефективними при лікуванні станів, таких як хронічна систолічна серцева недостатність та хронічна діастолічна серцева недостатність.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[012] Згідно з одним із аспектів у винаході запропонована сполука формули I або формули II:



I



II

або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, фармацевтично прийнятна сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш

де:

R^1 являє собою незаміщений піридил, піридоніл або N-оксид піридину або являє собою піридил, піридоніл або N-оксид піридину, заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками R^{1a};

R^{1a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -C_2-C_6 алкенілу, -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 галогеналкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкіл)-

OH, -O-(C_1-C_6 пергалогеналкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -NH_2, - NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, - C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, фенілу, -C(=O)-(гетероциклілу) або гетероциклільної групи, де гетероциклільна група в -C(=O)-(гетероциклілі) або гетероциклільній групі являє собою 3-7-членне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S;

R^2 вибраний з -H або C_1-C_4 алкілу або відсутній в сполуках формули II;

R^3 вибраний з незаміщеного C_1-C_{10} алкілу, C_1-C_{10} алкілу, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками R^{3a}, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -NH-($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, групи формули -($CR^{3d}R^{3e}$)-($CR^{3f}R^{3g}$)-Q, групи формули -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q або групи формули -(гетероцикліл)-Q, де гетероцикліл в -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів в кільці, 1, 2 або 3 з яких являють собою гетероатоми, вибрані з N, O або S, і є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 замісниками R^{3h};

R^{3a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), C_2-C_6 алкенілу, C_2-C_6 алкінілу, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або - N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3b} і R^{3c} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3d} і R^{3e} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3f} і R^{3g} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3h} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$ або оксо;

Q являє собою моноциклічну або біциклічну C_6-C_{10} арильну групу, моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, C_3-C_8 циклоалкільну групу або 3-7 членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10} арильна група, гетероарильна група, циклоалкільна група та гетероциклільна група є незаміщеними або заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками R^Q;

R^Q у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -C_2-C_6 алкенілу, -C_2-C_6 алкінілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), - N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)NH_2, - C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 алкілу), фенілу або гетероарильної групи, і гетероциклільна група Q може бути заміщена 1 оксо-замісником R^Q;

R^4 вибраний з моноциклічної або біциклічної C_6-C_{10} арильної групи, моноциклічної або біциклічної гетероарильної групи, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, або моноциклічної або біциклічної гетероциклільної групи, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10} арильна група, гетероарильна група або гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 замісниками R^{4a}; і

R^{4a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), –N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу) або -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, і гетероциклільна група R^4 може бути додатково заміщена 1 оксо-замісником.

[013] У деяких варіантах реалізації сполуки формули I або формули II або її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші щонайменше один із наведених нижче пунктів вірний, якщо R^4 являє собою незаміщене або заміщене фенільне кільце, і R^3 являє собою групу формули -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q:

a) R^4 заміщений щонайменше однією -O-(C_1-C_6 алкільною) групою;

b) Q не є оксадіазолом;

c) R^{3b} не є -H;

d) R^{3c} не є -H;

e) R^1 не є 2-піридильною групою; або

f) R^4 заміщений двома або більше -O-(C_1-C_6 алкільними) групами.

[014] Різноманітні інші варіанти реалізації сполуки формули I або формули II наведені в даному описі.

[015] Також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, носій або розріджувач і сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, фармацевтично прийнятну сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш згідно з будь-яким із варіантів реалізації.

[016] В інших варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб лікування серцево-судинного стану. Зазначені способи, як правило, включають введення суб'єкту ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з будь-яким із варіантів реалізації або фармацевтичної композиції згідно з будь-яким із варіантів реалізації. У деяких із зазначених варіантів реалізації серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність. У деяких із зазначених варіантів реалізації серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду, при цьому в інших варіантах реалізації зазначений стан являє собою серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду. Таким чином, у деяких варіантах реалізації серцево-судинний стан являє собою хронічну систолічну серцеву недостатність або хронічну діастолічну серцеву недостатність. В інших варіантах реалізації серцево-судинний стан являє собою гостру серцеву недостатність, при цьому в інших варіантах реалізації серцево-судинний стан являє собою гіпертензію.

[017] В інших варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб поліпшення скорочувальної здатності серця в суб'єкта. Зазначені способи, як правило, включають введення суб'єкту ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з будь-яким із варіантів реалізації або фармацевтичної композиції згідно з будь-яким із варіантів реалізації.

[018] В інших варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб збільшення фракції викиду в суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану. Зазначені способи, як правило, включають введення суб'єкту ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з будь-яким із варіантів реалізації або фармацевтичної композиції згідно з будь-яким із варіантів реалізації. У зазначених варіантах реалізації фракція викиду збільшується в суб'єкта після введення.

[019] В інших варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб лікування стану в суб'єкта, при якому бажано активувати рецептор APJ. Зазначені способи, як правило, включають введення суб'єкту ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з будь-яким із варіантів реалізації або фармацевтичної композиції згідно з будь-яким із варіантів реалізації. У деяких із зазначених варіантів реалізації стан являє собою ожиріння або діабет, при цьому в інших із зазначених варіантів реалізації стан являє собою діабетичну нефропатію або хронічну хворобу нирок.

[020] В інших варіантах реалізації у винаході запропонована сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, фармацевтично прийнятна сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш згідно з будь-яким із варіантів реалізації або фармацевтична композиція згідно з будь-яким із варіантів реалізації для застосування для лікування серцево-судинного стану. У деяких із зазначених варіантів реалізації серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність. У деяких із зазначених варіантів реалізації серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду, при цьому в інших варіантах реалізації зазначений стан являє собою серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду. Таким чином, у деяких варіантах реалізації серцево-судинний стан являє собою хронічну систолічну серцеву недостатність або хронічну діастолічну серцеву недостатність. В інших варіантах реалізації серцево-судинний стан являє собою гостру серцеву недостатність, при цьому в інших варіантах реалізації серцево-судинний стан являє собою гіпертензію.

[021] В інших варіантах реалізації у винаході запропонована сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, фармацевтично прийнятна сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш згідно з будь-яким із варіантів реалізації або фармацевтична композиція згідно з будь-яким із варіантів реалізації для поліпшення скорочувальної здатності серця в суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану.

[022] В інших варіантах реалізації у винаході запропонована сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, фармацевтично прийнятна сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш згідно з будь-яким із варіантів реалізації або фармацевтична композиція згідно з будь-яким із варіантів реалізації для збільшення фракції викиду в суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану.

[023] В інших варіантах реалізації у винаході запропонована сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, фармацевтично прийнятна сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш згідно з будь-яким із варіантів реалізації або фармацевтична композиція згідно з будь-яким із варіантів реалізації для лікування стану в суб'єкта, при якому бажано активувати рецептор APJ. У деяких із зазначених варіантів реалізації стан являє собою ожиріння або діабет, при цьому в деяких інших із зазначених варіантів реалізації стан являє собою діабетичну нефропатію.

[024] Інші завдання, відмінні ознаки і переваги винаходу стануть зрозумілими фахівцям в даній області техніки після вивчення наступного опису та формули винаходу.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[025] На ФІГ. 1А наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 371 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 371 збільшує не залежну від навантаження скорочувальну здатність серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[026] На ФІГ. 1В наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 371 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 371 збільшує не залежну від навантаження релаксацію серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[027] На ФІГ. 2А наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 109 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 109 збільшує не залежну від навантаження скорочувальну здатність серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[028] На ФІГ. 2В наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 109 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 109 збільшує не залежну від навантаження релаксацію серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[029] На ФІГ. 3А наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 586 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 586 збільшує не залежну від навантаження скорочувальну здатність серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[030] На ФІГ. 3В наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 586 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 586 збільшує не залежну від навантаження релаксацію серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[031] На ФІГ. 4А наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 263 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 263 збільшує не залежну від навантаження скорочувальну здатність серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[032] На ФІГ. 4В наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 263 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 263 збільшує не залежну від навантаження релаксацію серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[033] На ФІГ. 5А наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 27 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 27 збільшує не залежну від навантаження скорочувальну здатність серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[034] На ФІГ. 5В наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 27 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 27 збільшує не залежну від навантаження релаксацію серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[035] На ФІГ. 6А наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 99 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 99 збільшує не залежну від навантаження скорочувальну здатність серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[036] На ФІГ. 6В наведений графік залежності dP/dt_{max} у лівому шлуночку від концентрації сполуки згідно з прикладом 99 у серці пацюків лінії Спраг-Доулі, яким раніше не проводили лікування, у порівнянні з носієм ex vivo з використанням апарата Лангендорфа. Показано, що сполука згідно з прикладом 99 збільшує не залежну від навантаження релаксацію серця у видалених серцях пацюків після перфузії.

[037] На ФІГ. 7 наведений графік, на якому відзначені різні концентрації ангіотензину (AngII) при фіксованій концентрації pyr-апеліну-13, що додається до стійкої клітинної лінії CHO з подвійною експресією людського APJ-AT1R (ангіотензин 1 типу). Функцію накопичення інозитолу фосфату (IP1) вимірювали за резонансним переносом енергії флюоресценції з годиною роздільною здатністю (TR-FRET) при 620 нм і 665 нм, відповідно. Додавання pyr-апеліну-13 індукує позитивну взаємодію AT1R при активації рецептором APJ.

[038] На ФІГ. 8 наведений графік, на якому відзначені різні концентрації ангіотензину (AngII) при фіксованій концентрації pyr-апеліну-13, що додається до людського рецептора APJ, експресованого в клітинній лінії CHO. Функцію накопичення інозитолу фосфату (IP1) вимірювали за резонансним переносом енергії флюоресценції з годиною роздільною здатністю (TR-FRET) при 620 нм і 665 нм, відповідно. Позитивну взаємодію при введенні pyr-апеліну-13 не спостерігали, якщо відбувалася тільки експресія людського рецептора APJ.

[039] На ФІГ. 9 наведений графік, на якому відзначені різні концентрації ангіотензину (AngII) при фіксованій концентрації pyr-апеліну-13, що додається до людського рецептора AT1R, експресованого в клітинній лінії CHO. Функцію накопичення інозитолу фосфату (IP1) вимірювали за резонансним переносом енергії флюоресценції з годиною роздільною здатністю (TR-FRET) при 620 нм і 665 нм, відповідно. Позитивну взаємодію при експресії тільки людського рецептора AT1R під дією pyr-апеліну-13 під час відсутності експресії APJ не спостерігали.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[040] Варто розуміти, що якщо не зазначено інше, всі числові значення, що виражають кількості інгредієнтів, реакційні умови тощо, при використанні в описі та формулі винаходу модифіковані у всіх випадках терміном «приблизно». Відповідно, якщо не зазначено протилежне, числові параметри, наведені в наступному описі та прикладеній формулі винаходу, є приблизними і можуть змінюватися залежно від стандартного відхилення, властивого відповідним процедурам їх вимірювання.

[041] Якщо при використанні в даному описі яка-небудь змінна зустрічається більше одного разу в хімічній формулі, то її визначення у кожному випадку не залежить від її визначення у будь-якому іншому випадку. Якщо хімічна структура та хімічна назва суперечать одна одній, то ідентичність сполуки слід визначати за хімічною структурою. Сполуки згідно з даним винаходом можуть містити один або більше хіральних центрів і/або подвійних зв'язків і, таким чином, можуть існувати у вигляді стереоізомерів, такі як ізомери подвійних зв'язків (тобто геометричні ізомери), енантіомери або діастереомери. Відповідно, будь-які хімічні структури, включені в об'єм зображеного опису, в цілому або частково, що мають відносну конфігурацію, включають всі можливі енантіомери і стереоізомери проілюстрованих сполук, включаючи стереоізомерно чисту форму (наприклад, геометрично чисту, енантіомерно чисту або діастереомерно чисту) і суміш енантіомерів і стереоізомерів. Суміші енантіомерів і стереоізомерів можна розділяти на енантіомерні або стереоізомерні компоненти за допомогою технік поділу або технік хірального синтезу, добре відомих фахівцям.

[042] Певні сполуки згідно з даним винаходом можуть містити асиметричні атоми вуглецю (оптичні центри) або подвійні зв'язки; передбачається, що всі рацемати, енантіомери, діастереомери, геометричні ізомери й окремі ізомери включені в об'єм винаходу. Крім того, передбачається, що атропізомери та їх суміші, такі як ізомери, що утворюються в результаті обмеженого обертання відносно двох ароматичних або гетероароматичних кілець, зв'язаних один з одним, включені в об'єм винаходу. Наприклад, якщо R^4 являє собою фенільну групу та заміщений двома групами, зв'язаними з атомами С, розташованими по сусідству з точкою

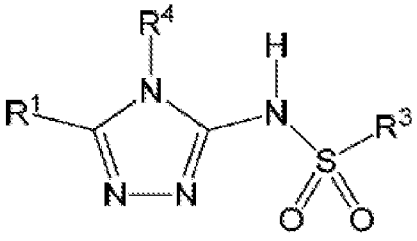
приєднання до атома N триазолу, то обертання фенілу може бути обмежене. У деяких випадках бар'єр обертання є досить високим, що дозволяє розділяти і виділяти різні атропізомери.

[043] При використанні в даному описі, якщо не зазначено інше, термін «стереоізомер» або «стереомерно чистий» означає один стереоізомер сполуки, який по суті не містить інші стереоізомери зазначеної сполуки. Наприклад, стереомерно чиста сполука, що містить один хіральний центр, по суті не містить протилежний енантіомер сполуки. Стереомерно чиста сполука, що містить два хіральних центра, по суті не містить інші діастереомери сполуки. Типова стереомерно чиста сполука містить більше ніж приблизно 80% за масою одного стереоізомера сполуки і менше ніж приблизно 20% за масою інших стереоізомерів сполуки, більше переважно більше ніж приблизно 90% за масою одного стереоізомера сполуки і менше ніж приблизно 10% за масою інших стереоізомерів сполуки, ще більше переважно більше ніж приблизно 95% за масою одного стереоізомера сполуки і менше ніж приблизно 5% за масою інших стереоізомерів сполуки і найбільше переважно більше ніж приблизно 97% за масою одного стереоізомера сполуки і менше ніж приблизно 3% за масою інших стереоізомерів сполуки. Якщо стереохімія структури або фрагмента структури не позначена, наприклад, жирними або пунктирними лініями, то варто розуміти, що структура або фрагмент структури включає всі стереоізомери. Зв'язок, зображений хвилястою лінією, означає, що включені обидва стереоізомера.

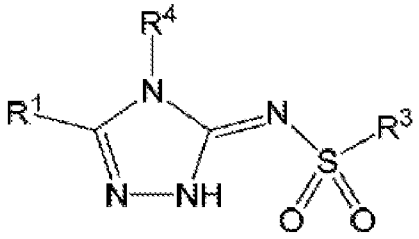
[044] Різні сполуки згідно з даним винаходом містять один або більше хіральних центрів і можуть існувати у вигляді рацемічних сумішей енантіомерів, сумішей діастереомерів або енантіомерно або оптично чистих сполук. У даний винахід включене застосування стереомерно чистих форм зазначених сполук, а також застосування сумішей зазначених форм. Наприклад, суміші, що містять рівні або нерівні кількості енантіомерів конкретної сполуки згідно з даним винаходом, можна застосовувати в способах і композиціях згідно з даним винаходом. Зазначені ізомери можна одержувати за допомогою асиметричного синтезу або розділяти з використанням стандартних технік, таких як хіральні колонки або агенти хірального поділу. Див., наприклад, 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); і 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).

[045] Як відомо фахівцям в даній області техніки, певні сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в одній або більше таутомерних формах. Оскільки для представлення однієї таутомерної форми можна використовувати тільки одну хімічну структуру, слід розуміти, що для зручності опис сполуки даною структурною формулою включає таутомери структури, наведеної на структурній формулі.

[046] Як відзначалося вище, сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в декількох таутомерних формах. Це твердження особливе відноситься до сполук формули I, де R^2 являє собою H. Зазначені форми проілюстровані нижче як таутомер A і таутомер B:



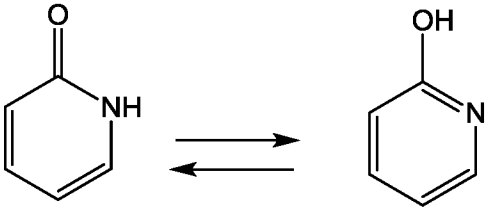
Таутомер A

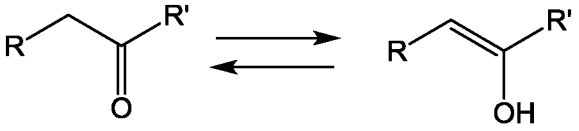


Таутомер B

[047] Сполуки згідно з даним винаходом зображені за допомогою структури і позначені як сполуки у формі «таутомера A». Проте, зокрема мається на увазі та відомо, що сполуки існують у формі «таутомера B», і, таким чином, сполуки у формі «таутомера B» явно розглядають як частину винаходу. Із зазначеної причини формула винаходу відноситься до сполук формули I і формули II. Залежно від сполуки деякі сполуки можуть існувати, головним чином, в одній формі у порівнянні з іншою. Крім того, залежно від сполуки й енергії, необхідної для перетворення одного таутомера в інший, деякі сполуки можуть існувати у вигляді сумішей при КТ, тоді як інші можна виділяти в одній таутомерній формі або в іншій. Прикладами інших таутомерів, зв'язаних зі сполуками згідно з даним винаходом, є сполуки з піридоновою групою (піридиніл), для яких таутомером є гідроксипіридин, і сполуки з кетоновою групою, що мають енольний таутомер.

Приклади зазначених таутомерів показані нижче.





[048] Сполуки згідно з даним винаходом включають, але не обмежуються ними, сполуки формули I і всі фармацевтично прийнятні форми. Фармацевтично прийнятні форми сполук, наведених у даному описі, включають фармацевтично прийнятні солі, сольвати, кристалічні форми (включаючи поліморфи і клатрати), хелати, нековалентні комплекси, проліки та їх суміші. У певних варіантах реалізації сполуки, описані у даній заявці, мають форму фармацевтично прийнятних солей. При використанні в даному описі термін «сполука» включає не тільки сполуку, як таку, але також її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, хелат, нековалентний комплекс, проліки та суміші кожної з наведених вище форм. У деяких варіантах реалізації термін «сполука» включає сполуку, як таку, її фармацевтично прийнятні солі, таутомери сполуки, фармацевтично прийнятні солі таутомерів і складноефірні проліки, такі як складні (C_1-C_4)алкільні ефіри. В інших варіантах реалізації термін «сполука» включає сполуку, як таку, її фармацевтично прийнятні солі, таутомери сполуки, фармацевтично прийнятні солі таутомерів.

[049] Термін «сольват» відноситься до сполуки, утвореної в результаті взаємодії розчинника та сполуки. Підходящі сольвати являють собою фармацевтично прийнятні сольвати, такі як гідрати, включаючи моногідрати і гемігідрати.

[050] Сполуки згідно з даним винаходом також можуть містити ізотопи одного або більше атомів, що становлять зазначені сполуки, у неприродних пропорціях. Наприклад, сполуки можуть містити радіоактивні мітки радіоактивних ізотопів, таких як, наприклад, тритій (^{3}H), йод-125 (^{125}I) або вуглець-14 (^{14}C). Радіомічені сполуки підходять в якості терапевтичних або профілактичних агентів, реагентів для досліджень, наприклад, реагентів для аналізу, і діагностичних агентів, наприклад, агентів для візуалізації in vivo. Передбачається, що всі ізотопні форми сполук згідно з даним винаходом, які можуть бути радіоактивними або нерадіоактивними, включені в об'єм винаходу. Наприклад, якщо зазначено або показано, що змінна являє собою H, це означає, що змінна також може являти собою дейтерій (D) або тритій (T).

[051] «Алкіл» відноситься до насиченої розгалуженої або лінійної одновалентної вуглеводневої групи, отриманої в результаті видалення одного атома водню від одного атома вуглецю у вихідному алкані. Типові алкільні групи включають, але не обмежуються ними, метил, етил, пропіли, такі як пропан-1-іл і пропан-2-іл, бутили, такі як бутан-1-іл, бутан-2-іл, 2-метилпропан-1-іл, 2-метилпропан-2-іл, трет-бутил тощо. У певних варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації алкільні групи включають від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю, при цьому в інших варіантах реалізації алкільні групи включають від 1 до 4 атомів вуглецю. В інших варіантах реалізації алкільна група включає 1 або 2 атома вуглецю. Розгалужені алкільні групи включають щонайменше 3 атоми вуглецю і, як правило, включають від 3 до 7 або у деяких варіантах реалізації від 3 до 6 атомів вуглецю. Алкільна група, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, може бути описана як (C_1-C_6)алкільна група, і алкільна група, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, може бути описана як (C_1-C_4)алкіл. Зазначену номенклатуру також можна використовувати для алкільних груп, що містять різну кількість атомів вуглецю. Термін «алкіл» також можна використовувати, якщо алкільна група являє собою замісник, який є додатково заміщеним, й у зазначеному випадку зв'язок між другим атомом водню й атомом C в алкільному замісник замінений на зв'язок з іншим атомом, включаючи, але не обмежуючись ними, атом галогену або O, N або S. Наприклад, групу -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH слід розглядати як групу, де атом -O зв'язаний

з C_1-C_6 алкільною групою, і один із атомів Н, зв'язаних з атомом С в C_1-C_6 алкільній групі, замінений на зв'язок з атомом О у групі - ОН. В якості іншого прикладу групу -О-(C_1-C_6 алкіл)-О-(C_1-C_6 алкіл) слід розглядати як групу, де атом -О зв'язаний з першою C_1-C_6 алкільною групою, й один із атомів Н, зв'язаних з атомом С у першій C_1-C_6 алкільній групі, замінений на зв'язок із другим атомом О, зв'язаним із другою C_1-C_6 алкільною групою.

[052] «Алкеніл» відноситься до ненасиченої розгалуженої або лінійної вуглеводневої групи, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, отриманий в результаті видалення одного атома водню від одного атома вуглецю у вихідному алкені. Група може мати Z- або Е-конфігурацію (цис- або транс-) щодо подвійного(-их) зв'язку(-ів). Типові алкенільні групи включають, але не обмежуються ними, етеніл; пропеніли, такі як проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, проп-2-ен-1-іл (аліл) і проп-2-ен-2-іл; бутеніли, такі як бут-1-ен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, 2-метилпроп-1-ен-1-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, бута-1,3-дієн-1-іл і бута-1,3-дієн-2-іл; тощо. У певних варіантах реалізації алкенільна група містить від 2 до 20 атомів вуглецю та в інших варіантах реалізації містить від 2 до 6 атомів вуглецю. Алкенільна група, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, може бути описана як (C_2-C_6)алкенільна група.

[053] «Алкініл» відноситься до ненасиченого розгалуженого або лінійного вуглеводню, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, отриманий в результаті видалення одного атома водню від одного атома вуглецю у вихідному алкіні. Типові алкінільні групи включають, але не обмежуються ними, етиніл; пропініл; бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл тощо. У певних варіантах реалізації алкінільна група містить від 2 до 20 атомів вуглецю та в інших варіантах реалізації містить від 2 до 6 атомів вуглецю. Алкінільна група, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, може бути описана як - (C_2- C_6)алкінільна група.

[054] «Алкокси» відноситься до радикала -OR, де R являє собою алкільну групу, таку як визначено в даному описі. Типові приклади включають, але не обмежуються ними, метокси, етокси, пропокси, бутокси, циклогексилокси тощо. Типові алкоксигрупи включають від 1 до 10 атомів вуглецю, від 1 до 6 атомів вуглецю або від 1 до 4 атомів вуглецю в групі R. Алкокси групи, що включають від 1 до 6 атомів вуглецю, можуть бути позначені як -О-(C_1-C_6)алкіл або -О-(C_1-C_6 алкільні) групи. У деяких варіантах реалізації алкоксигрупа може включати від 1 до 4 атомів вуглецю та може бути позначена як -О-(C_1-C_4) алкіл або -О-(C_1-C_4 алкільні) групи.

[055] «Арил» відноситься до одновалентної ароматичної вуглеводневої групи, отриманої в результаті видалення одного атома вуглецю від одного атома вуглецю у вихідній ароматичній системі кілець. Арил включає моноциклічні карбоциклічні ароматичні кільця, наприклад, бензол. Арил також включає біциклічні карбоциклічні ароматичні системи кілець, де кожне з кілець є ароматичним, наприклад, нафталін. Арильні групи, таким чином, можуть включати конденсовані системи кілець, де кожне кільце являє собою карбоциклічне ароматичне кільце. У певних варіантах реалізації арильна група включає від 6 до 10 атомів вуглецю. Зазначені групи можуть бути описані як C_6-C_{10} арильні групи. Арил, проте, не включає або не перекривається будь-яким чином з гетероарилом, який окремо визначений нижче. Таким чином, якщо одне або більше карбоциклічних ароматичних кілець конденсовані з ароматичним кільцем, що містить щонайменше один гетероатом, то отримана система кілець являє собою гетероарильну групу, але не арильну групу, таку як визначено в даному описі.

[056] «Карбоніл» відноситься до радикала -С(О) або групи -С(=О).

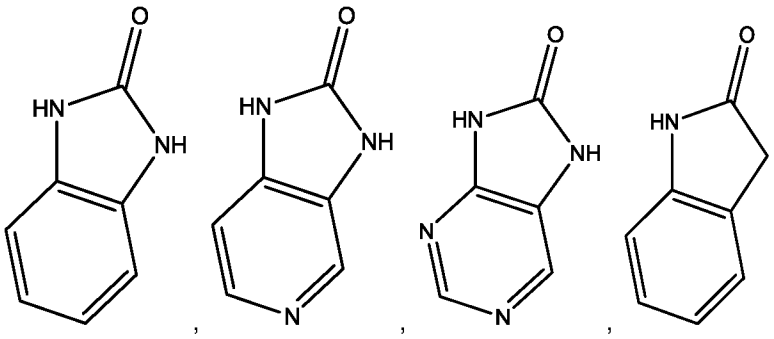
[057] «Карбокси» відноситься до радикала -С(О)ОН.

[058] «Ціано» відноситься до радикала -CN.

[059] «Циклоалкіл» відноситься до насиченої циклічної алкільної групи, отриманої в результаті видалення одного атома вуглецю від одного атома вуглецю у вихідному циклоалкані. Типові циклоалкільні групи включають, але не обмежуються ними, групи, отримані з циклопропану, циклобутану, циклопентану, циклогексану, циклогептану, циклооктану тощо. Циклоалкільні групи можуть бути описані за числом атомів вуглецю в кільці. Наприклад, циклоалкільна група, що містить від 3 до 7 членів в кільці, може бути описана як (C_3-C_7)циклоалкіл, і циклоалкільна група, що містить від 4 до 7 членів в кільці, може бути описана як (C_4-C_7)циклоалкіл. У певних варіантах реалізації циклоалкільна група може являти собою (C_3-C_{10})циклоалкіл, (C_3-C_8)циклоалкіл, (C_3-C_7)циклоалкіл, (C_3-C_6)циклоалкіл або (C_4-C_7)циклоалкільну групу, і зазначені групи можуть бути описані як C_3-C_{10} циклоалкіл, C_3-C_8 циклоалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, C_3-C_6 циклоалкіл або C_4-C_7 циклоалкільні групи з використанням альтернативних позначень.

[060] «Гетероцикліл» відноситься до циклічної групи, що включає щонайменше одне насичене або ненасичене, але неароматичне, циклічне кільце. Гетероциклільні групи включають щонайменше один гетероатом в якості члена кільця. Типові гетероатоми включають О, S і N і вибрані незалежно. Гетероциклільні групи включають моноциклічні системи кілець та біциклічні

системи кілець. Біциклічні гетероциклільні групи включають щонайменше одне неароматичне кільце, що містить щонайменше один гетероатом в якості члена кільця, яке може бути конденсоване з циклоалкільним кільцем або може бути конденсоване з ароматичним кільцем, де ароматичне кільце може бути карбоциклічним або може включати один або більше гетероатомів. Місце приєднання біциклічної гетероциклільної групи може бути розташоване при неароматичному циклічному кільці, яке включає щонайменше один гетероатом, або при іншому кільці гетероциклільної групи. Наприклад, гетероциклільна група, отримана в результаті видалення атома водню в одному з 9-членних гетероциклічних сполук, показаних нижче, може бути приєднана до решти молекули через 5-членне кільце або 6-членне кільце.



У деяких варіантах реалізації гетероциклільна група включає від 5 до 10 членів в кільці, серед яких 1, 2, 3 або 4 або 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, незалежно вибрані з O, S або N. В інших варіантах реалізації гетероциклільна група включає від 3 до 7 членів в кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, незалежно вибрані з O, S або N. У зазначених 3-7-членних гетероциклільних групах лише 1 з атомів в кільці являє собою гетероатом, якщо кільце включає лише 3 члена, і якщо кільце включає 4 члена, то воно включає 1 або 2 гетероатоми. У деяких варіантах реалізації гетероциклільна група включає 3 або 4 члена в кільці, серед яких 1 являє собою гетероатом, вибраний з O, S або N. В інших варіантах реалізації гетероциклільна група включає від 5 до 7 членів в кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, незалежно вибрані з O, S або N. Типові гетероциклільні групи включають, але не обмежуються ними, групи, отримані з епоксидів, азиридину, азетидину, імідазолідину, морфоліну, піперазину, піперидину, гексагідропіримідину, 1,4,5,6-тетрагідропіримідину, піразолідину, піролідину, хінуклідину, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, бензімідазолону, піридинону тощо. Заміщений гетероцикліл також включає системи кілець, заміщені одним або більше оксо (=O) або оксидними ($-O^-$) замісниками, такі як N-оксид піперидинілу, N-оксид морфолінілу, 1-оксо-1-тіоморфолініл, піридиноніл, бензімідазолоніл, бензо[d]оксазол-2(3H)-оніл, 3,4-дигідроізохінолін-1(2H)-оніл, індолініоніл, 1H-імідазо[4,5-c]піридин-2(3H)-оніл, 7H-пурин-8(9H)-оніл, імідазолідин-2-оніл, 1H-імідазол-2(3H)-оніл, 1,1-діоксо-1-тіоморфолініл тощо.

[061] «Захворювання» відноситься до будь-якого захворювання, порушення, стану, симптому або показання.

[062] «Галоген-» або «галоген» відноситься до фтору, хлору, брому або йоду.

[063] «Галогеналкіл» відноситься до алкільної групи, в якій щонайменше один атом водню замінений на галоген. Таким чином, термін «галогеналкіл» включає моногалогеналкіл (алкіл, заміщений одним атомом галогену) і полігалогеналкіл (алкіл, заміщений двома або більше атомами галогенів). Типові «галогеналкільні» групи включають дифторметил, 2,2,2-трифторетил, 2,2,2-трихлоретил тощо. Термін «пергалогеналкіл» означає, якщо не зазначено інше, алкільну групу, в якій кожний з атомів водню замінений на атом галогену. Наприклад, термін «пергалогеналкіл» включає, але не обмежується ними, трифторметил, пентахлоретил, 1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлоретил тощо.

[064] «Гетероарил» відноситься до одновалентної гетероароматичної групи, отриманої в результаті видалення одного атома вуглецю від одного атома у вихідній гетероароматичній системі кілець. Гетероарильні групи, як правило, включають 5-14-членні, але частіше включають 5-10-членні ароматичні моноциклічні, біциклічні та трициклічні кільця, що містять один або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4, або у певних варіантах реалізації 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де решта атомів в кільці являють собою вуглець. В моноциклічних гетероарильних групах єдине кільце є ароматичним і включає щонайменше один гетероатом. У деяких варіантах реалізації моноциклічна гетероарильна група може включати 5 або 6 членів в кільці та може включати 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, 1, 2 або 3 гетероатоми, 1 або 2

гетероатоми або 1 гетероатом, де гетероатом(-и) незалежно вибраний(-і) з O, S або N. У біциклічних ароматичних кільцях обидва кільця є ароматичними. У біциклічних гетероарильних групах щонайменше одне з кілець повинно містити гетероатом, але обидва кільця не обов'язково повинні містити гетероатом, хоча це і допускається. Наприклад, термін «гетероарил» включає 5-7-членне гетероароматичне кільце, конденсоване з карбоциклічним ароматичним кільцем або конденсоване з іншим гетероароматичним кільцем. В трициклічних ароматичних кільцях всі три кільця є ароматичними, і щонайменше одне з кілець включає щонайменше один гетероатом. У випадку конденсованих біциклічних і трициклічних гетероарильних систем кілець, де лише одне з кілець містить один або більше гетероатомів, місце приєднання може розташовуватися при кільці, що включає щонайменше один гетероатом, або при карбоциклічному кільці. Якщо загальне число атомів S і O в гетероарильній групі перевищує 1, то зазначені гетероатоми не розташовані по сусідству один з одним. У певних варіантах реалізації загальне число атомів S і O в гетероарильній групі становить не більше 2. У певних варіантах реалізації загальне число атомів S і O в ароматичному гетероциклі становить не більше 1. Гетероарил не включає або не перекривається з арилом, таким як визначено вище. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними, групи, отримані з акридину, карбазолу, цинолiну, фурану, імідазолу, індазолу, індолу, індолізину, ізобензофурану, ізохромену, ізоіндолу, ізохіноліну, ізотіазолу, 2H-бензо[d][1,2,3]триазолу, ізоксазолу, нафтиридину, оксадіазолу, оксазолу, піримідину, фенантридину, фенантроліну, феназину, фталазину, птеридину, пурину, піразину, піразолу, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролізину, хіназоліну, хіноліну, хінолізину, хіноксаліну, тетразолу, тіадіазолу, тіазолу, тіофену, триазолу тощо. У певних варіантах реалізації гетероарильна група може являє собою 5-20-членний гетероарил, такий як, наприклад, 5-14-членний або 5-10-членний гетероарил. У певних варіантах реалізації гетероарильні групи можуть являти собою групи, отримані з тіофену, піролу, бензотіофену, 2H-бензо[d][1,2,3]триазолу, бензофурану, індолу, піридину, хіноліну, імідазолу, бензімідазолу, оксазолу, тетразолу та піразину.

[065] «Фармацевтично прийнятний» відноситься до загальноприйнятого для застосування у тварин і більше конкретно у людини.

[066] «Фармацевтично прийнятна сіль» відноситься до сполуки солі, яка є фармацевтично прийнятною та має бажану фармакологічну активність вихідної сполуки. Зазначені солі включають: (1) солі приєднання кислоти, отримані з неорганічних кислот, таких як хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо; або отримані з органічних кислот, таких як оцтова кислота, пропанова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропанова кислота, гліколева кислота, виноградна кислота, молочна кислота, малонова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфокислота тощо; або (2) солі, отримані при заміні кислотного протона, що міститься у вихідній сполуці на іон металу, наприклад, іон лужного металу, іон лужно-земельного металу або іон алюмінію; або координації з органічною основою, такою як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, N-метилглюкамін, дициклогексиламін тощо.

[067] «Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина», «фармацевтично прийнятний носій» або «фармацевтично прийнятний ад'ювант» відносяться, відповідно, до допоміжної речовини, носія або ад'юванта, разом з якими вводять щонайменше одну сполуку згідно з даним винаходом. «Фармацевтично прийнятний наповнювач» відноситься до будь-якого розріджувача, ад'юванта, допоміжної речовини або носія, разом з яким вводять щонайменше одну сполуку згідно з даним винаходом.

[068] «Стереоізомер» відноситься до ізомеру, який відрізняється розташуванням складових його атомів у просторі. Стереоізомери, які є зеркальними відображеннями один одного та мають оптичну активність, називають «енантіомерами», і стереоізомери, які не є зеркальними відображеннями один одного й є оптично активними, називають «діастереомерами».

[069] «Суб'єкт» включає ссавців і людину. Терміни «людина» та «суб'єкт» використовуються в даному описі взаємозамінно.

[070] «Терапевтично ефективна кількість» відноситься до кількості сполуки, яка після введення суб'єкту для лікування захворювання або щонайменше одного з клінічних симптомів захворювання або порушення є достатньою для здійснення зазначеного лікування захворювання, порушення або симптому. «Терапевтично ефективна кількість» може бути різною залежно від сполуки, захворювання, порушення та/або симптомів захворювання або порушення, важкості захворювання, порушення та/або симптомів захворювання або порушення, віку суб'єкта, що зазнає лікування, і/або маси суб'єкта, що зазнає лікування. Відповідна кількість

для даного випадку може бути очевидною фахівцям в даній області техніки або може бути визначена шляхом звичайного експериментального дослідження.

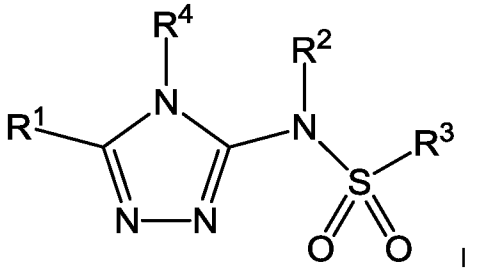
[071] «Лікування» або «спосіб лікування» будь-якого захворювання або порушення відноситься до припинення або ослаблення захворювання, порушення або щонайменше одного з клінічних симптомів захворювання або порушення, до зниження ризику одержання захворювання, порушення або щонайменше одного з клінічних симптомів захворювання або порушення, до придушення розвитку захворювання, порушення або щонайменше одного з клінічних симптомів захворювання або порушення або до зниження ризику розвитку захворювання або порушення або щонайменше одного з клінічних симптомів захворювання або порушення. «Лікування» або «спосіб лікування» також відноситься до придушення захворювання або порушення, яке може бути фізичним (наприклад, являє собою стабілізацію вираженого симптому), фізіологічним (наприклад, являє собою стабілізацію фізичного параметра) або включає обидва зазначених варіанта, або до придушення щонайменше одного фізичного параметра, який може бути не виражений у суб'єкта. Крім того, «лікування» або «спосіб лікування» відноситься до відтермінування появи захворювання або порушення або щонайменше їх симптомів у суб'єкта, який може бути підданий впливу захворювання або порушення або бути схильний до нього, навіть якщо зазначений суб'єкт не відчуває симптомів захворювання або порушення, або вони в нього ще не виявлені.

[072] Звернемося більше докладно до варіантів реалізації даного винаходу. Незважаючи на те, що далі наведений опис певних варіантів реалізації, слід розуміти, що варіанти реалізації даного винаходу не обмежені зазначеними описаними варіантами реалізації. Навпаки, передбачається, що опис варіантів реалізації даного винаходу охоплює альтернативи, модифікації й еквіваленти, які можуть бути включені в рамки сутності й об'єму варіантів реалізації даного винаходу, визначеного у прикладеній формулі винаходу.

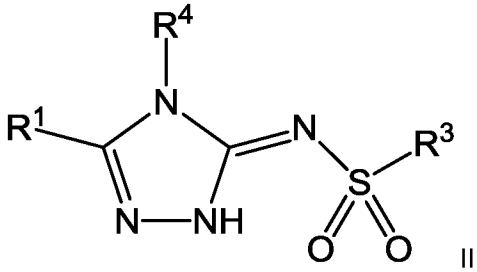
ВАРІАНТИ РЕАЛІЗАЦІЇ

[073] Варіанти реалізації, перераховані нижче, приведені у прономерованій формі для зручності та простоти й ясності опису у випадку посилання до декількох варіантів реалізації.

[074] 1. У першому варіанті реалізації у винаході запропонована сполука формули I або формули II:



I



II

або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, фармацевтично прийнятна сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш,

де:

R^1 являє собою незаміщений піридил, піридоніл або N-оксид піридину або являє собою піридил, піридоніл або N-оксид піридину, заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками R^{1a};

R^{1a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-C_1$-C_6 алкілу, $-C_1$-C_6 галогеналкілу, $-C_1$-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), $-C_2$-C_6 алкенілу, -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу)-OH, -O-(C_1-C_6 галогеналкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - O-(C_1-C_6 пергалогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 пергалогеналкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), $-NH_2$, - NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу),

-C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, фенілу, -C(=O)-(гетероциклілу) або гетероциклільної групи, де гетероциклільна група в -C(=O)-(гетероциклілі) або гетероциклільній групі являє собою 3-7-членне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних із N, O або S;

R^2 вибраний з -H або C_1-C_4 алкілу або відсутній в сполуках формули II;

R^3 вибраний з незаміщеного C_1-C_{10} алкілу, C_1-C_{10} алкілу, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками R^{3a}, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -NH-($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, групи формули -($CR^{3d}R^{3e}$)-($CR^{3f}R^{3g}$)-Q, групи формули -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q або групи формули -(гетероцикліл)-Q, де гетероцикліл в -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів в кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, вибрані з N, O або S, і є незаміщеним або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{3h};

R^{3a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), C_2-C_6 алкенілу, C_2-C_6 алкінілу, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або - N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3b} і R^{3c} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3d} і R^{3e} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3f} і R^{3g} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3h} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$ або оксо;

Q являє собою моноциклічну або біциклічну C_6-C_{10} арильну групу, моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, C_3-C_8 циклоалкільну групу або 3-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10} арильна група, гетероарильна група, циклоалкільна група та гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками R^Q;

R^Q у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -C_2-C_6 алкенілу, -C_2-C_6 алкінілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), - N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)NH_2, - C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 алкілу), фенілу або гетероарильної групи, і гетероциклільна група Q може бути заміщена 1 оксо-замісником R^Q;

R^4 вибраний з моноциклічної або біциклічної C_6-C_{10} арильної групи, моноциклічної або біциклічної гетероарильної групи, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, або моноциклічної або біциклічної гетероциклільної групи, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10} арильна група, гетероарильна група або гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 замісниками R^{4a};

R^{4a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу) або -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, гетероциклільна група R^4 може бути додатково заміщена 1 оксо-замісником; і

крім того, де:

якщо R^4 являє собою незаміщене або заміщене фенільне кільце, і R^3 являє собою групу формули -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q, то є правильним щонайменше один із наступних пунктів:

a) R^4 заміщений щонайменше однією -O-(C_1-C_6 алкільною) групою;

b) Q не є оксадіазолом;

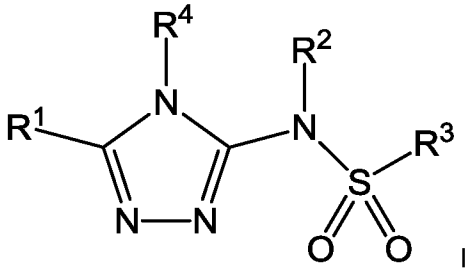
c) R^{3b} не є -H;

d) R^{3c} не є -H;

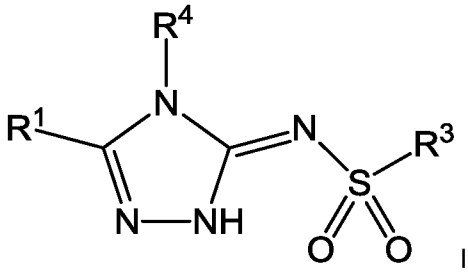
e) R^1 не є 2-піридильною групою; або

f) R^4 заміщений двома або більше -O-(C_1-C_6 алкільними) групами.

[075] 1. В альтернативному першому варіанті реалізації у винаході запропонована сполука формули I або формули II:



I



II

або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, фармацевтично прийнятна сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш,

де:

R^1 являє собою незаміщений піридил, піридоніл або N-оксид піридину або являє собою піридил, піридоніл або N-оксид піридину, заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками R^{1a};

R^{1a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -C_1-C_6 алкіл-OH, -C_1-C_6 галогеналкіл-OH, -C_1-C_6 пергалогеналкіл-OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -C_2-C_6 алкенілу, -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 галогеналкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 пергалогеналкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), - C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, фенілу, -C(=O)-(гетероциклілу), C_3-C_6 циклоалкільної групи або гетероциклільної групи, де гетероциклільна група в -C(=O)-(гетероциклілі) або гетероциклільній групі являє собою 3-7-членне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S;

R^2 вибраний з -H або C_1-C_4 алкілу або відсутній в сполуках формули II;

R^3 вибраний з незаміщеного C_1-C_{10} алкілу, C_1-C_{10} алкілу, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками R^{3a}, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -NH-($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, групи формули -($CR^{3d}R^{3e}$)-($CR^{3f}R^{3g}$)-Q, групи формули -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q або групи формули -(гетероцикліл)-Q, де гетероцикліл в -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів в кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, вибрані з N, O або S, і є незаміщеним або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{3h};

R^{3a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), C_2-C_6 алкенілу, C_2-C_6 алкінілу, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або - N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3b} і R^{3c} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3d} і R^{3e} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3f} і R^{3g} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, C_3-C_6 циклоалкільної групи або 3-7-членної гетероциклільної групи, що містить 1, 2 або 3

гетероатоми, вибрані з N, O або S, де C_3-C_6 циклоалкільна група або 3-7-членна гетероциклільна група R^{3f} або R^{3g} може бути незаміщеною або заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$ або оксо;

R^{3h} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$ або оксо;

Q являє собою моноциклічну або біциклічну C_6-C_{10} арильну групу, моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, C_3-C_8 циклоалкільну групу або 3-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10} арильна група, гетероарильна група, циклоалкільна група та гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками R^Q;

R^Q у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -C_2-C_6 алкенілу, -C_2-C_6 алкінілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), - N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)NH_2, - C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 алкілу), фенілу або гетероарильної групи, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, C_3-C_8 циклоалкільної групи або 3-7-членної гетероциклільної групи, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, і гетероциклільна група Q і циклоалкільна група Q можуть бути заміщені 1 оксо-замісником R^Q, і циклоалкільна група R^Q і гетероциклільна група R^Q можуть бути незамещенними або заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з F, -Cl, - Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -C_2-C_6 алкенілу, -C_2-C_6 алкінілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), - C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу) або - C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^4 вибраний з моноциклічної або біциклічної C_6-C_{10} арильної групи, моноциклічної або біциклічної гетероарильної групи, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, або моноциклічної або біциклічної гетероциклільної групи, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10} арильна група, гетероарильна група або гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 замісниками R^{4a};

R^{4a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), –N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу) або -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, і гетероциклільна група R^4 може бути додатково заміщена 1 оксо-замісником; і

крім того, де:

якщо R^4 являє собою незаміщене або заміщене фенільне кільце, і R^3 являє собою групу формули -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q, то є правильним щонайменше один із наступних пунктів:

a) R^4 заміщений щонайменше однією -O-(C_1-C_6 алкільною) групою;

b) Q не є оксадіазолом;

c) R^{3b} не є -H;

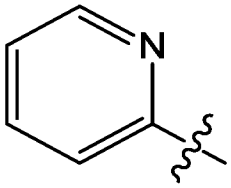
d) R^{3c} не є -H;

e) R^1 не є 2-піридильною групою; або

f) R^4 заміщений двома або більше -O-(C_1-C_6 алкільними) групами.

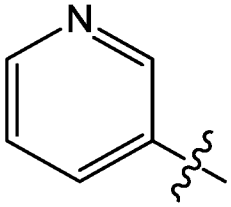
[076] 2. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 являє собою незаміщений піридил або піридил, заміщений 1 або 2 замісниками R^{1a}.

[077] 3. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 являє собою піридил, що має формулу



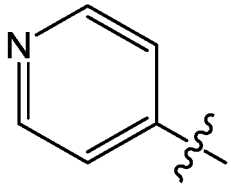
причому піридил є незаміщеним або заміщений 1 або 2 замісниками R^{1a}, і символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[078] 4. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 являє собою піридил, що має формулу



причому піридил є незаміщеним або заміщений 1 або 2 замісниками R^{1a}, і символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

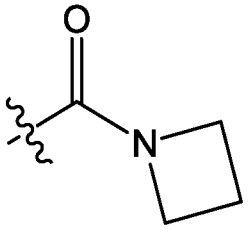
[079] 5. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 являє собою піридил, що має формулу



причому піридил є незаміщеним або заміщений 1 або 2 замісниками R^{1a}, і символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

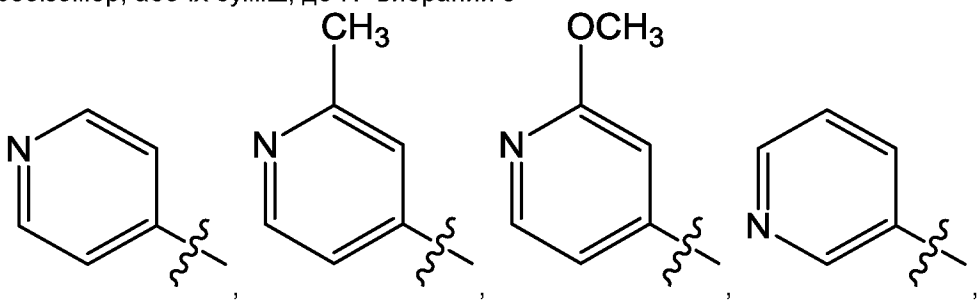
[080] 6. Сполука згідно з будь-яким з варіантів реалізації 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 являє собою незаміщений піридил.

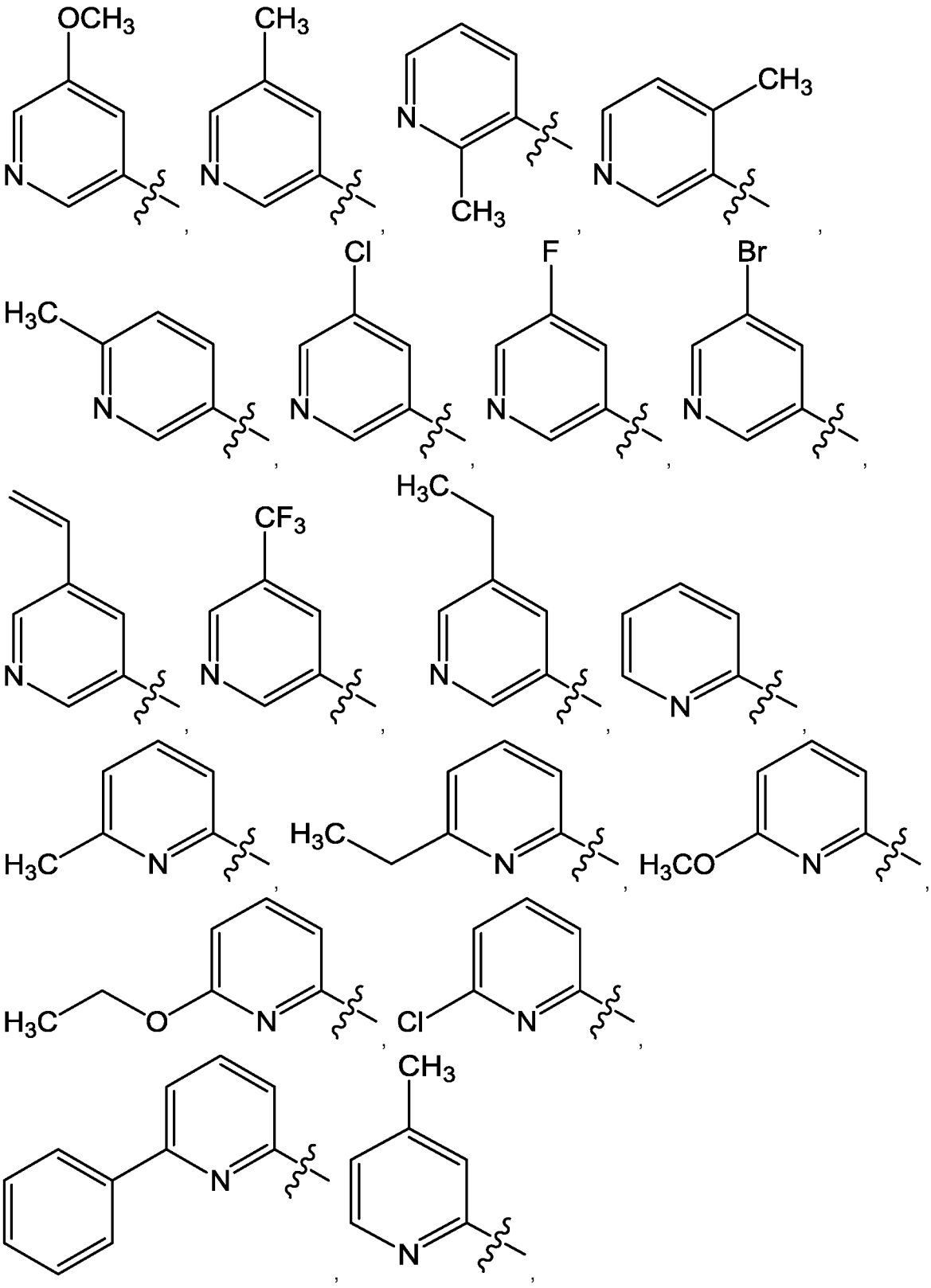
[081] 7. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^{1a} у кожному випадку незалежно вибраний з -CH_3, -CH_2CH_3, -F, -Cl, -Br, -CN, - CF_3, -$CH{=}CH_2$, -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)NH(CH_3)$, -$C(=O)N(CH_3)_2$, -$C(=O)NH(CH_2CH_3)$, -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, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, фенілу або групи формули

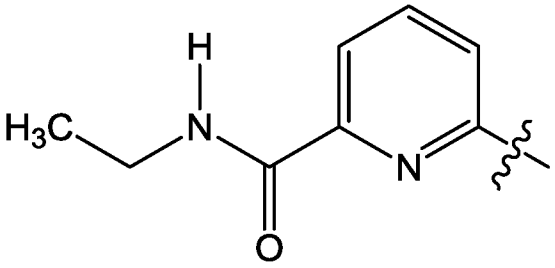
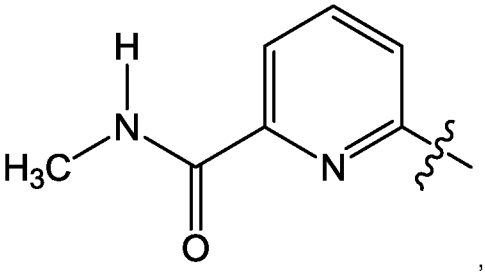
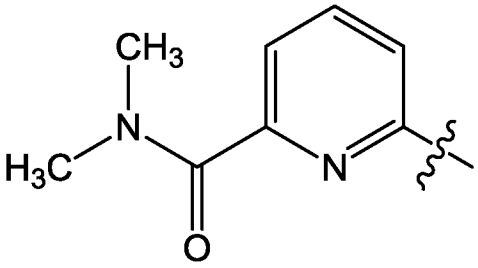
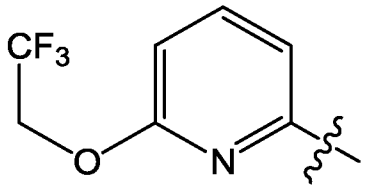
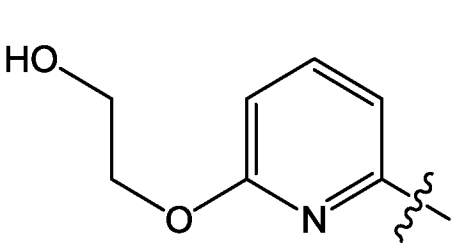
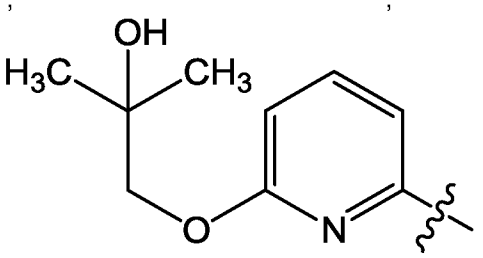
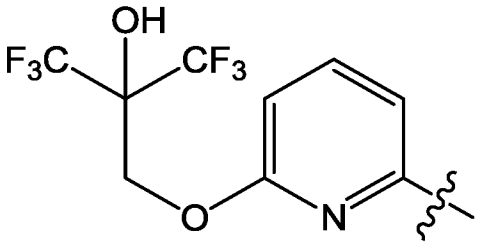
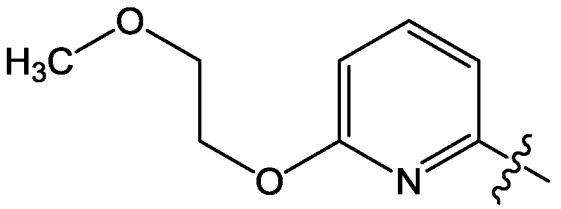
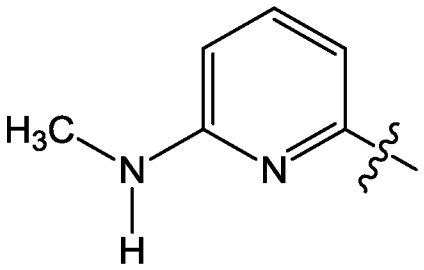
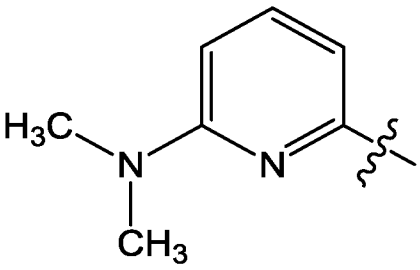
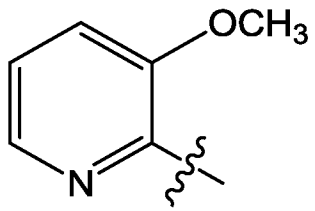
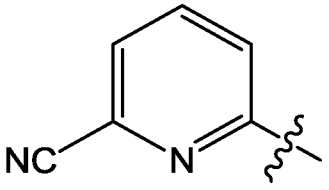
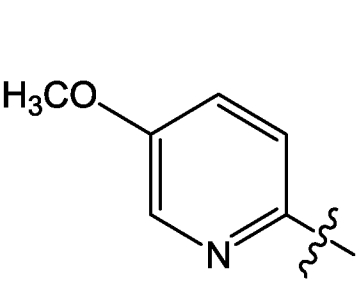
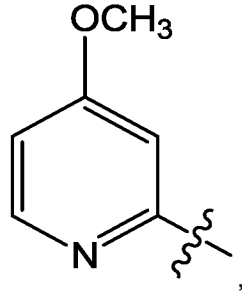


причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

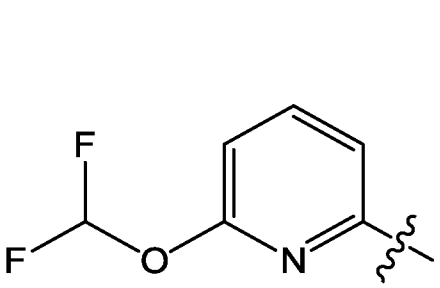
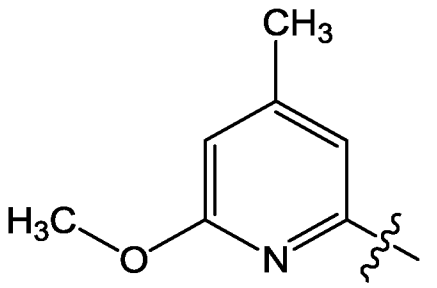
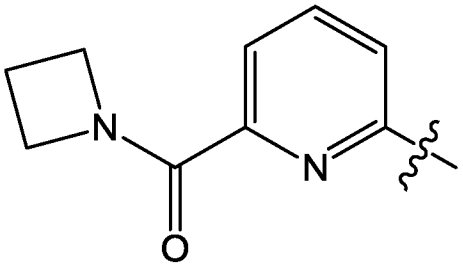
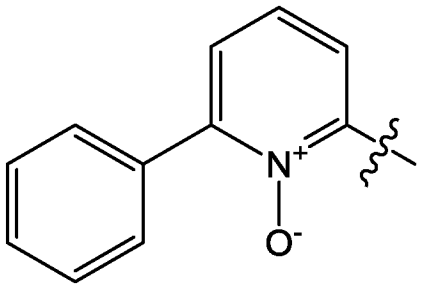
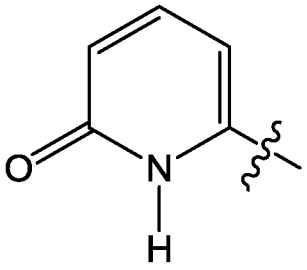
[082] 8. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 вибраний з





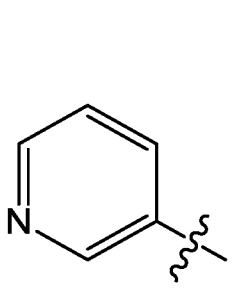
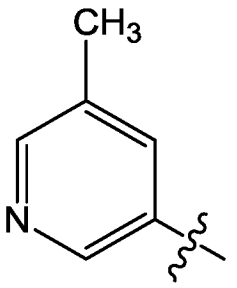
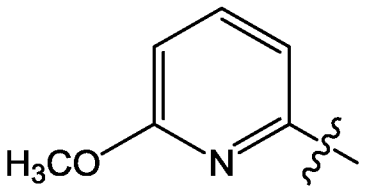
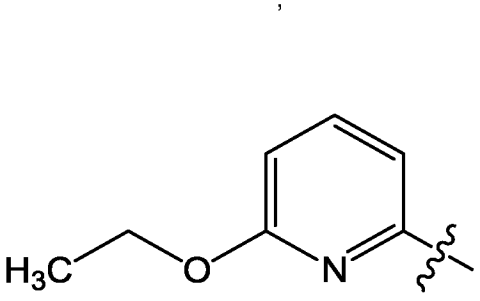
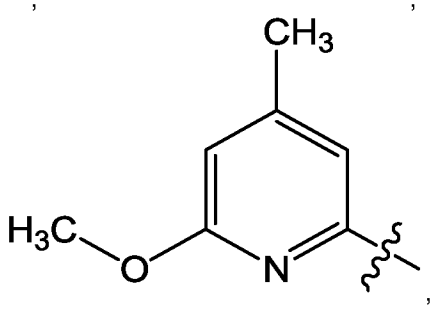
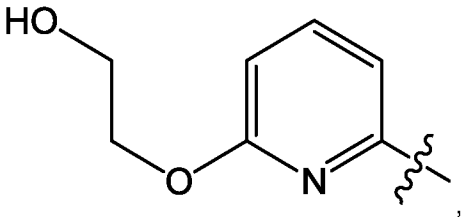
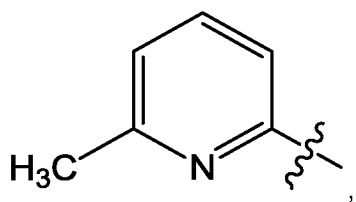

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

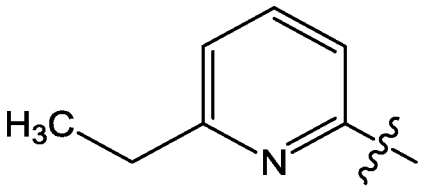
5





або


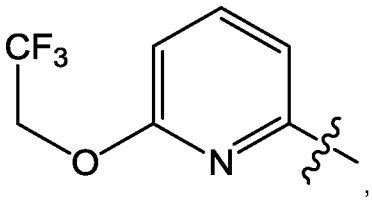
причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[083] 9. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 вибраний з



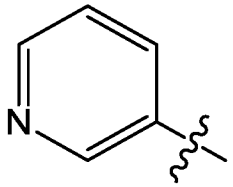
або



,

причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

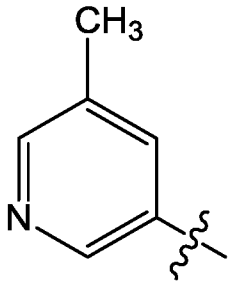
[084] 10. Сполука згідно з варіантом реалізації 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 вибраний з



,

причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

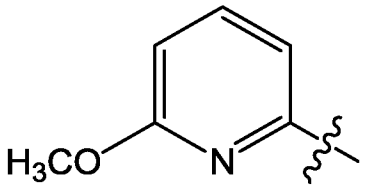
[085] 11. Сполука згідно з варіантом реалізації 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 вибраний з



,

причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

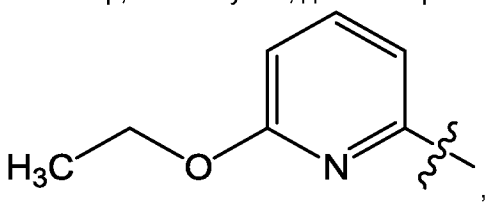
[086] 12. Сполука згідно з варіантом реалізації 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 вибраний з



,

причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

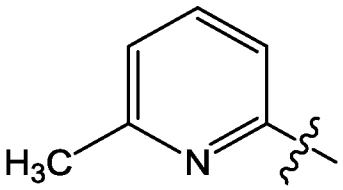
[087] 13. Сполука згідно з варіантом реалізації 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 вибраний з



,

причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[088] 14. Сполука згідно з варіантом реалізації 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^1 вибраний з



,

причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

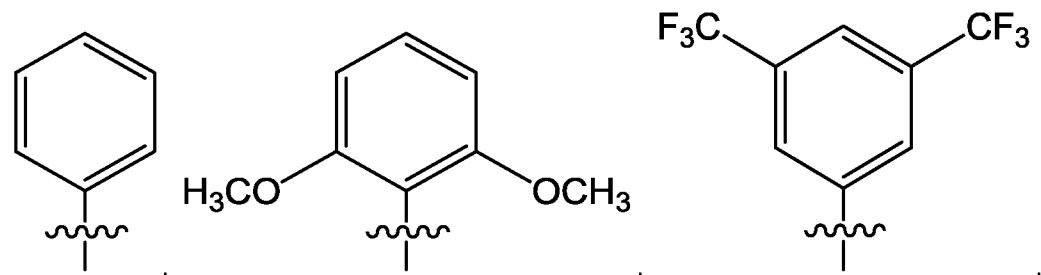
[089] 15. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^2 вибраний з -H або $-CH_3$.

[090] 16. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^2 являє собою -H.

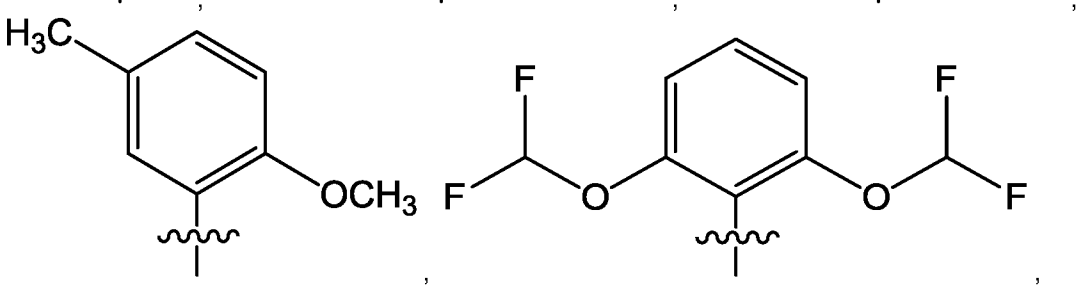
[091] 17. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^4 являє собою феніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл, індоліл, нафтил або піридиніл, будь-який з яких може бути незаміщеним або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{4a}.

[092] 18. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^{4a} у кожному випадку незалежно вибраний з $-CH_3$, -F, -Cl, -Br, -CN, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_3$ або $-N(CH_3)_2$.

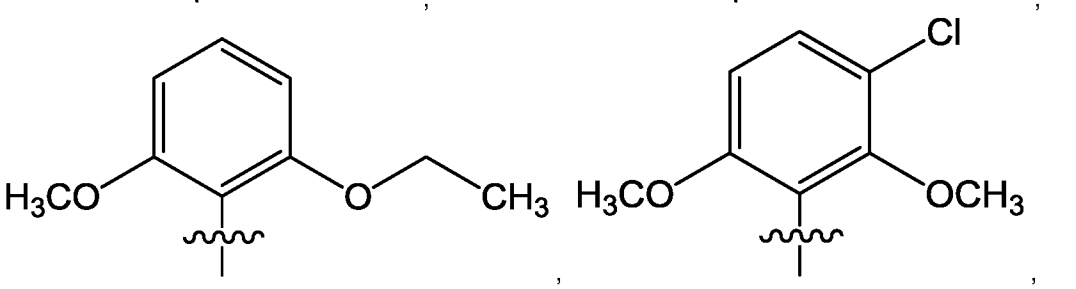
[093] 19. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^4 вибраний з



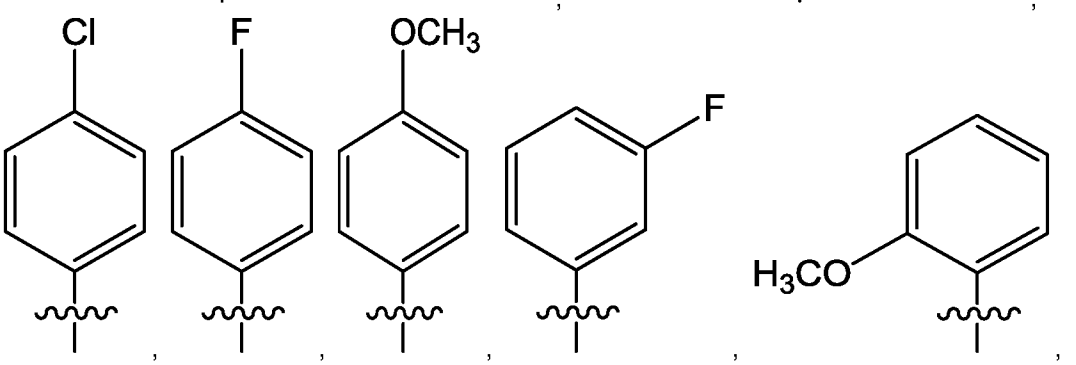
,



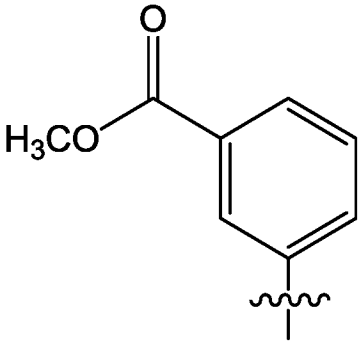
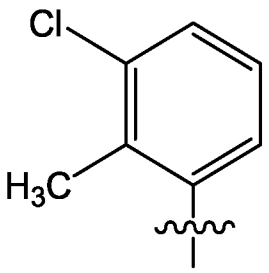
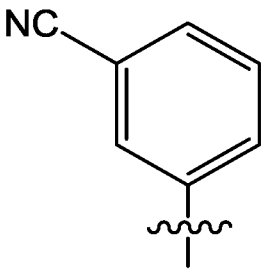
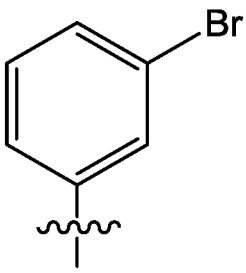
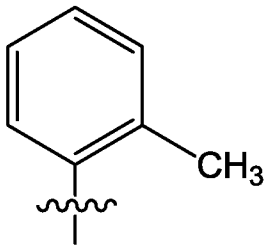
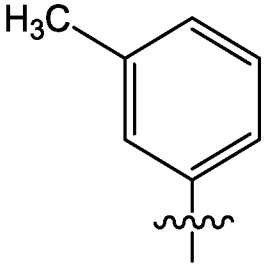
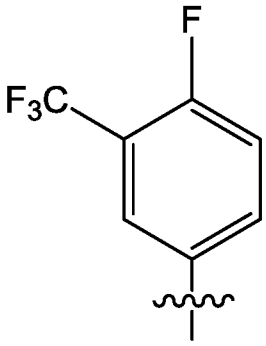
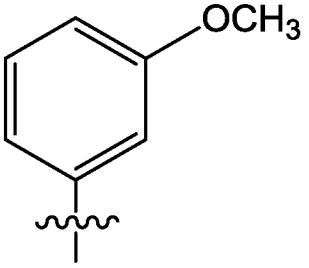
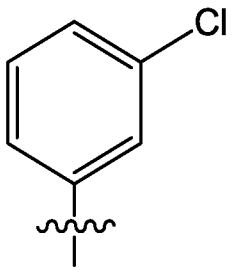
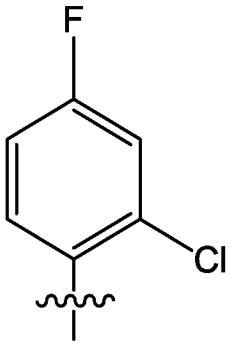
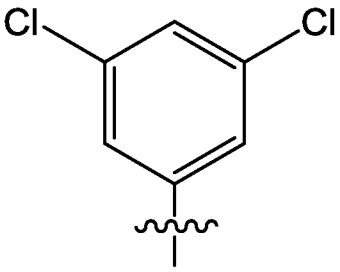
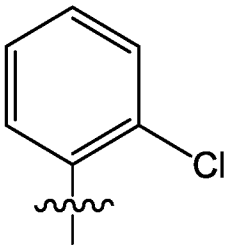
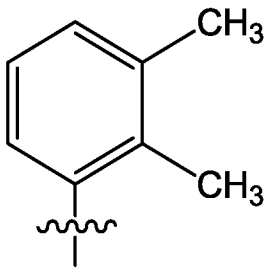
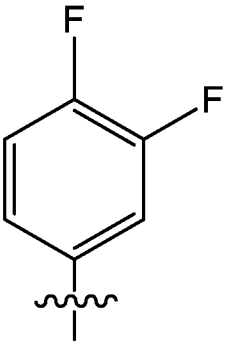
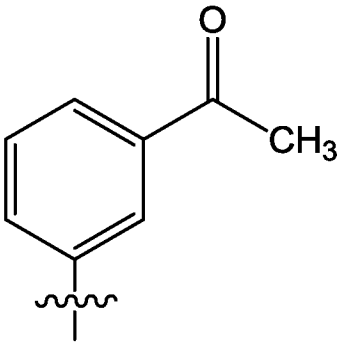
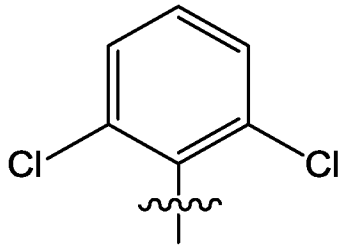
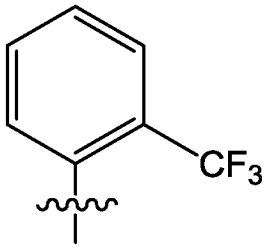
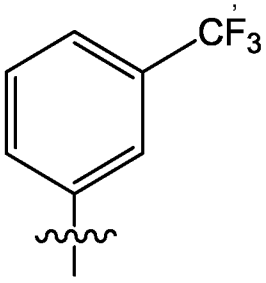
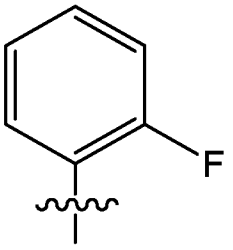
,

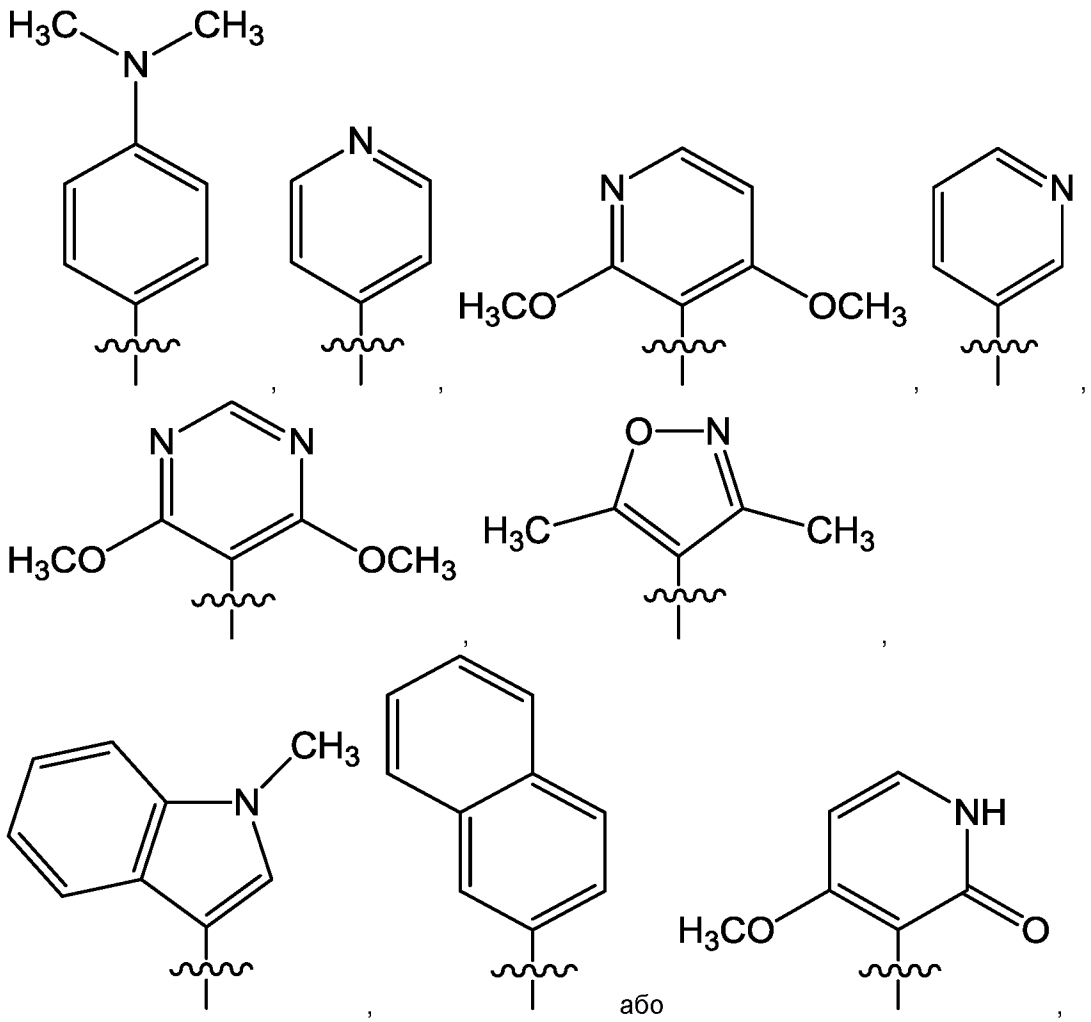


,



,


O
H3CO
,

Cl
H3C
,

NC
,

Br
,

CH3
,

H3C
,

F
F3C
,

OCH3
,

Cl
,

F
Cl
,

Cl
Cl
,

Cl
,

CH3
CH3
,

F
F
,

O
CH3
,

Cl
Cl
,

CF3
,

CF3
,

F
,



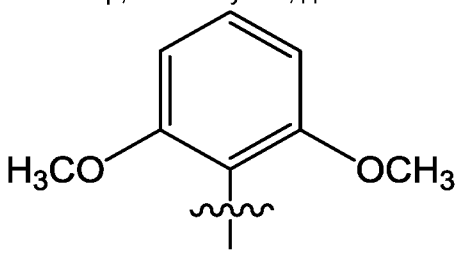
або

причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[094] 20. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^4 являє собою феніл, заміщений 1 або 2 замісниками R^{4a}.

[095] 21. Сполука згідно з варіантом реалізації 20 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де замісники R^{4a} являють собою -O-(C_1-C_2 алкільні) групи.

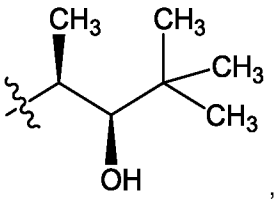
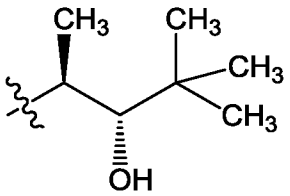
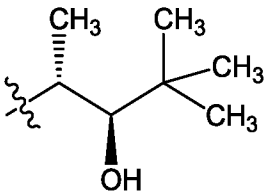
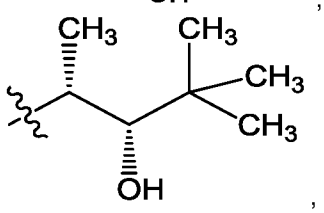
[096] 22. Сполука згідно з варіантом реалізації 21 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^4 являє собою



причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[097] 23. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 являє собою незаміщений C_1-C_8 алкіл або C_1-C_8 алкіл, заміщений 1 або 2 замісниками R^{3a}.

[098] 24. Сполука згідно з варіантом реалізації 23 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 вибраний з -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$ або групи, вибраної з


,

,

або

,

причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[099] 25. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^{3a} являє собою -OH.

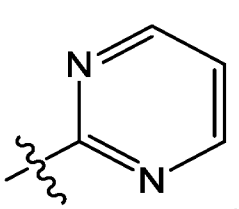
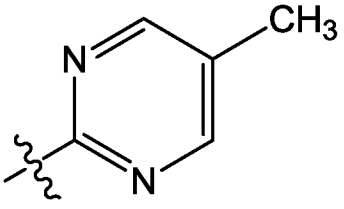
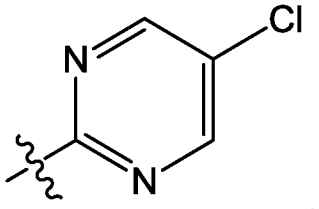
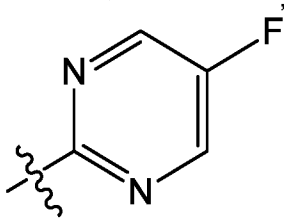
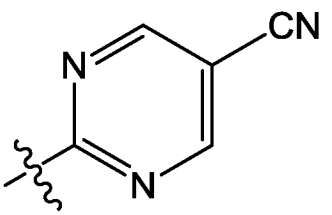
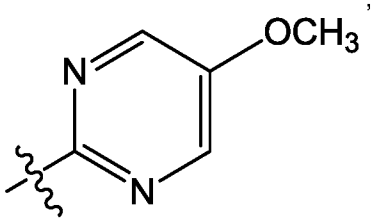
[0100] 26. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 вибраний з групи формули $-(CR^{3b}R^{3c})-Q$, групи формули $-NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q$, групи формули $-(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q$, групи формули $-(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q$, групи формули $-(CR^{3b}=CR^{3c})-Q$ або групи формули -(гетероцикліл)-Q, причому гетероцикліл в -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів в кільці, серед яких 1, 2 або 3 гетероатоми вибрані з N, O або S, і є незаміщеним або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{3h}.

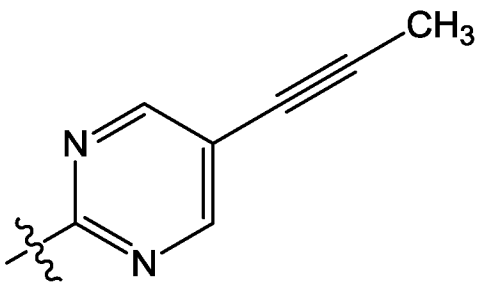
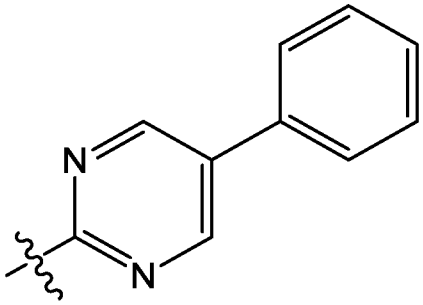
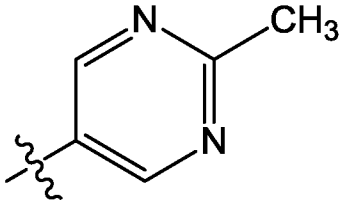
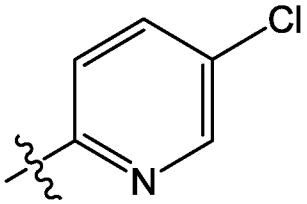
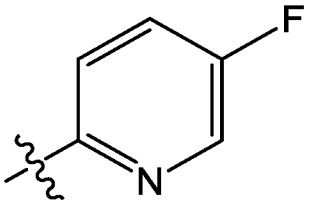
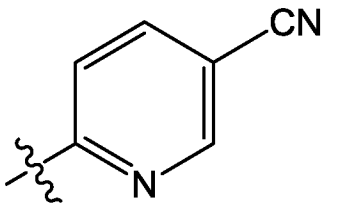
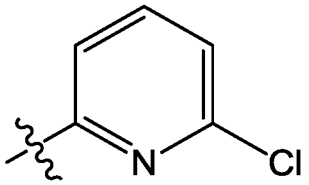
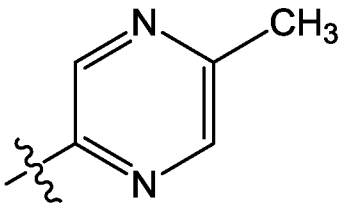
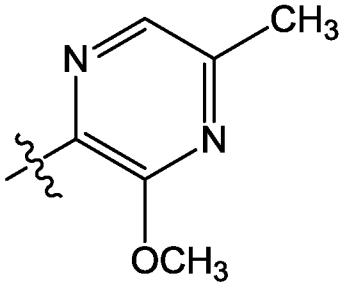
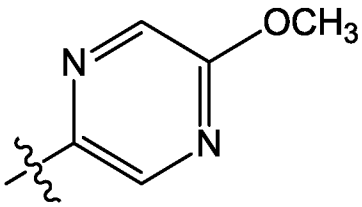
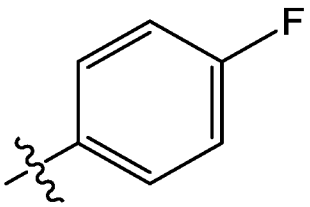
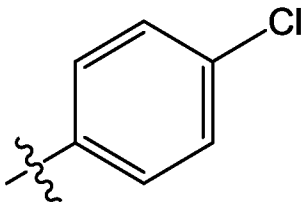
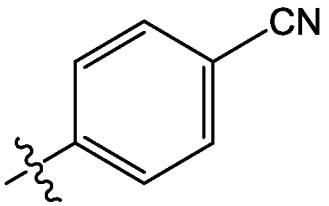
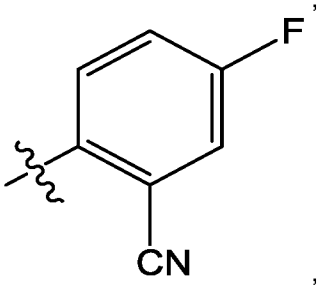
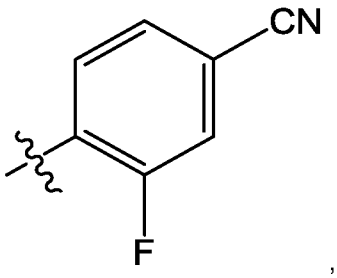
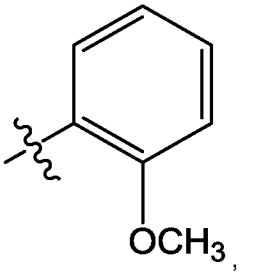
[0101] 27. Сполука згідно з варіантом реалізації 26 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q вибраний з піримідинілу, піридилу, ізоксазолілу, тіазолілу, імідазолілу, фенілу, тетрагідропіримідинонілу, циклопропілу, циклобутилу, циклогексилу, морфолінілу, піролідинілу, піразинілу, імідазо[1,2-a]піридинілу, піразолілу або оксетанілу, будь-який з яких може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^Q.

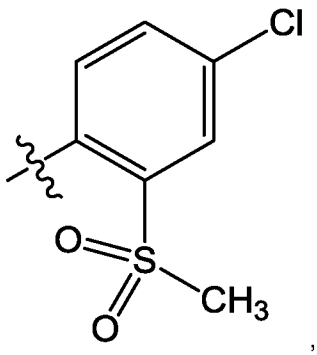
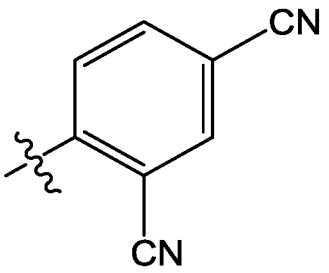
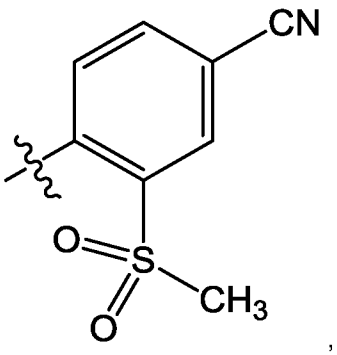
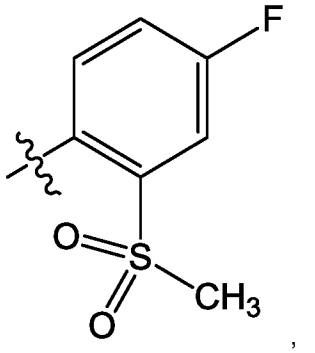
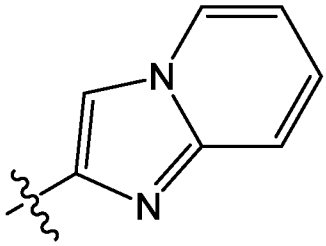
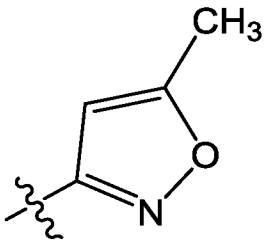
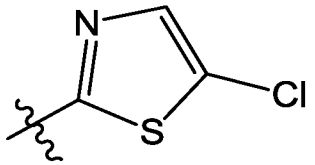
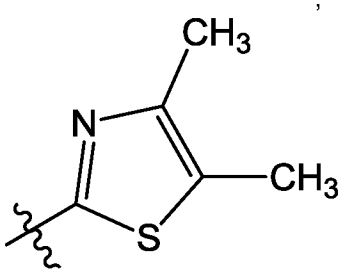
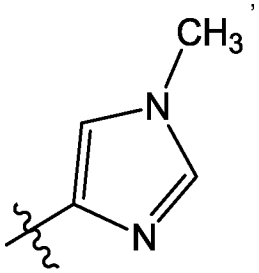
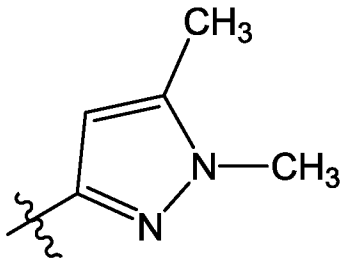
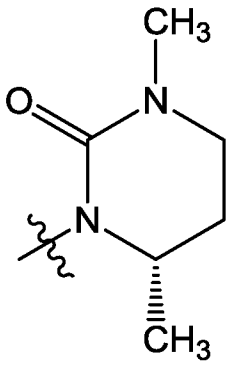
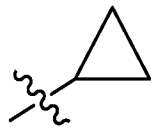
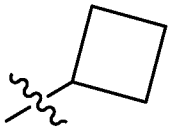
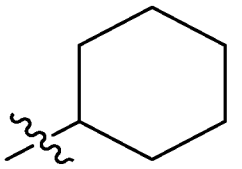
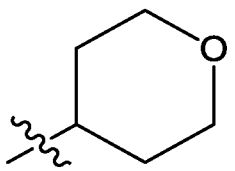
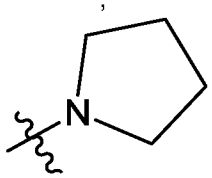
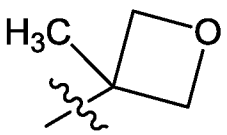
[0102] 28. Сполука згідно з варіантом реалізації 26 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q являє собою моноциклічну гетероарильну групу, що містить 5 або 6 членів в кільці, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O або S, і Q є незаміщеним або заміщений 1 або 2 замісниками R^Q.

[0103] 29. Сполука згідно з варіантом реалізації 28 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q являє собою піримідинільну або піридильну групу, і Q є незаміщеним або заміщений 1 або 2 замісниками R^Q.

[0104] 30. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q вибраний з


,

,

,

,

,

,

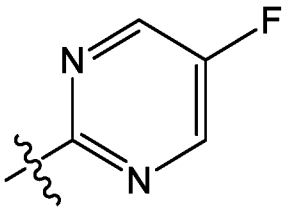

















або

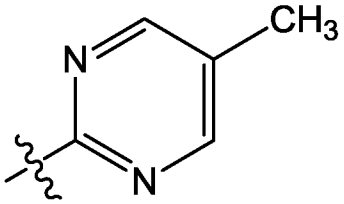
причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0105] 31. Сполука згідно з варіантом реалізації 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q являє собою



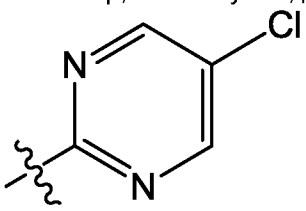
причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0106] 32. Сполука згідно з варіантом реалізації 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q являє собою



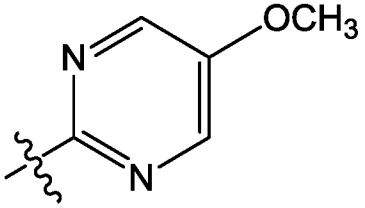
причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0107] 33. Сполука згідно з варіантом реалізації 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q являє собою



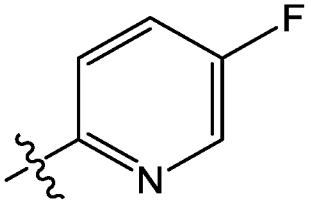
причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0108] 34. Сполука згідно з варіантом реалізації 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q являє собою



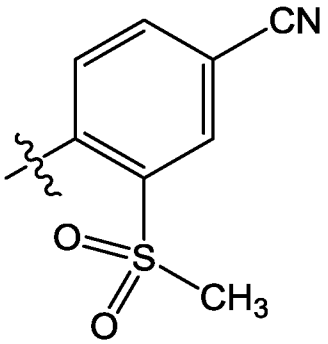
причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0109] 35. Сполука згідно з варіантом реалізації 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q являє собою



причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

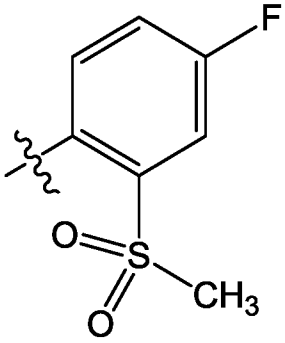
[0110] 36. Сполука згідно з варіантом реалізації 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q являє собою



,

причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

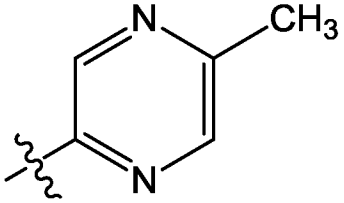
[0111] 37. Сполука згідно з варіантом реалізації 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q являє собою



,

причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

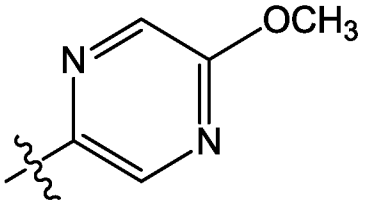
[0112] 38. Сполука згідно з варіантом реалізації 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q являє собою



,

причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0113] 39. Сполука згідно з варіантом реалізації 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де Q являє собою



,

причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0114] 40. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-22 або 26-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 являє собою групу формули $-(CR^{3b}R^{3c})-Q$.

[0115] 41. Сполука згідно з варіантом реалізації 40 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де один із R^{3b} і R^{3c} являє собою -H, і інший являє собою -H або $-CH_3$.

[0116] 42. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-22 або 26-39 або їх фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 являє собою групу формули $-NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q$.

[0117] 43. Сполука згідно з варіантом реалізації 42 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх

стереоізомер, або їх суміш, де один із R^{3b} і R^{3c} являє собою -H, й інший являє собою -H або -CH_3.

[0118] 44. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-22 або 26-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 являє собою групу формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q.

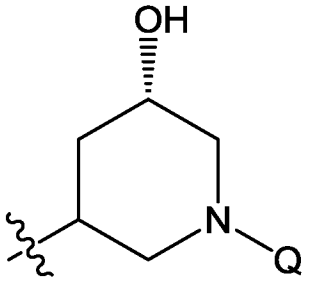
[0119] 45. Сполука згідно з варіантом реалізації 44 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де один із R^{3b} і R^{3c} являє собою -H, і інший являє собою -H або -CH_3.

[0120] 46. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-22 або 26-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 являє собою групу формули -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q.

[0121] 47. Сполука згідно з варіантом реалізації 46 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^{3b} і R^{3c} незалежно вибрані з -H або -CH_3.

[0122] 48. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-22 або 26-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 являє собою групу формули -(гетероцикліл)-Q, причому гетероцикліл в -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів в кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, вибрані з N, O або S, і є незаміщеним або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{3h}.

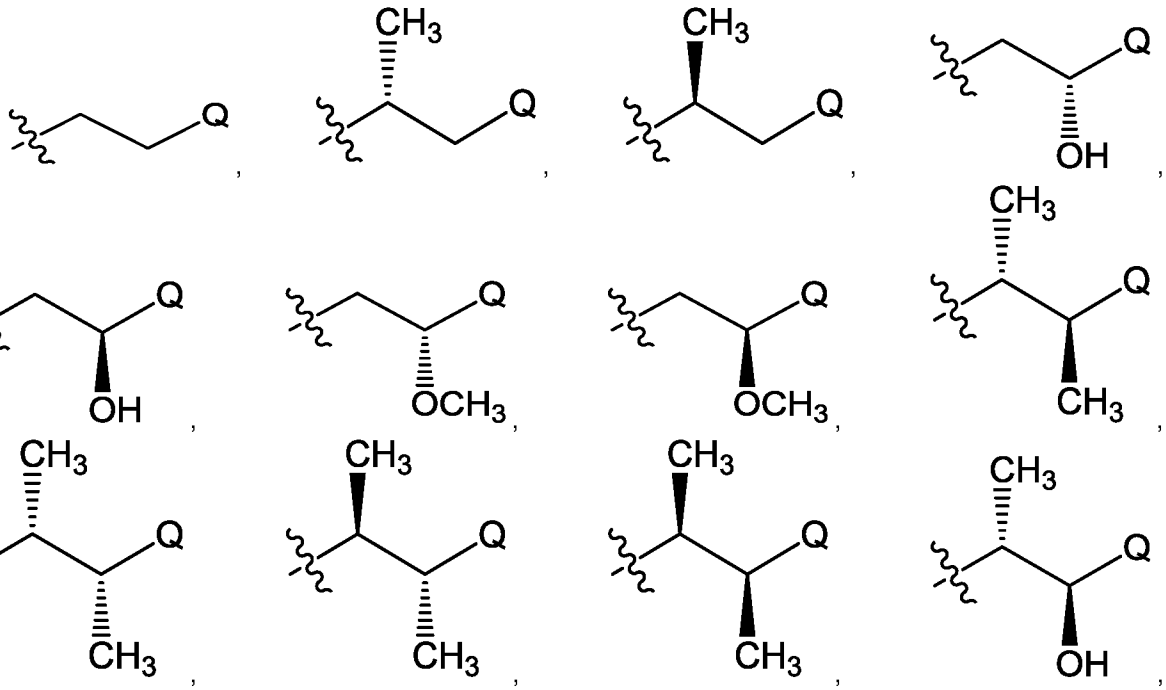
[0123] 49. Сполука згідно з варіантом реалізації 48 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 являє собою групу формули

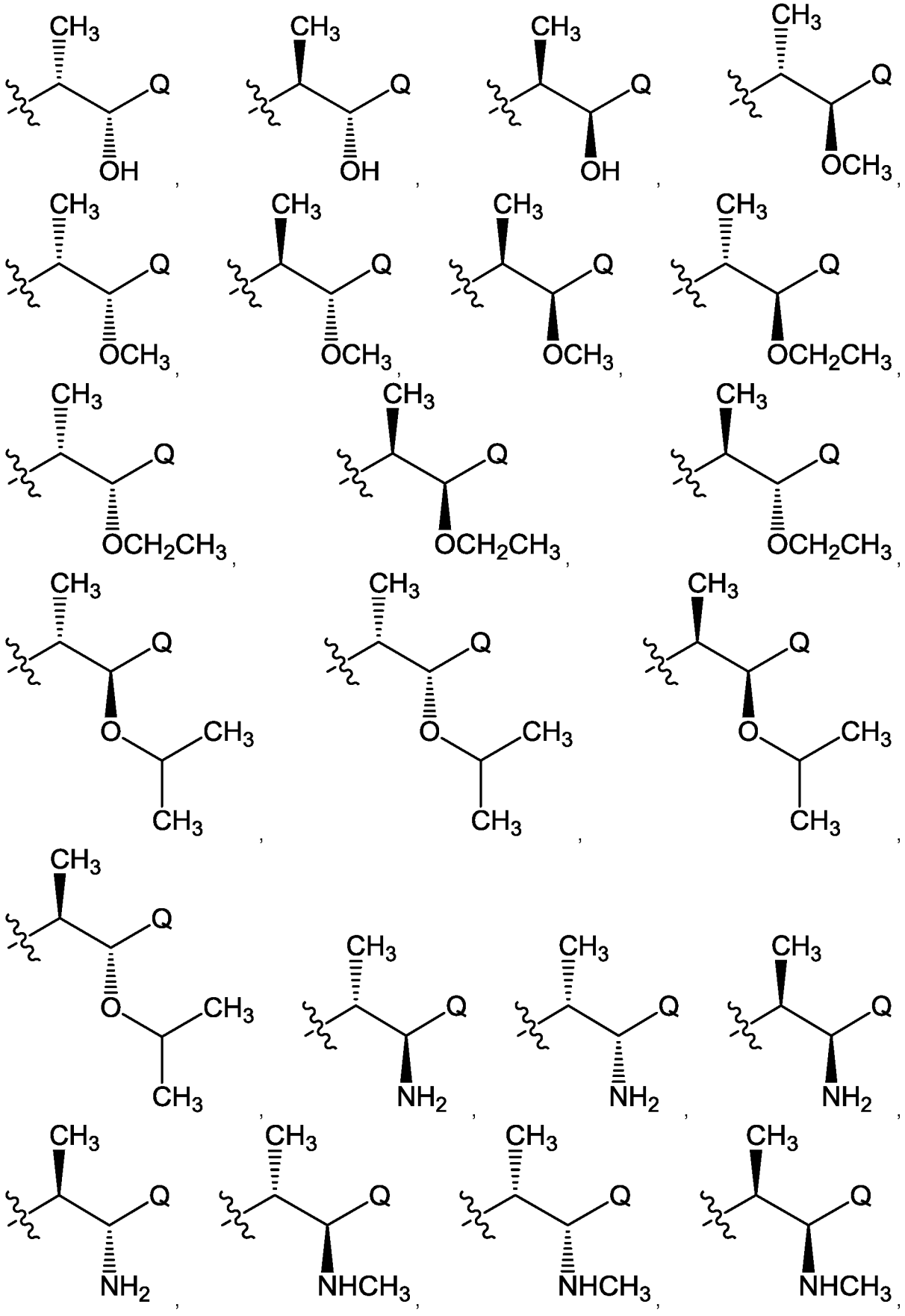


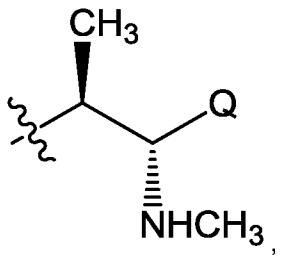
, причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

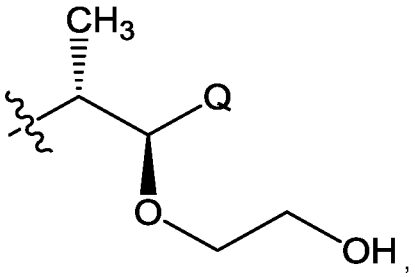
[0124] 50. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-22 або 26-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 являє собою групу формули -($CR^{3d}R^{3e}$)-($CR^{3f}R^{3g}$)-Q.

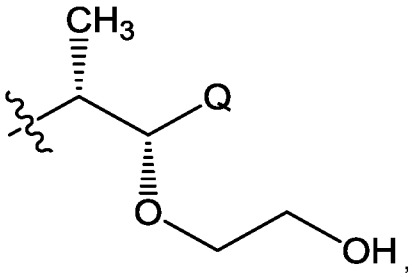
[0125] 51. Сполука згідно з варіантом реалізації 50 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу

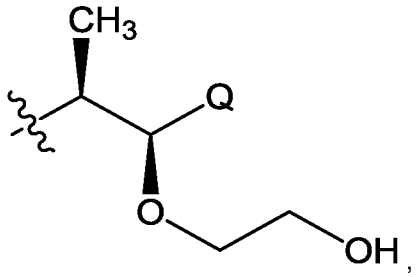


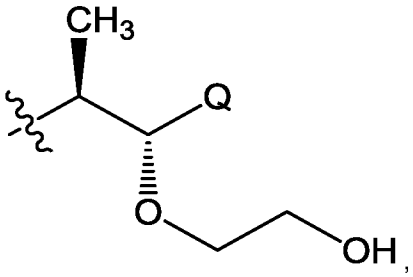


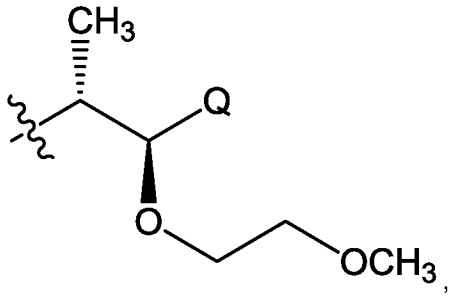

CH3
Q
NHCH3

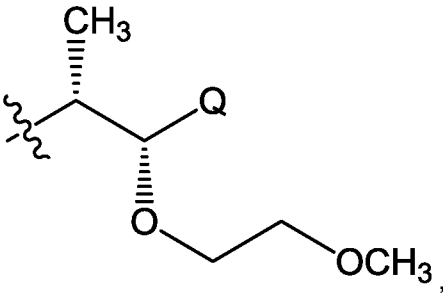

CH3
Q
O
OH

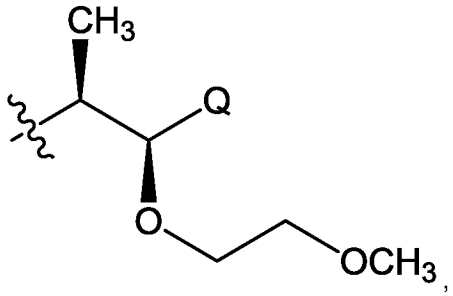

CH3
Q
O
OH

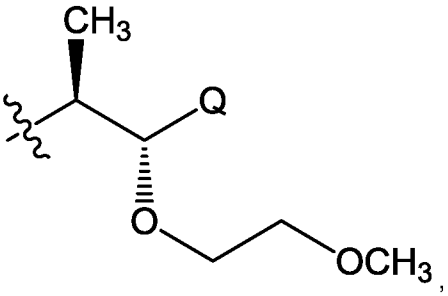

CH3
Q
O
OH

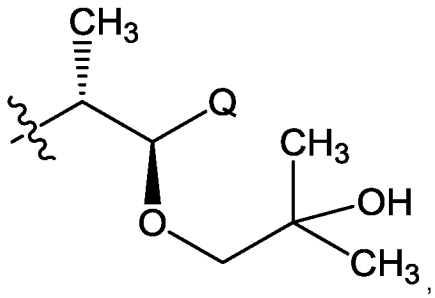

CH3
Q
O
OH

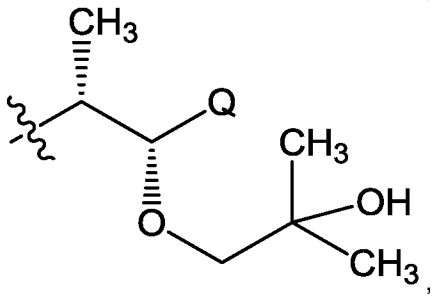

CH3
Q
O
OCH3

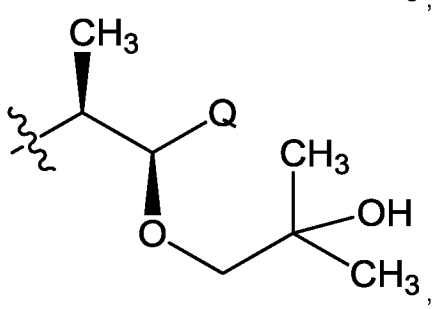

CH3
Q
O
OCH3

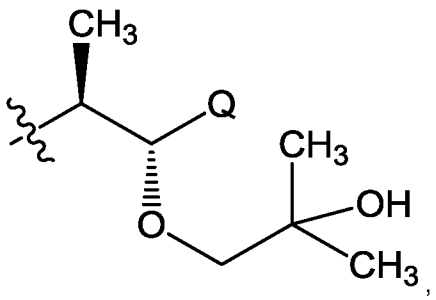

CH3
Q
O
OCH3

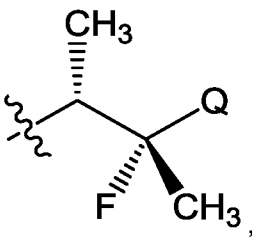

CH3
Q
O
OCH3

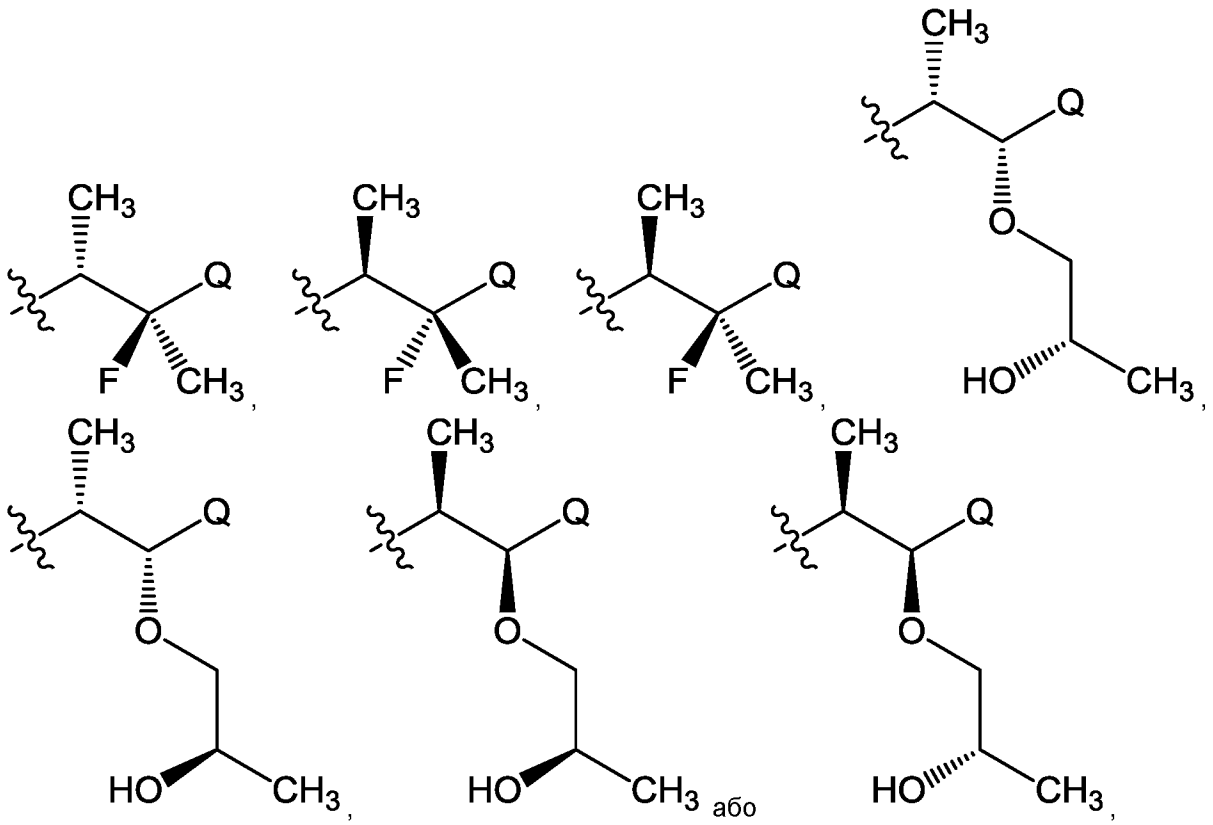

CH3
Q
CH3
OH
O
CH3


CH3
Q
CH3
OH
O
CH3


CH3
Q
CH3
OH
O
CH3

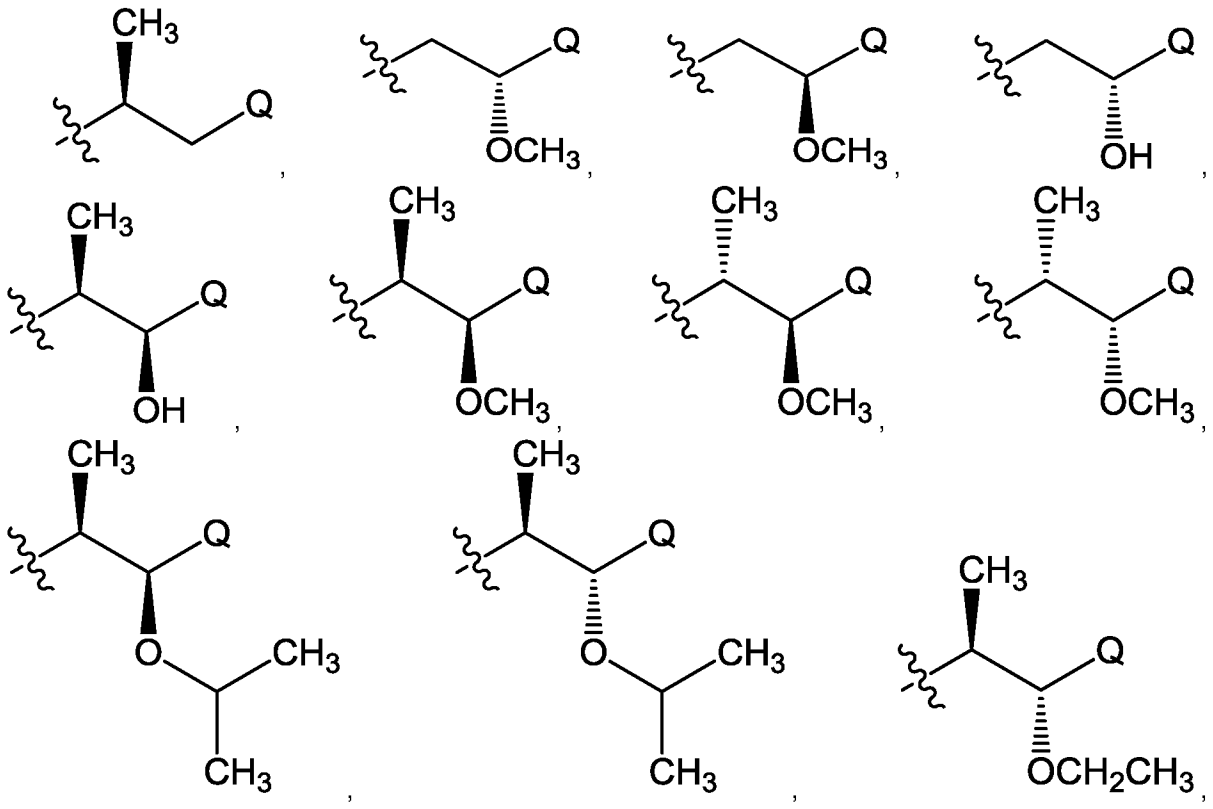

CH3
Q
CH3
OH
O
CH3

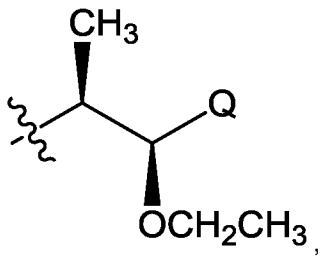

CH3
Q
F
CH3

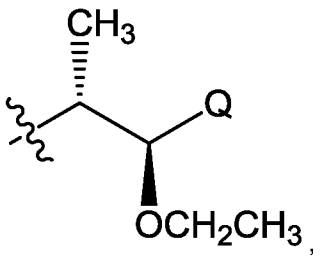


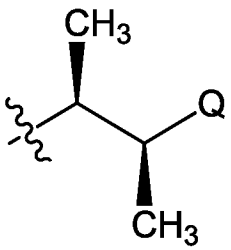
причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

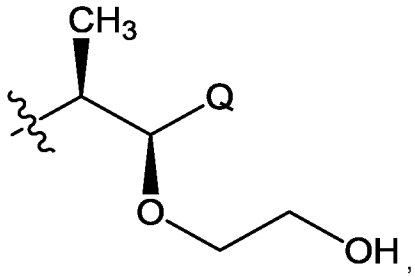
[0126] 52. Сполука згідно з варіантом реалізації 51 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу





,


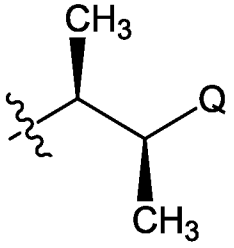
,


або


,

причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

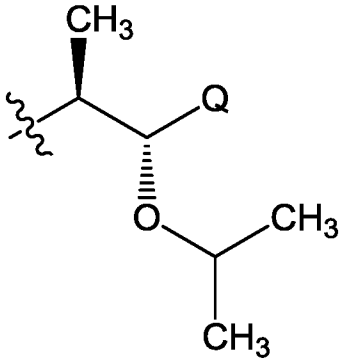
[0127] 53. Сполука згідно з варіантом реалізації 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу



,

причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

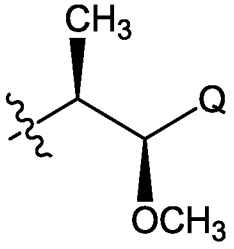
[0128] 54. Сполука згідно з варіантом реалізації 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу



,

причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0129] 55. Сполука згідно з варіантом реалізації 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу

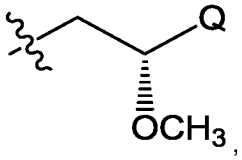


,

причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

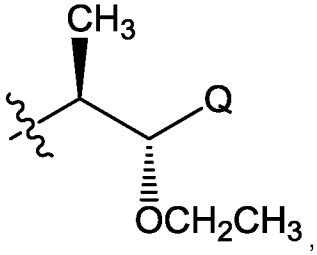
[0130] 56. Сполука згідно з варіантом реалізації 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх

стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу



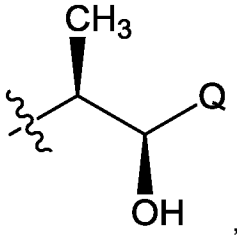
причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0131] 57. Сполука згідно з варіантом реалізації 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу



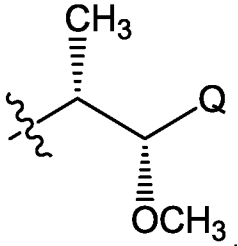
причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0132] 58. Сполука згідно з варіантом реалізації 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу



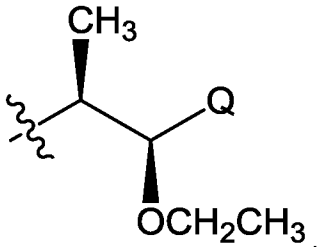
причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0133] 59. Сполука згідно з варіантом реалізації 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу



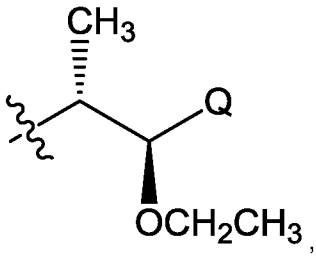
причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0134] 60. Сполука згідно з варіантом реалізації 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу



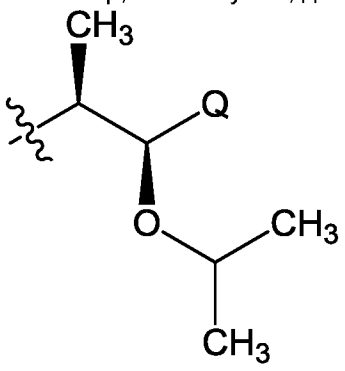
причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0135] 61. Сполука згідно з варіантом реалізації 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу



причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0136] 62. Сполука згідно з варіантом реалізації 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де R^3 має формулу



причому символ ~~~, якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0137] 63. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід; або

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0138] 64. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0139] 65. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід.

[0140] 66. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0141] 67. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0142] 68. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід.

[0143] 69. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід.

[0144] 70. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід.

[0145] 71. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0146] 72. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід.

[0147] 73. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід.

[0148] 74. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0149] 75. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід.

[0150] 76. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0151] 77. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0152] 78. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід.

[0153] 79. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід.

[0154] 80. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0155] 81. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0156] 82. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0157] 83. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід.

[0158] 84. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід.

[0159] 85. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід.

[0160] 86. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0161] 87. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0162] 88. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід.

[0163] 89. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0164] 90. Сполука згідно з варіантом реалізації 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-((6S)-3,6-диметил-2-оксотетрагідро-1(2H)-піримідиніл)етансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;

(1R,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3S)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід;

(1R,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(5-(6-хлор-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(1-оксидо-6-феніл-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-феніл-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід;

(1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід;

(2R)-2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;

(2S)-2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонамід;

(1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)етансульфонамід;

(2S)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід;

6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід;

6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід;

6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2,2,2-трифторетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідроксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2,2,2-трифторетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідроксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-(6-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(6-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-метоксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(диметиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;

2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;

2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;

(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс([$^2H_3$])метилокси)феніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс([$^2H_3$])метилокси)феніл)-5-(6-([$^2H_3$]метокси)-2-піридин)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-([$^2H_3$]метокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-5-метилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-

2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(1S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-оксо-1-(1-піролідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-оксо-1-(1-піролідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-нафталінил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
метил-3-(3-((((1S,2R)-2-метокси-1-метил-2-(5-метил-2-піримідиніл)етил)-сульфоніл)аміно)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)бензоат;
(1R,2S)-N-(4-(3-хлор-2-метилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3-ціанофеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-N-(5-(5-метил-3-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3-бромфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-метилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(3-метилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(3-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-хлор-4-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-

метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3,5-дихлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,3-диметилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3,4-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3-ацетилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-(трифторметил)феніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(3-(трифторметил)феніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4-(диметиламіно)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N'-((1S)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)етил)сульфамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-N-метил-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-

(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(5-(5-бром-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(5-(5-бром-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етенил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етенил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-

фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід;
6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід;
(2S)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R,2S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід;
6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-оксо-1,6-дигідро-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-

(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-((6R)-3,6-диметил-2-оксотетрагідро-1(2H)-піримідиніл)етансульфонамід;
2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-оксо-1,6-дигідро-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-

піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід;
(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2E)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутен-2-сульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2E)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутен-2-сульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-

метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-

метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-

1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-3-оксетанил)етансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-3-оксетанил)етансульфонамід;
(2R)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-імідазо[1,2-a]піридин-2-ілетансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-імідазо[1,2-a]піридин-2-ілетансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-

гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-

фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-феніл-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
4-(3-хлор-2,6-диметоксифеніл)-N-(2-(4-хлорфеніл)етил)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-сульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-фенілпропанамід; або
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-фенілпропанамід.

[0165] 91. В іншому варіанті реалізації у винаході запропонована одна зі сполук,

перерахованих нижче, або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-метоксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-((2R)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-((2S)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-1-(5-бром-6-метил-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(5-бром-6-метил-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметилфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)етансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(3,5-дибром-2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(5-(5-бром-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(5-(5-циклопропіл-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід;

(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метокси-2-піразиніл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метокси-2-піразиніл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-(5-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(3-піридиніл)-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4- триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4-гексин-2-сульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4-гексин-2-сульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(6-бром-3-метокси-2-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигідро-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідро-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(3S,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;

(3S,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;

(3R,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;

(3R,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;

(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;

(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід;

(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід;

(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(3R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід;

(3S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід;

1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метансульфонамід;

(2S,3R)-N-(5-(5-ціано-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

5-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-1-метил-2-(5-метил-2-піримідиніл)-пропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піридинкарбонову кислоту;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-метокси-2-піридиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід; або

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(гідроксиметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід.

[0166] 92. У деяких варіантах реалізації у винаході запропонована сполука згідно з варіантом реалізації 91 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0167] 93. У деяких варіантах реалізації у винаході запропонована сполука згідно з варіантом реалізації 91 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш, де сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

[0168] 94. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-93 або її фармацевтично прийнятну сіль, їх стереоізомер, або їх суміш і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, носій або розріджувач.

[0169] 95. Фармацевтична композиція згідно з варіантом реалізації 94, яка додатково містить

терапевтичний агент, вибраний з α-блокатора, β-блокатора, інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (ACE), блокатора рецептора ангіотензину (ARB), блокатора кальцієвих каналів, сечогінного засобу, інгібіторів пейсмейкерного струму, активатора міозину або інгібітора нейтральної ендопептидази (NEP).

[0170] 96. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 94, яка додатково містить терапевтичний агент, вибраний з інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (ACE) або блокатора рецептора ангіотензину (ARB).

[0171] 97. Спосіб лікування серцево-судинного стану, який включає: введення суб'єкту ефективної кількості сполуки згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера, або їх суміші або фармацевтичної композиції згідно з варіантом реалізації 94.

[0172] 98. Спосіб згідно з варіантом реалізації 97, де серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність.

[0173] 99. Спосіб згідно з варіантом реалізації 97, де серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду.

[0174] 100. Спосіб згідно з варіантом реалізації 97, де серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду.

[0175] 101. Спосіб згідно з варіантом реалізації 97, де серцево-судинний стан являє собою хронічну систолічну серцеву недостатність або хронічну діастолічну серцеву недостатність.

[0176] 102. Спосіб згідно з варіантом реалізації 97, де серцево-судинний стан являє собою гостру серцеву недостатність.

[0177] 103. Спосіб згідно з варіантом реалізації 97, де серцево-судинний стан являє собою гіпертензію.

[0178] 104. Спосіб покращення скорочувальної здатності серця у суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану, який включає: введення суб'єкту ефективної кількості сполуки згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера, або їх суміші або фармацевтичної композиції згідно з варіантом реалізації 94, де скорочувальна здатність серця покращується після введення.

[0179] 105. Спосіб збільшення фракції викиду у суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану, який включає: введення суб'єкту ефективної кількості сполуки згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера, або їх суміші або фармацевтичної композиції згідно з варіантом реалізації 94, де фракція викиду збільшується у суб'єкта після введення.

[0180] 106. Спосіб лікування стану у суб'єкта, при якому бажано активувати рецептор APJ, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера, або їх суміші або фармацевтичної композиції згідно з варіантом реалізації 94.

[0181] 107. Спосіб згідно з варіантом реалізації 106, де стан являє собою ожиріння або діабет.

[0182] 108. Спосіб згідно з варіантом реалізації 106, де стан являє собою діабетичну нефропатію або хронічну хворобу нирок.

[0183] 109. Спосіб згідно з будь-яким із варіантів реалізації 97-108, який включає введення щонайменше одного додаткового терапевтичного агента суб'єкту, де додатковий терапевтичний агент вибраний з α-блокатора, β-блокатора, інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (ACE), блокатора рецептора ангіотензину (ARB), блокатора кальцієвих каналів, сечогінного засобу, інгібітора пейсмейкерного струму, активатора міозину або інгібітора нейтральної ендопептидази (NEP).

[0184] 110. Спосіб згідно з будь-яким із варіантів реалізації 97-108, який включає введення щонайменше одного додаткового терапевтичного агента суб'єкту, де додатковий терапевтичний агент вибраний з інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (ACE) або блокатора рецептора ангіотензину (ARB).

[0185] 111. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-93 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш або фармацевтична композиція згідно з варіантом реалізації 94 для застосування для лікування серцево-судинного стану.

[0186] 112. Сполука згідно з варіантом реалізації 111, де серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність.

[0187] 113. Сполука згідно з варіантом реалізації 111, де серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду.

[0188] 114. Сполука згідно з варіантом реалізації 111, де серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду.

[0189] 115. Сполука згідно з варіантом реалізації 111, де серцево-судинний стан являє собою хронічну систолічну серцеву недостатність або хронічну діастолічну серцеву недостатність.

[0190] 116. Сполука згідно з варіантом реалізації 111, де серцево-судинний стан являє собою гостру серцеву недостатність.

[0191] 117. Сполука згідно з варіантом реалізації 111, де серцево-судинний стан являє собою гіпертензію.

[0192] 118. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-93 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер, або їх суміш або фармацевтична композиція згідно з варіантом реалізації 94 для застосування для активації рецептора APJ або для лікування стану, при якому бажано активувати рецептор APJ.

[0193] 119. Сполука згідно з варіантом реалізації 118, де стан являє собою ожиріння або діабет.

[0194] 120. Сполука згідно з варіантом реалізації 118, де стан являє собою діабетичну нефропатію або хронічну хворобу нирок.

[0195] 121. Застосування сполуки згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера, або їх суміші для одержання лікарського засобу для лікування серцево-судинного стану.

[0196] 122. Застосування згідно з варіантом реалізації 121, яке додатково включає терапевтичний агент, вибраний з α-блокатора, β-блокатора, інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (ACE), блокатора рецептора ангіотензину (ARB), блокатора кальцієвих каналів, сечогінного засобу, інгібітора пейсмейкерного струму, активатора міозину або інгібітора нейтральної ендопептидази (NEP).

[0197] 123. Застосування згідно з варіантом реалізації 121, яке додатково включає терапевтичний агент, вибраний з інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (ACE) або блокатора рецептора ангіотензину (ARB).

[0198] 124. Застосування згідно з варіантом реалізації 121, де серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність.

[0199] 125. Застосування згідно з варіантом реалізації 121, де серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду.

[0200] 126. Застосування згідно з варіантом реалізації 121, де серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду.

[0201] 127. Застосування згідно з варіантом реалізації 121, де серцево-судинний стан являє собою хронічну систолічну серцеву недостатність або хронічну діастолічну серцеву недостатність.

[0202] 128. Застосування згідно з варіантом реалізації 121, де серцево-судинний стан являє собою гостру серцеву недостатність.

[0203] 129. Застосування згідно з варіантом реалізації 121, де серцево-судинний стан являє собою гостру серцеву недостатність.

[0204] 130. Застосування сполуки згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера, або їх суміші для одержання лікарського засобу для активації рецептора APJ або для лікування стану, при якому бажано активувати рецептор APJ.

[0205] 131. Застосування згідно з варіантом реалізації 130, де стан являє собою ожиріння або діабет.

[0206] 132. Застосування згідно з варіантом реалізації 130, де стан являє собою діабетичну нефропатію або хронічну хворобу нирок.

[0207] 133. Режим лікування серцево-судинного захворювання, який включає: сполуку згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-93 або її фармацевтично прийнятну сіль, їх стереоізомер, або їх суміш.

[0208] 134. Режим лікування згідно з варіантом реалізації 133, який додатково включає терапевтичний агент, вибраний з α-блокатора, β-блокатора, інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (ACE), блокатора рецептора ангіотензину (ARB), блокатора кальцієвих каналів, сечогінного засобу, інгібітора пейсмейкерного струму, активатора міозину або інгібітора нейтральної ендопептидази (NEP).

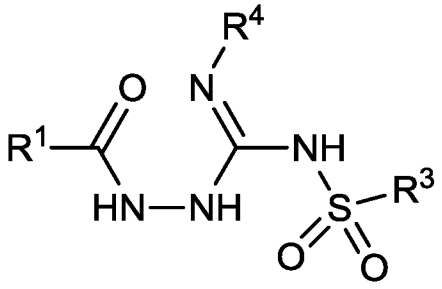
[0209] 135. Режим лікування згідно з варіантом реалізації 133, який додатково включає терапевтичний агент, вибраний з інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (ACE) або блокатора рецептора ангіотензину (ARB).

[0210] 136. Набір, який містить: сполуку згідно з будь-яким із варіантів реалізації 1-93 або її фармацевтично прийнятну сіль, їх стереоізомер, або їх суміш.

[0211] 137. Набір згідно з варіантом реалізації 136, який додатково містить терапевтичний агент, вибраний з α-блокатора, β-блокатора, інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (ACE), блокатора рецептора ангіотензину (ARB), блокатора кальцієвих каналів, сечогінного засобу, інгібітора пейсмейкерного струму, активатора міозину або інгібітора нейтральної ендопептидази (NEP).

[0212] 138. Набір згідно з варіантом реалізації 136, який додатково містить терапевтичний агент, вибраний з інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (ACE) або блокатора рецептора ангіотензину (ARB).

[0213] 139. В іншому варіанті реалізації у винаході запропонована сполука формули V, її сіль, таутомер або сіль таутомера:



V

де:

R^1 являє собою незаміщений піридил, піридоніл або N-оксид піридину або являє собою піридил, піридоніл або N-оксид піридину, заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками R^{1a};

R^{1a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -C_2-C_6 алкенілу, -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 галогеналкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 пергалогеналкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -NH_2, - NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, фенілу, -C(=O)-(гетероциклілу) або гетероциклільної групи, де гетероциклільна група в -C(=O)-(гетероциклілі) або гетероциклільній групі являє собою 3-7-членне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S;

R^3 вибраний з незаміщеного C_1-C_{10} алкілу, C_1-C_{10} алкілу, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками R^{3a}, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -NH-($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, групи формули -($CR^{3d}R^{3e}$)-($CR^{3f}R^{3g}$)-Q, групи формули -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q або групи формули -(гетероцикліл)-Q, де гетероцикліл в -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів в кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, вибрані з N, O або S, і є незаміщеним або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{3h};

R^{3a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), C_2-C_6 алкенілу, C_2-C_6 алкінілу, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або - N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3b} і R^{3c} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3d} і R^{3e} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3f} і R^{3g} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), - NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу) або -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$;

R^{3h} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$ або оксо;

Q являє собою моноциклічну або біциклічну C_6-C_{10} арильну групу, моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, C_3-C_8 циклоалкільну групу або 3-7-членну гетероциклільну

групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10} арильна група, гетероарильна група, циклоалкільна група і гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками R^Q;

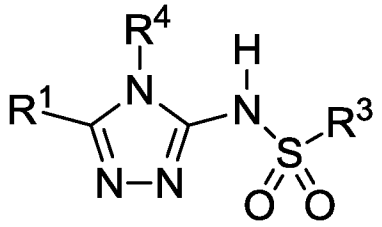
R^Q у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -C_2-C_6 алкенілу, -C_2-C_6 алкінілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), - C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 алкілу), фенілу або гетероарильної групи, і гетероциклільна група Q може бути заміщена 1 оксо-замісником R^Q;

R^4 вибраний з моноциклічної або біциклічної C_6-C_{10} арильної групи, моноциклічної або біциклічної гетероарильної групи, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, або моноциклічної або біциклічної гетероциклільної групи, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10} арильна група, гетероарильна група або гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 замісниками R^{4a}; і

R^{4a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу) або -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, і гетероциклільна група R^4 може бути додатково заміщена 1 оксо-замісником.

[0214] 140. Сполука згідно з варіантом реалізації 139, її сіль, таутомер, сіль таутомера, де сполука має будь-які значення або комбінації значень R^1, R^{1a}, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R^4, R^{4a}, Q або R^Q згідно з будь-яким із варіантів реалізації 2-62.

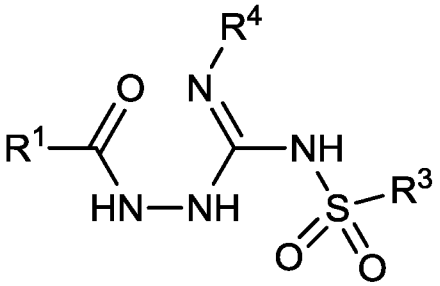
[0215] 141. В іншому варіанті реалізації у винаході запропонований спосіб одержання сполуки формули VI, її солі, таутомера або солі таутомера:



VI

який включає:

а) циклізацію сполуки формули V, її солі, таутомера або солі таутомера у присутності кислоти або основи для одержання сполуки формули VI, її солі, таутомера або солі таутомера



V

де:

R^1 являє собою незаміщений піридил, піридоніл або N-оксид піридину або являє собою піридил, піридоніл або N-оксид піридину, заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками R^{1a};

R^{1a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -C_2-C_6 алкенілу, -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 галогеналкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6 пергалогеналкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу), -NH_2, - NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, фенілу, -C(=O)-(гетероциклілу) або гетероциклільної групи, де гетероциклільна група в -C(=O)-(гетероциклілі) або гетероциклільній групі являє собою 3-7-членне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S;

R^3 вибраний з незаміщеного C_1-C_{10} алкілу, C_1-C_{10} алкілу, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками

R^{3a}, групи формули $-(CR^{3b}R^{3c})-Q$, групи формули $-NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q$, групи формули $-(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q$, групи формули $-(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q$, групи формули $-(CR^{3b}=CR^{3c})-Q$ або групи формули -(гетероцикліл)-Q, де гетероцикліл в -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів в кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, вибрані з N, O або S, і є незаміщеним або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{3h};

R^{3a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -CN, -OH, $-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-O-(C_1-C_6$ галогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ пергалогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ алкіл)-OH, $-O-(C_1-C_6$ алкіл)$-O-(C_1-C_6$ алкілу), C_2-C_6 алкенілу, C_2-C_6 алкінілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкілу) або $-N(C_1-C_6$ алкіл)$_2$;

R^{3b} і R^{3c} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ галогеналкілу, $-C_1-C_6$ пергалогеналкілу, -OH, $-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-O-(C_1-C_6$ галогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ пергалогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ алкіл)-OH, $-O-(C_1-C_6$ алкіл)$-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкілу) або $-N(C_1-C_6$ алкіл)$_2$;

R^{3d} і R^{3e} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ галогеналкілу, $-C_1-C_6$ пергалогеналкілу, -OH, $-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-O-(C_1-C_6$ галогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ пергалогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ алкіл)-OH, $-O-(C_1-C_6$ алкіл)$-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкілу) або $-N(C_1-C_6$ алкіл)$_2$;

R^{3f} і R^{3g} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ галогеналкілу, $-C_1-C_6$ пергалогеналкілу, -OH, $-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-O-(C_1-C_6$ галогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ пергалогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ алкіл)-OH, $-O-(C_1-C_6$ алкіл)$-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкілу) або $-N(C_1-C_6$ алкіл)$_2$;

R^{3h} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -CN, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ галогеналкілу, $-C_1-C_6$ пергалогеналкілу, -OH, $-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-O-(C_1-C_6$ галогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ пергалогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ алкіл)-OH, $-O-(C_1-C_6$ алкіл)$-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкілу), $-N(C_1-C_6$ алкіл)$_2$ або оксо;

Q являє собою моноциклічну або біциклічну C_6-C_{10} арильну групу, моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, C_3-C_8 циклоалкільну групу або 3-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10} арильна група, гетероарильна група, циклоалкільна група та гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками R^Q;

R^Q у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ галогеналкілу, $-C_1-C_6$ пергалогеналкілу, $-C_2-C_6$ алкенілу, $-C_2-C_6$ алкінілу, -OH, $-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-O-(C_1-C_6$ галогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ пергалогеналкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкілу), $-N(C_1-C_6$ алкіл)$_2$, $-C(=O)-(C_1-C_6$ алкілу), -C(=O)OH, $-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_6$ алкілу), $-C(=O)N(C_1-C_6$ алкіл)$_2$, $-S(=O)_2-(C_1-C_6$ алкілу), фенілу або гетероарильної групи, і гетероциклільна група Q може бути заміщена 1 оксо-замісником R^Q;

R^4 вибраний з моноциклічної або біциклічної C_6-C_{10} арильної групи, моноциклічної або біциклічної гетероарильної групи, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, або моноциклічної або біциклічної гетероциклічної групи, що містить від 5 до 10 членів в кільці, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10} арильна група, гетероарильна група або гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 замісниками R^{4a}; і

R^{4a} у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-C_1-C_6$ алкілу, $-C_1-C_6$ галогеналкілу, $-C_1-C_6$ пергалогеналкілу, -OH, $-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-O-(C_1-C_6$ галогеналкілу), $-O-(C_1-C_6$ пергалогеналкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкілу), $-N(C_1-C_6$ алкіл)$_2$, $-C(=O)-(C_1-C_6$ алкілу), -C(=O)OH, $-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкілу), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_6$ алкілу) або $-C(=O)N(C_1-C_6$ алкіл)$_2$, і гетероциклільна група R^4 може бути додатково заміщена 1 оксо-замісником.

[0216] 142. Спосіб згідно з варіантом реалізації 141, де R^1, R^{1a}, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R^4, R^{4a}, Q або R^Q мають будь-які значення або комбінації значень згідно з будь-яким із варіантів реалізації 2-62.

[0217] 143. Спосіб згідно з варіантом реалізації 141 або варіантом реалізації 142, де циклізація додатково включає нагрівання сполуки формули V, її солі, таутомера або солі таутомера у присутності кислоти або основи.

[0218] 144. Спосіб згідно з варіантом реалізації 143, де нагрівання сполуки формули V, її солі, таутомера або солі таутомера включає нагрівання сполуки до температури від 50 °C до 100 °C.

[0219] 145. Спосіб згідно з варіантом реалізації 143, де нагрівання сполуки формули V, її солі, таутомера або солі таутомера включає нагрівання сполуки до температури від 60 °C до 85 °C.

[0220] 146. Спосіб згідно з будь-яким із варіантів реалізації 141-145, де циклізацію сполуки

формули V, її солі, таутомера або солі таутомера проводять у присутності основи.

[0221] 147 Спосіб згідно з будь-яким із варіантів реалізації 141-146, де основа являє собою гідроксид металу.

[0222] 148. Спосіб згідно з варіантом реалізації 147, де гідроксид металу вибраний з NaOH або LiOH.

[0223] 149. Спосіб згідно з будь-яким із варіантів реалізації 146-148, де циклізацію проводять в спиртовому розчиннику.

[0224] 150. Спосіб згідно з варіантом реалізації 149, де спирт являє собою ізопропанол.

[0225] 151. Спосіб згідно з будь-яким із варіантів реалізації 141-145, де циклізація додатково включає нагрівання сполуки формули V, її солі, таутомера або солі таутомера у присутності кислоти.

[0226] 152. Спосіб згідно з варіантом реалізації 151, де кислота вибрана з сульфокислоти, карбонової кислоти, поліфосфорної кислоти, фосфорної кислоти, сірчаної кислоти або хлороводневої кислоти.

[0227] 153. Спосіб згідно з варіантом реалізації 152, де сульфокислота являє собою метансульфокислоту.

[0228] 154. Спосіб згідно з варіантом реалізації 152, де кислота являє собою трифтороцтову кислоту, оцтову кислоту або трихлороцтову кислоту.

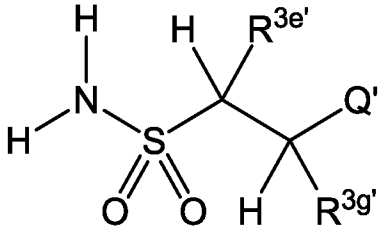
[0229] 155. Спосіб згідно з будь-яким із варіантів реалізації 151-154, де циклізацію проводять в циклічному простому ефірі, ациклічному простому ефірі, N,N-диметилформаміді або ацетонітрилі.

[0230] 156. Спосіб згідно з варіантом реалізації 155, де циклізацію проводять в циклічному простому ефірі.

[0231] 157. Спосіб згідно з варіантом реалізації 156, де циклічний простий ефір вибраний з тетрагідрофурану, тетрагідропірану або 1,4-діоксану.

[0232] 158. Спосіб згідно з варіантом реалізації 156, де циклічний простий ефір являє собою 1,4-діоксан.

[0233] 159. В іншому варіанті реалізації у винаході запропонована сполука формули VII, її сіль, таутомер або сіль таутомера:



VII

де:

$R^{3e'}$ являє собою -C_1-C_6 алкіл;

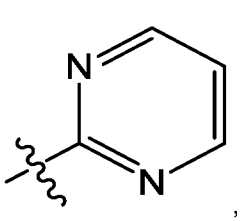
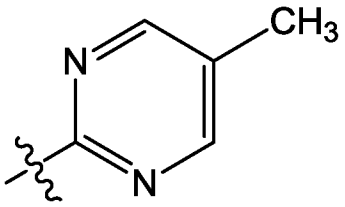
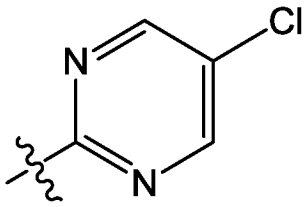
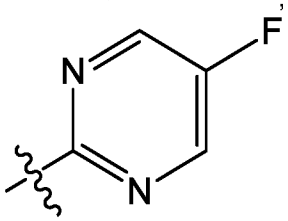
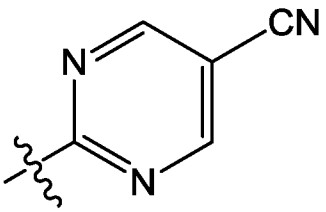
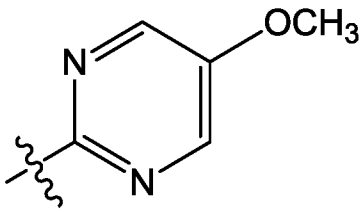
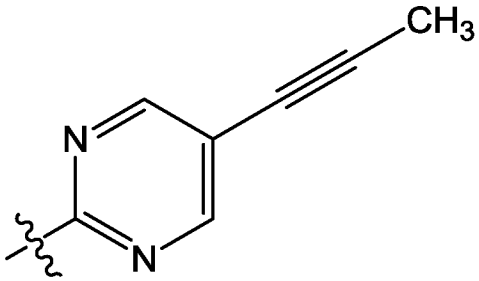
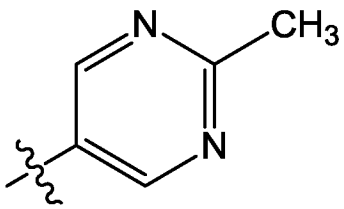
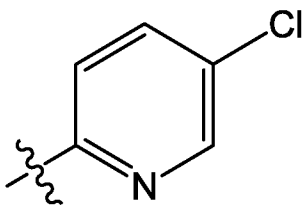
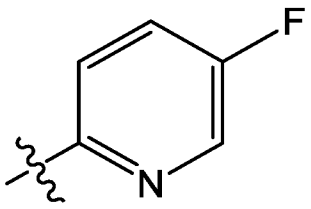
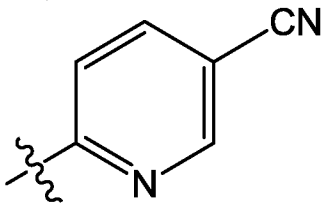
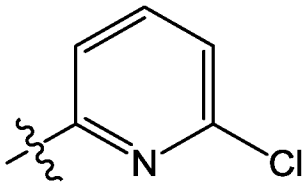
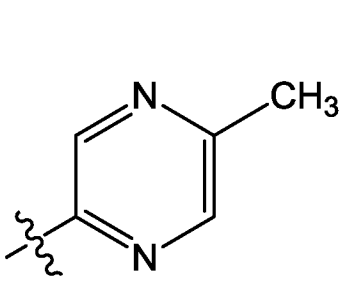
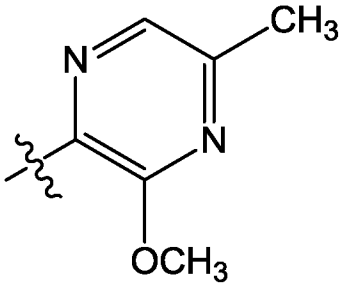
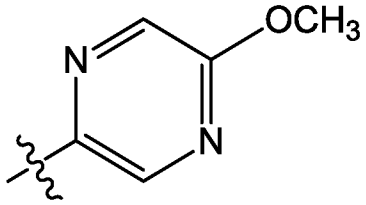
$R^{3g'}$ вибраний з -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -OH, - O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6 алкіл)-OH або -O-(C_1-C_6 алкіл)-O-(C_1-C_6 алкілу);

Q' являє собою моноциклічну 6-членну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми N, де гетероарильна група є незаміщеною або заміщена 1, 2, 3 або 4 замісниками $R^{Q'}$;

$R^{Q'}$ у кожному випадку незалежно вибраний з -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 алкілу, -C_1-C_6 галогеналкілу, -C_1-C_6 пергалогеналкілу, -C_2-C_6 алкенілу, -C_2-C_6 алкінілу, -OH, -O-(C_1-C_6 алкілу), -O-(C_1-C_6 галогеналкілу), -O-(C_1-C_6 пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкілу), - N(C_1-C_6 алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 алкілу), - C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6 алкіл)$_2$ або -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 алкілу).

[0234] 160. Сполука згідно з варіантом реалізації 159, її сіль, таутомер або сіль таутомера, де Q' вибраний з піридинільної, піримідинільної або піразинільної групи, яка є незаміщеною або заміщена 1 або 2 замісниками $R^{Q'}$.

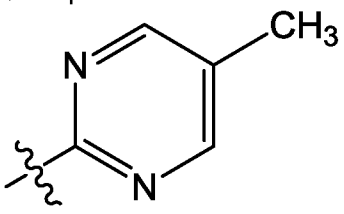
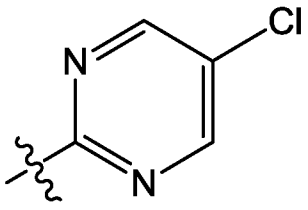
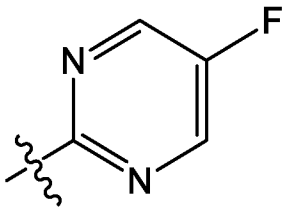
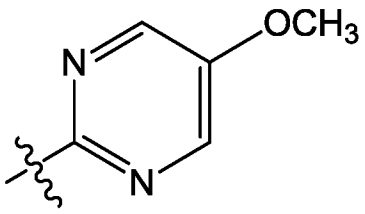
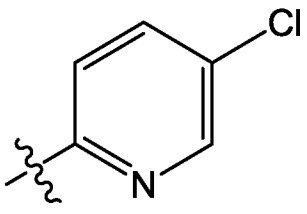
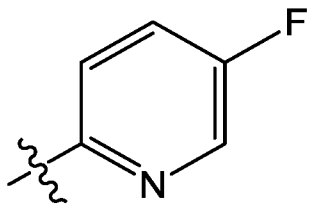
[0235] 161. Сполука згідно з варіантом реалізації 159, її сіль, таутомер або сіль таутомера, де Q' вибраний з

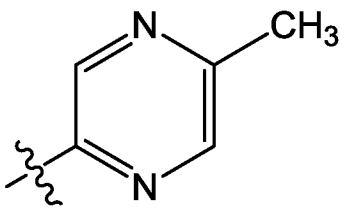
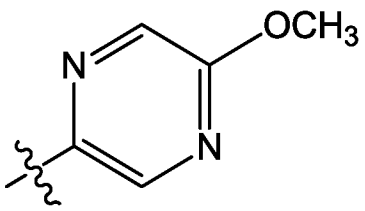

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

або

причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0236] 162. Сполука згідно з варіантом реалізації 159, її сіль, таутомер або сіль таутомера, де Q' вибраний з


,

,

,

,

,

,

або

причому символ , якщо він зображений поперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

[0237] 163. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 159-162, її сіль, таутомер або сіль таутомера, де $R^{3e'}$ являє собою $-CH_3$.

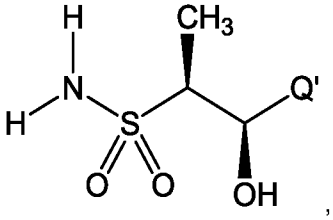
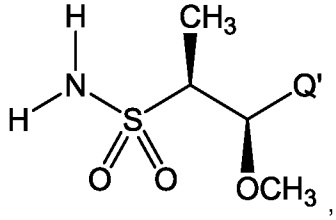
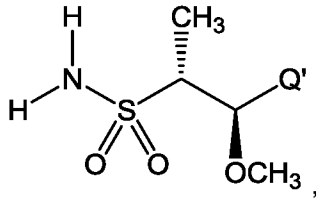
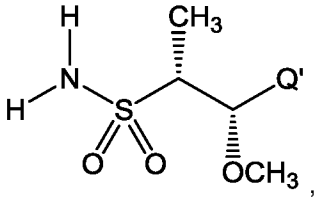
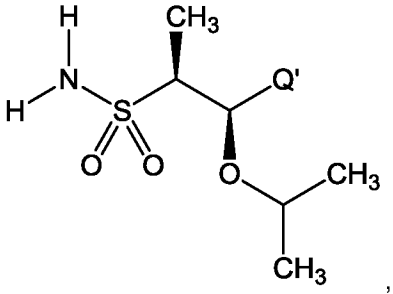
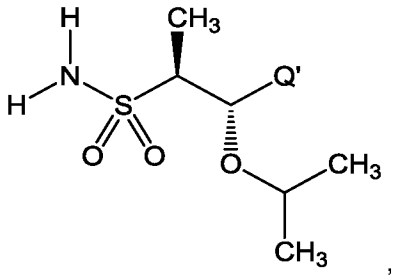
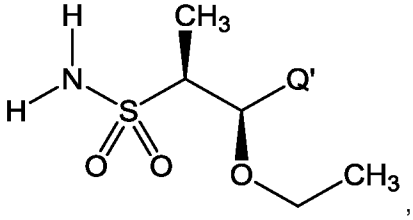
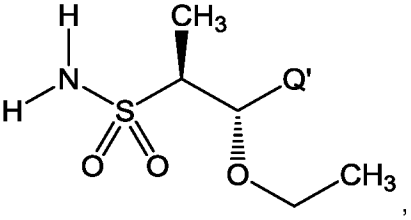
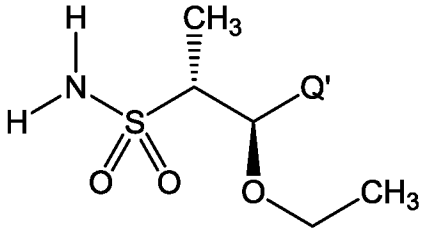
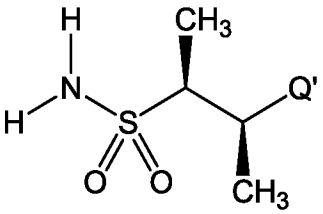
[0238] 164. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 159-163, її сіль, таутомер або сіль таутомера, де $R^{3g'}$ являє собою $-C_1$-C_6 алкіл.

[0239] 165. Сполука згідно з варіантом реалізації 164, її сіль, таутомер або сіль таутомера, де $R^{3g'}$ являє собою $-CH_3$.

[0240] 166. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 159-163, її сіль, таутомер або сіль таутомера, де $R^{3g'}$ являє собою $-O-(C_1-C_6$ алкіл).

[0241] 167. Сполука згідно з варіантом реалізації 166, її сіль, таутомер або сіль таутомера, де $R^{3g'}$ вибраний з $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ або $-O-CH(CH_3)_2$.

[0242] 168. Сполука згідно з будь-яким із варіантів реалізації 159-162, її сіль, таутомер або сіль таутомера, де сполука вибрана з

або .

[0243] В інших варіантах реалізації у винаході запропонована будь-яка зі сполук згідно з варіантом реалізації 168.

[0244] У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сіль. Зазначені солі можуть бути безводними або асоційновані з водою у вигляді гідрату. У деяких варіантах реалізації сполука може бути присутня в нейтральній формі у вигляді основи або кислоти.

[0245] Також запропоновані фармацевтичні композиції, які містять сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, фармацевтично прийнятну сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш згідно з будь-яким із варіантів реалізації та щонайменше одну

фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, носій або розріджувач. У деяких із зазначених варіантів реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, фармацевтично прийнятна сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш згідно з будь-яким із варіантів реалізації міститься в кількості, яка є ефективною для лікування серцево-судинного стану або іншого стану, такого як ожиріння або діабет, для активації рецептора APJ. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція призначена для пероральної доставки, при цьому в інших варіантах реалізації фармацевтична композиція призначена для внутрішньовенної доставки. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція призначена для перорального введення один раз на день або QD, і деякі зазначені склади являють собою таблетку, де ефективна кількість активного інгредієнта перебуває в діапазоні від 5 мг до 60 мг, від 6 мг до 58 мг, від 10 мг до 40 мг, від 15 мг до 30 мг, від 16 мг до 25 мг або від 17 мг до 20 мг. У деяких із зазначених композицій кількість активного інгредієнта становить 17 мг.

[0246] У деяких варіантах реалізації суб'єкт являє собою ссавця. У деяких із зазначених варіантів реалізації ссавець являє собою гризуна. В інших із зазначених варіантів реалізації ссавець являє собою собаку. В інших варіантах реалізації суб'єкт являє собою примата й у деяких із зазначених варіантів реалізації являє собою людину.

[0247] Фармацевтичні композиції або склади для введення сполук згідно з даним винаходом можуть бути ефективно забезпечені в стандартній лікарській формі та можуть бути отримані будь-якими способами, добре відомими в даній області техніки. Всі способи включають стадію приведення в контакт активного інгредієнта з носієм, який включає один або більше допоміжних інгредієнтів. У загальному випадку фармацевтичні композиції одержують шляхом однорідного та ретельного приведення в контакт активного інгредієнта з рідким носієм або дрібнодисперсним твердим носієм або з обома зазначеними видами носіїв і потім при необхідності надання форми цільової сполуки продукту. У фармацевтичній композиції активна запропонована сполука включена в кількості, яка є достатньою для забезпечення цільового ефекту за ходом або при наявності захворювання.

[0248] Фармацевтичні композиції, які містять активний інгредієнт, можуть мати форму, що підходить для перорального застосування, наприклад, таблеток, формованих пастилок, пастили, водних або масляних суспензій, диспергованих порошків або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул або сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, можна одержувати згідно з будь-яким способом одержання фармацевтичних композицій, що відомий в даній області техніки. Зазначені композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних із підсолоджувачів, смакоароматичних добавок, барвників і консервантів, для забезпечення фармацевтично простих і привабливих для споживача препаратів. Таблетки містять активний інгредієнт у суміші з іншими нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, які підходять для одержання таблеток. Зазначені допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі агенти і розпушувачі, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; сполучні агенти, наприклад, крохмаль, желатин або аравійська камедь, змащувальні агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути безоболонковими, або на них можна наносити покриття за допомогою відомих способів для затримки розкладання й усмоктування в шлунково-кишковому тракті та забезпечення тим самим уповільненої дії протягом тривалого періоду часу. Наприклад, можна застосовувати матеріал, що забезпечує затримку в часі, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Також можна наносити покриття за допомогою способів, описаних у патентах США №4256108, 4160452 і 4265874, для одержання осмотичних терапевтичних таблеток для контрольованого вивільнення.

[0249] Сполуки для перорального застосування також можуть бути забезпечені у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, з карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, з арахісовим маслом, рідким парафіном або маслиновим маслом.

[0250] Водні суспензії містять активні речовини в суміші з допоміжними речовинами, що підходять для одержання водних суспензій. Зазначені допоміжні речовини являють собою суспендуючі агенти, наприклад, карбоксиметилцелюлозу натрію, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантову камедь й аравійську камедь; диспергуючі агенти або зволожувачі можуть являти собою природні фосфатиди, наприклад, лецитин, або продукти конденсації алкіленоксиду та жирних кислот, наприклад, поліоксіетиленстеарат, або продукти конденсації етиленоксиду та довголанцюгових аліфатичних спиртів, наприклад, гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації

етиленоксиду та неповних складних ефірів, отриманих з жирних кислот і гекситу, такі як поліоксіетиленсорбіту моноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду та неповних складних ефірів, отриманих з жирних кислот й ангідридів гекситу, наприклад, поліетиленсорбітану моноолеат. Водні суспензії також можуть містити один або більше консервантів, наприклад, етил- або н-пропіл-п-гідроксибензоат, один або більше барвників, одну або більше смакоароматичних добавок й один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

[0251] Масляні суспензії можна одержувати шляхом суспендування активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад, в арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральній олії, такій як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загусник, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для забезпечення привабливого для споживача перорального препарату можна додавати підсолоджувачі, такі як ті, що наведені вище, і смакоароматичні добавки. Зазначені композиції можна зберігати шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

[0252] У диспергованих порошках і гранулах, що підходять для одержання водної суспензії шляхом додавання води, активний інгредієнт забезпечений у суміші з диспергуючим агентом або зволожувачем, суспендуючим агентом й одним або більше консервантами. Підходящі диспергуючі агенти або зволожувачі та суспендуючі агенти представлені прикладами, відзначеними вище. Також можуть бути присутніми додаткові допоміжні речовини, наприклад, підсолоджувачі, смакоароматичні добавки і барвники.

[0253] Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом також можуть мати форму емульсій типу олії-у-воді. Масляна фаза може являти собою рослинну олію, наприклад, оливкову олію або арахісову олію, або мінеральну олію, наприклад, рідкий парафін, або їх суміші. Підходящі емульгатори можуть являти собою природні камеді, наприклад, аравійську камедь або трагакантову камедь, природні фосфатиди, наприклад, соєвий лецитин, і складні ефіри або неповні складні ефіри, отримані з жирних кислот й ангідридів гекситу, наприклад, сорбітану моноолеат, і продукти конденсації зазначених неповних складних ефірів й етиленоксиду, наприклад, поліоксіетиленсорбітану моноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі та смакоароматичні добавки.

[0254] Сиропи й еліксири можна одержувати із застосуванням підсолоджувачів, наприклад, гліцерину, пропіленгліколю, сорбіту або сахарози. Зазначені сполуки також можуть містити пом'якшуючий агент, консервант і смакоароматичні добавки і барвники.

[0255] Фармацевтичні композиції можуть мати форму стерильної водної або масляної суспензії для ін'єкцій. Зазначену суспензію можна одержувати згідно зі способами, відомими в даній області техніки, із застосуванням диспергуючих агентів або зволожувачів і суспендуючих агентів, відзначених вище. Стерильний препарат для ін'єкцій також може являти собою стерильний ін'єктований розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі. У число прийнятних наповнювачів і розчинників, які можна застосовувати, входять вода, розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелетучі масла традиційно застосовують в якості розчинника або суспендуючого середовища. Для зазначеного завдання можна застосовувати будь-яке м'яке нелетуче масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнову кислоту, можна застосовувати для одержання препаратів для ін'єкцій.

[0256] Фармацевтичні композиції також можна вводити у вигляді супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Зазначені композиції можна одержувати шляхом змішання лікарського засобу з підходящою недратівною допоміжною речовиною, яка є твердою при звичайній температурі, але рідкою при температурі у прямій кишці та, таким чином, плавиться у прямій кишці, вивільняючи лікарський засіб. Зазначені матеріали включають, наприклад, масло какао та поліетиленгліколі.

[0257] Для місцевого введення застосовують креми, мазі, гелі, розчини або суспензії тощо, що містять сполуки згідно з даним винаходом. При використанні в даному описі передбачається, що місцеве введення включає застосування препаратів для полоскання порожнини рота та горла.

[0258] Сполуки згідно з даним винаходом можна вводити для забезпечення системного розподілу сполуки в організмі пацієнта. Таким чином, у деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом вводять для забезпечення системного ефекту в організмі.

[0259] Як було зазначено вище, сполуки згідно з даним винаходом можна вводити пероральним, крізьслизовим (включаючи під'язичний, трансбукальний, ректальний, інтраназальний або внутрішньовагінальний), парентеральним (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, ін'єкцію болюса, внутрішньоартеріальний або внутрішньовенний),

крізьшкірним або місцевим способом. У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом вводять крізьслизовим (включаючи під'язичний, трансбукальний, ректальний, інтраназальний або внутрішньовагінальний), парентеральним (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, ін'єкцію болюса, внутрішньоартеріальний або внутрішньовенний), крізьшкірним або місцевим способом. В інших варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом вводять перорально. В інших варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом вводять за допомогою способу, відмінного від перорального.

[0260] При різних станах можна застосовувати різні терапевтично ефективні кількості, що добре відомо фахівцям в даній області техніки. Аналогічно, кількості, які є достатніми для лікування або запобігання зазначених станів, але недостатніми для появи або достатніми для зниження небажаних ефектів, пов'язаних із традиційними способами терапії, також включені в описані вище кількості та схеми частоти дозування.

[0261] Сполуку згідно з даним винаходом, її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, фармацевтично прийнятну сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш можна застосовувати для лікування різних станів. Наприклад, у деяких варіантах реалізації винахід включає способи або способи застосування, що включають застосування або введення сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з даним винаходом для лікування суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану. У деяких варіантах реалізації серцево-судинний стан включає, але не обмежується ними, коронарну хворобу серця, інсульт, серцеву недостатність, систолічну серцеву недостатність, діастолічну серцеву недостатність, діабетичну серцеву недостатність, серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду, кардіоміопатію, інфаркт міокарда, ремоделювання міокарда після хірургії серця, порок серця, гіпертензію, включаючи есенційну гіпертензію, легеневу гіпертензію, портальну гіпертензію, систолічну гіпертензію, аневризму аорти, таку як аневризму черевної аорти, або фібриляцію передсердь, включаючи миготливу аритмію. У деяких варіантах реалізації серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність. У деяких із зазначених варіантів реалізації серцева недостатність являє собою серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду, при цьому в інших варіантах реалізації серцева недостатність являє собою серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду. В інших із зазначених варіантів реалізації суб'єкт може мати систолічну серцеву недостатність або хронічну діастолічну серцеву недостатність, і, таким чином, винахід підходить для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю, що мають систолічну дисфункцію, і для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю, що мають діастолічну дисфункцію. У деяких варіантах реалізації серцево-судинний стан може являти собою гостру серцеву недостатність, при цьому в інших варіантах реалізації серцево-судинний стан являє собою гіпертензію.

[0262] Як вже було відзначено, сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування різних захворювань та порушень. Таким чином, у деяких варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб лікування захворювання або порушення, вибраного з гострої декомпенсації серцевої недостатності, хронічної серцевої недостатності, легеневої гіпертензії, фібриляції передсердь, синдрому Бругада, шлуночкової тахікардії, атеросклерозу, гіпертензії, рестенозу, ішемічних серцево-судинних захворювань, кардіоміопатії, фіброзу серця, аритмії, затримки рідини в організмі, діабету, гестаційного діабету, ожиріння, хвороби периферичних артерій, порушення мозкового кровообігу, транзиторних ішемічних атак травматичних ушкоджень мозку, бічного аміотрофічного склерозу, опікових ушкоджень, сонячних опіків, набряку та прееклампсії, у суб'єкта. Зазначені способи включають введення сполуки згідно з даним винаходом, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера,, їх суміші або фармацевтичної композиції, що містить кожну із зазначених форм, суб'єкту, що має в цьому потребу.

[0263] У деяких варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб збільшення скорочувальної здатності серця в суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану, який включає введення сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з даним винаходом суб'єкту. Поліпшення скорочень серця може призводити до значного поліпшення результатів при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю.

[0264] У деяких варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб поліпшення релаксації серця в суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану, який включає введення сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з даним винаходом суб'єкту. Поліпшення релаксації серця може призводити до значних поліпшень при лікуванні пацієнтів із серцевою

недостатністю.

[0265] У деяких варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб поліпшення шлуночково-артеріального сполучення в суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану, який включає введення сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з даним винаходом суб'єкту. Поліпшення шлуночково-артеріального сполучення може призводити до значних поліпшень при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю.

[0266] У деяких варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб збільшення фракції викиду в суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану, який включає введення сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з даним винаходом суб'єкту.

[0267] Сполуки згідно з даним винаходом також потенційно можуть виявляти сприятливу дію при поліпшенні релаксації серця, і, таким чином, їх можна застосовувати для лікування певних пацієнтів із серцевою недостатністю. Сполуки згідно з даним винаходом, таким чином, у деяких варіантах реалізації можна застосовувати для поліпшення інотропної функції та також можна застосовувати для поліпшення лузитропної функції.

[0268] У деяких варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб лікування стану в суб'єкта, при якому бажано активувати рецептор APJ. Зазначені способи включають введення сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з даним винаходом суб'єкту. У деяких із зазначених варіантів реалізації стан являє собою ожиріння або діабет, при цьому в інших варіантах реалізації стан являє собою діабетичну нефропатію або хронічну хворобу нирок. У деяких із зазначених варіантів реалізації стан являє собою діабет II типу. В інших варіантах реалізації стан являє собою виснаження серцевого м'яза.

[0269] Сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування різних інших станів. Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування пацієнтів, що мають стани, пов'язані з перфузією нирок, гіперглікемією, виведенням води і діурезом. У деяких варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб лікування одного із зазначених суб'єктів, який включає введення сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з даним винаходом суб'єкту. Сполуки згідно з даним винаходом можна додатково застосовувати для регуляції аргінін-вазопресину (AVP) та регуляції рецептора ангіотензину (AT1R).

[0270] Сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування ряду інших станів або забезпечення бажаних наслідків або результатів. Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для активації стовбурових клітин, більше конкретно стовбурових клітин серця та ще більше конкретно ендогенних стовбурових клітин серця. Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для активації стовбурових клітин серця в суб'єкта, такого як пацієнт-людина. Сполуки згідно з даним винаходом також можна застосовувати у вирощувані повторно тканин і для функціонального відновлення після трансплантації клітин, таких як клітини, що містять мезенхімальні стовбурові клітини, виділені з кісткового мозку. Сполуки згідно з даним винаходом також можна застосовувати для збільшення проліферації стовбурових клітин серця та можна застосовувати для забезпечення зазначеного ефекту у пацієнтів після інфаркту міокарда. В якості іншого прикладу сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для зниження розміру інфаркту, прискорення відновлення серця й активації стовбурових клітин і їх попередників у суб'єктів після інфаркту міокарда. В якості іншого прикладу сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати під час хірургії, такої як шунтування серця або трансплантація серця, в якості терапевтичного агента для зниження реперфузійного ушкодження. У деяких варіантах реалізації у винаході запропонований спосіб лікування одного із зазначених суб'єктів або поліпшення стану в суб'єкта, який включає введення сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші суб'єкту.

[0271] Деякі способи згідно з даним винаходом включають введення сполуки згідно з даним винаходом і додаткового терапевтичного агента (тобто терапевтичного агента, відмінного від сполуки згідно з даним винаходом). Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати в комбінації щонайменше з одним іншим терапевтичним агентом. Приклади додаткових терапевтичних агентів включають, але не обмежуються ними, антибіотики, протиблювотні агенти, антидепресанти, протигрибкові агенти, протизапальні агенти, антинеопластичні агенти, противірусні агенти, цитотоксичні агенти та інші протиракові агенти, імуномодулюючі агенти, альфа-інтерферони, β-інтерферони, алкілуючі агенти, гормони і цитокіни. В одному з варіантів реалізації винахід включає введення додаткового терапевтичного

агента, який застосовують для лікування суб'єктів із хронічною серцевою недостатністю або гіпертензією.

[0272] Згідно з наведеним вище описом деякі способи згідно з даним винаходом включають введення сполуки згідно з даним винаходом і додаткового терапевтичного агента (тобто терапевтичного агента, відмінного від сполуки згідно з даним винаходом). У деяких варіантах реалізації винахід включає введення додаткового терапевтичного агента, який застосовують для лікування суб'єктів із хронічною серцевою недостатністю або гіпертензією. У деяких варіантах реалізації винахід включає способи або способи застосування, які включають застосування сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з даним винаходом і терапевтичного агента, включаючи, але не обмежуючись ними, α-блокатор, β-блокатор, інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE), блокатор рецептора ангіотензину (ARB), блокатор кальцієвих каналів, сечогінний засіб, інгібітор пейсмейкерного струму, активатор міозину, інгібітор нейтральної ендопептидази (NEP), судинорозширювальний засіб, антагоніст альдостерону, натрійуретик, салуретик, засіб від гіпертензії центральної дії, інгібітор альдостерон-синтази або антагоніст рецептора ендотеліну. У деяких варіантах реалізації винахід включає способи або способи застосування, які включають застосування сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші згідно з даним винаходом і терапевтичного агента, вибраного з α-блокатора, β-блокатора, інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) блокатора рецептора ангіотензину (ARB), блокатора кальцієвих каналів, сечогінного засобу, інгібітора пейсмейкерного струму, активатора міозину або інгібітора нейтральної ендопептидази (NEP). У деяких із зазначених варіантів реалізації винахід включає спосіб, який включає введення сполуки згідно з даним винаходом, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтичної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші та додаткового терапевтичного агента, такого як інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) або блокатор рецептора ангіотензину (ARB). У деяких із зазначених варіантів реалізації додатковий терапевтичний агент, таким чином, являє собою інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE), при цьому в інших варіантах реалізації зазначений агент являє собою блокатор рецептора ангіотензину (ARB). В інших із зазначених варіантів реалізації винахід включає спосіб, який включає введення сполуки згідно з даним винаходом, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші та додаткового терапевтичного агента, такого як інгібітор нейтральної ендопептидази (NEP). В інших із зазначених варіантів реалізації винахід включає спосіб, який включає введення сполуки згідно з даним винаходом, її фармацевтично прийнятної солі, таутомера, фармацевтично прийнятної солі таутомера, їх стереоізомера, або їх суміші та додаткового терапевтичного агента, такого як інгібітор пейсмейкерного струму. У деяких варіантах реалізації спосіб застосування може включати два або більше додаткових терапевтичних агентів. Наприклад, у деяких варіантах реалізації винахід може включати сполуку згідно з даним винаходом, її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, фармацевтично прийнятну сіль таутомера, їх стереоізомер, або їх суміш і додаткові терапевтичні агенти, такі як інгібітор ACE й інгібітор NEP.

[0273] Терапевтичні агенти, такі як α-блокатори, можна застосовувати разом зі сполуками згідно з даним винаходом. Приклади α-блокаторів включають, але не обмежуються ними, доксазосин, празосин, тамсулосин і теразосин і їх фармацевтично прийнятні солі.

[0274] Терапевтичні агенти, такі як β-блокатори, можна застосовувати разом зі сполуками згідно з даним винаходом. Приклади β-блокаторів включають, але не обмежуються ними, ацебутолол, ацетутолол, атенолол, бісопрол, бупранолол, картеолол, карведилол, целіпролол, есмолол, мепіндолол, метопролол, надолол, оксепренол, пенбутолол, піндолол, пропранолол, таліпролол і їх фармацевтично прийнятні солі.

[0275] Блокатори кальцієвих каналів також можна застосовувати в якості терапевтичних агентів разом зі сполуками згідно з даним винаходом. Приклади блокаторів кальцієвих каналів включають, але не обмежуються ними, дигідропіридини (DHP) й агенти, відмінні від DHP. Приклади DHP включають, але не обмежуються ними, амлодипін, фелодипін, ісрадипін, лацидипін, нікардипін, ніфедипін, нігулпідин, нілутипін, німодипін, нісолдипін, нінтрендипін, нівалдипін, ріозидин і їх фармацевтично прийнятні солі. Приклади агентів, відмінних від DHP, включають, але не обмежуються ними, аніпаміл, дилтіазем, фендилін, флунаризин, галпаміл, мібефрадил, преніламін, тіапаміл, верапаміл і їх фармацевтично прийнятні солі.

[0276] Сечогінні засоби також можна застосовувати разом зі сполуками згідно з даним винаходом. Приклади включають, але не обмежуються ними, похідні тіазиду, включаючи, але не

обмежуючись ними, амілорид, хлорталідон, хлортіазид, гідрохлортіазид і метилхлортіазид, і їх фармацевтично прийнятні солі.

[0277] Агенти проти гіпертензії центральної дії також можна застосовувати разом зі сполуками згідно з даним винаходом. Приклади включають, але не обмежуються ними, клонідин, гуанабенз, гуанфацин, метилдопу та їх фармацевтично прийнятні солі.

[0278] Інгібітори ACE можна застосовувати разом зі сполуками згідно з даним винаходом. Приклади інгібіторів ACE, які можна застосовувати, включають, але не обмежуються ними, алацептрил, беназеприл, беназаприлат, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, еналаприл, аналаприлат, фозиноприл, лізиноприл, моексипірил, мовелтоприл, периндоприл, хінаприл, хінаприлат, раміприл, раміприлат, спріаприл, темокаприл, трендолаприл і зофеноприл і їх фармацевтично прийнятні солі. Приклади деяких подвійних інгібіторів ACE/NEP включають, але не обмежуються ними, омапатрилат, фасидотрил і фамідотрилат і їх фармацевтично прийнятні солі.

[0279] ARB також можна застосовувати в якості терапевтичних агентів разом зі сполуками згідно з даним винаходом. Приклади ARB включають, але не обмежуються ними, кандесартан, епросартан, ірбесартан, лосартан, олмесартан, тасосартан, телмісартан і валсартан і їх фармацевтично прийнятні солі. Приклади деяких подвійних інгібіторів ARB/NEP включають, але не обмежуються ними, комбінації валсартану і сакубітрилу та їх фармацевтично прийнятних солей.

[0280] Інгібітори NEP також можна застосовувати в якості терапевтичних агентів разом зі сполуками згідно з даним винаходом. Приклад інгібітора NEP включає, але не обмежується ним, сакубітрил і його фармацевтично прийнятні солі.

[0281] Інгібітори альдостерон-синтази також можна застосовувати в якості терапевтичних агентів у комбінації зі сполуками згідно з даним винаходом. Приклади інгібіторів альдостерон-синтази включають, але не обмежуються ними, анастрозол, фадрозол й ексеместан і їх фармацевтично прийнятні солі.

[0282] Антагоністи ендотеліну є іншими терапевтичними агентами, які можна застосовувати разом зі сполуками згідно з даним винаходом. Приклади включають, але не обмежуються ними, босентан, енрасентан, атрасентан, дарусентан, мацитентан, ситаксентан і тезосентан і їх фармацевтично прийнятні солі.

[0283] Інгібітори пейсмейкерного струму (I_f) також можна застосовувати разом зі сполуками згідно з даним винаходом. Прикладом інгібітора пейсмейкерного струму є івабрадин і його фармацевтично прийнятні солі.

[0284] Активатори міозину також можна застосовувати разом зі сполуками згідно з даним винаходом. Приклади активаторів міозину включають активатори міозину серця.

[0285] Слід розуміти, що для завдань даної заявки терапевтичний агент, відмінний від агента згідно з даним винаходом, включає сполуки, такі як відомі проліки, які перетворюються в терапевтичний агент після введення. Наприклад, сполуку, яка не має антинеопластичної активності, але перетворюється в антинеопластичний агент в організмі після введення, можна вводити разом зі сполукою згідно з даним винаходом. В якості іншого прикладу сакубітрил розглядають як інгібітор NEP для завдань в даній заявці, навіть незважаючи на те, що він являє собою проліки, які перетворюються в сакубітрилат шляхом деетилювання під дією естераз.

[0286] При введенні в комбінації терапевтичні агенти можна включати до складу окремих композицій, які вводять одночасно або послідовно в різні моменти часу, або терапевтичні агенти можна вводити в складі однієї композиції. Передбачається, що фраза «спільна терапія» (або «комбінована терапія), яка визначає застосування сполуки згідно з даним винаходом й іншого терапевтичного агента, охоплює введення кожного агента послідовно згідно з режимом, який забезпечує сприятливу дію комбінації лікарських засобів, а також охоплює спільне введення зазначених агентів по суті одночасно, наприклад, у складі однієї капсули, що має фіксоване відношення зазначених агентів, або декількох окремих капсул для кожного агента. Зокрема введення сполук згідно з даним винаходом можна проводити разом з додатковими способами терапії для запобігання або лікування серцево-судинних станів, відомих фахівцям в даній області техніки.

[0287] При введенні у вигляді фіксованої дози в зазначених комбінованих продуктах застосовують сполуки згідно з даним винаходом в межах прийнятних діапазонів дозування. Сполуки згідно з будь-якими варіантами реалізації, що описані в даній заявці, також можна вводити послідовно з відомими агентами для застосування для лікування серцево-судинних станів, таких як серцева недостатність та гіпертензія, якщо комбінована сполука є неефективною. Винахід не обмежений послідовністю введення, тому що сполуки згідно з даним винаходом можна вводити до, під час або після введення відомого терапевтичного агента.

[0288] Винахід додатково описаний у наступних прикладах, які наведені для пояснення запропонованого винаходу, але не обмеження його будь-яким чином.

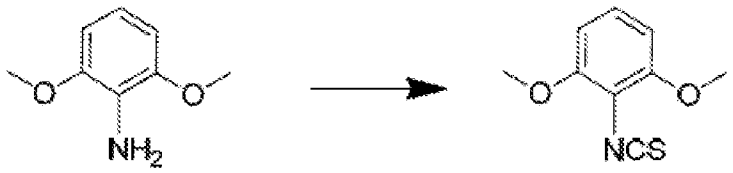
ПРИКЛАДИ

[0289] Якщо не зазначено інше, всі речовини отримували у комерційних постачальників і застосовували без додаткового очищення. Безводні розчинники отримували в Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI) і використовували без обробки. Всі взаємодії із застосуванням чутливих до повітря або вологи реагентів проводили в атмосфері азоту або аргону. Чистоту вимірювали на системах високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) Agilent 1100 Series при УФ детектуванні при 254 нм і 215 нм (система A: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4,6 x 150 мм, 5 мікрон, від 5 до 100% ACN в H_2O з 0,1% ТФО протягом 15 хвилин, витрата 1,5 мл/хвилина; система B: Zorbax SB-C8, 4,6 x 75 мм, від 10 до 90% ACN в H_2O з 0,1% мурашиної кислоти протягом 12 хвилин, витрата 1,0 мл/хвилина). Хроматографію на силікагелі в загальному випадку проводили на попередньо наповнених картриджах із силікагелем (Biotage або Teledyne-Isco). Спектри ^1H ЯМР одержували на спектрометрі Bruker AV-400 (400 МГц) або спектрометрі Varian 400 МГц при температурі навколишнього середовища, або спектри ЯМР одержували на спектрометрі Bruker Avance III, експлуатованому при частоті протонів 500,13 МГц із застосуванням 10 мкл проточного зонда Protasis CapNMR. Зразки для ЯМР поміщали в проточний зонд з використанням системи Protasis One-Minute NMR™ Automation, що включає блок підготовки зразка Discovery Tower™ Sample Manager і блок роботи з рідинами Waters Liquid Handler, виготовлений CTC, Switzerland (модель 2777). Положення всіх спостережуваних протонів виражені як зсув в частинах на мільйон (ppm) відносно тетраметилсилану (TMS) або іншого внутрішнього стандарту у відповідному зазначеному розчиннику. Дані виражені в такий спосіб: хімічний зсув, мультиплетність (s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, шир. = широкий, m = мультиплет), константи спін-спінової взаємодії і число протонів. Дані мас-спектрометрії (МС) низької роздільної здатності визначали на системі РХ-МС Agilent 1100 Series при УФ детектуванні при 254 нм і 215 нм в режимі низькорезонансного електронного розпилення (IEP).

[0290] Наступні скорочення використовували для опису різних реагентів і розчинників:

ACN ацетонітрил
AcOH оцтова кислота
CV об'єм колонки
д. день або дні
DAST трифторид діетиламіносірки
ДХМ дихлорметан
DIEA N,N-діізопропілетиламін
ДМФ N,N-диметилформамід
ДМА диметилацетамід
DMAP 4-диметиламінопіридин
ДМСО диметилсульфоксид
EDCI 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
EtOAc етилацетат
EtOH етанол
г. година або години
HATU 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду гексафторфосфат
IPA ізопропанол
хв. хвилина або хвилини
LAH алюмогідрид літію
MeOH метанол
МТБЕ метил-трет-бутиловий ефір
NBS N-бромсукцинімід
NMP N-метилпіролідон
КТ кімнатна температура
TBAF фторид тетрабутиламонію
ТБМЕ трет-бутилметиловий ефір
TBS трет-бутилдиметилсилан
ТЕА триетиламін
ТФО трифтороцтова кислота
ТГФ тетрагідрофуран
ТШХ тонкошарова хроматографія

[0291] Приклад 1: Одержання 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолу.

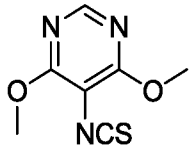


1.0

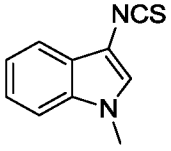
[0292] 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол, приклад 1.0. В розчин 2,6-диметоксіаніліну (500 г, 3,25 моль, 1 екв.) в ДХМ (5,0 л) додавали 2,6-лутидин (1,5 л, 13,0 моль, 4 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С (внутрішня температура) і по краплях додавали $CSCl_2$ (374 мл, 4,88 моль, 1,5 екв.). Реакційну суміш залишали перемішуватися на 2 години. Випаровували розчинник при зниженому тиску і очищували залишок на силікагелі з одержанням титульної сполуки 1.0, 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолу, у вигляді білої твердої речовини (1,06 г, 2,80 моль, 86%). РХМС (IEP, позит. іони) m/z: 196 $(M+H)^+$. ^{1}H 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).

[0293] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що наведений в прикладі 1.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

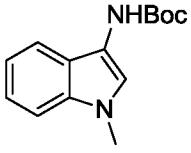
Таблиця 1

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
1.1	4,6-диметоксипіримідин-5-амін (D-L Chiral chemicals)	 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин. РХМС-IEP (позит.) m/z: 198,1 $(M+H)^+$.
1.2	о-анізидин (Acros)	1-ізотіоціанато-2-метоксибензол. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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).

[0294] Приклад 1.3: Одержання 3-ізотіоціанато-1-метил-1H-індолу.



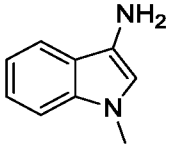
1.3



1.31

[0295] Трет-бутил-(1-метил-1H-індол-3-іл)карбамат, приклад 1.31: До перемішуваного розчину 1-метиліндол-3-карбонової кислоти (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) (10 г, 57,1 ммоль) в ТГФ (190 мл) додавали ТЕА (7,9 мл, 57,1 ммоль), потім дифенілфосфорилазид (12,3 мл, 57,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 36 годин, після чого концентрували у вакуумі і поміщали в трет-бутанол (54,6 мл). Реакційну суміш

додатково перемішували при 90 °C на вихідних. Після цього в реакційну суміш додавали воду і екстрагували суміш EtOAc і концентрували у вакуумі. Залишок очищували на силікагелі, елюючи 0-30% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням 1.31 (7,1 г, 28,8 ммоль, 51%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 247,3 $(M+H)^+$.



1.32

[0296] 1-метил-1H-індол-3-амін, приклад 1.32: До перемішуваного розчину 1.31 (7,1 г, 28,8 ммоль) в EtOAc (96 мл) додавали концентровану HCl (28,8 мл). Потім реакційну суміш перемішували протягом 7 днів. Після цього суміш частково концентрували у вакуумі з одержанням осаду, який відфільтровували. Тверду 1.32 (1,0 г, 6,84 ммоль) використовували без додаткового очищення на наступній стадії. РХМС-IEP (позит.) m/z: 147,2 $(M+H)^+$.

1.3

[0297] 3-ізотіоціанато-1-метил-1H-індол, приклад 1.3: До перемішуваного розчину 1,1''-тіокарбонілди-2(1H)-піридону (1,6 г, 6,84 ммоль) в сухому ДХМ (17,1 мл) додавали розчин 1-метил-1H-індол-3-аміну 1.32 (1 г, 6,84 ммоль) в ДХМ (17,1 мл) через краплинну лійку при КТ протягом 40 хвилин. Реакційну суміш додатково перемішували протягом 16 годин. Після цього концентрували реакційну суміш у вакуумі і очищували на колонці із силікагелем, використовуючи суміші EtOAc в гептанах з градієнтом 0-30%, з одержанням 1.3 у вигляді білої твердої речовини (1,0 г, 5,31 ммоль, 78%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 189,1 $(M+H)^+$.

[0298] Приклад 1.4: Одержання 2-ізотіоціанато-1,3-ди([$^2H_3$]метокси)бензолу.

1.4

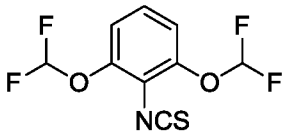
[0299] Стадія 1: 2-бром-1,3-ди([$^2H_3$]метокси)бензол, приклад 1.41. В круглодонну колбу, що містить 2-бромрезорцинол (1,00 г, 5,29 ммоль, Chem Impex International), додавали ДМФ (10 мл), карбонат калію (1,828 г, 13,23 ммоль) і метиліодид-D_3 (0,988 мл, 15,87 ммоль, IsoTec). Реакційну суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 20 годин. Реакційну суміш розводили водою (50 мл) і екстрагували EtOAc (3x40 мл), об'єднували органічні шари, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Очищення шляхом флеш-хроматографії (40 г SiO_2 0-20% EtOAc/гексани) призводило до одержання 2-бром-1,3-ди([$^2H_3$]метокси)бензолу (1.41, 1,06 г, 4,75 ммоль, вихід 90%) у вигляді білої твердої речовини.

[0300] Стадія 2: 2-аміно-1,3-ди([$^2H_3$]метокси)бензол, приклад 1.42. В 25 мл круглодонну колбу, що містить 2-бром-1,3-ди([$^2H_3$]метокси)бензол (приклад 1.41, 960 мг, 4,30 ммоль), 2,2,2-трифторацетамід (973 мг, 8,61 ммоль), карбонат калію (2379 мг, 17,21 ммоль) і йодид міді (I) (164 мг, 0,861 ммоль), додавали ACN (10 мл) і транс-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діамін (0,166 мл, 1,72 ммоль). Світло-синю суспензію продували аргоном протягом 5 хвилин, потім до колби приєднували холодильник з повітряним охолодженням і гріли на масляній бані при 80 °C і перемішували протягом 16 годин в атмосфері N_2. Реакційну суміш охолоджували до КТ, додавали MeOH (5 мл) і H_2O (5 мл) і гріли реакційну суміш на масляній бані при 65 °C протягом 7 годин. Суміш охолоджували до КТ і додавали EtOAc (25 мл) і воду (25 мл). Суміш переносили в ділильну лійку і розділяли шари. Водний шар екстрагували EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (50 мл), сольовим розчином (100 мл), сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували з одержанням аміну у вигляді бежевої піни. Очищення шляхом флеш-хроматографії (12 г SiO_2, 0-100% 3:1 EtOAc:EtOH/гептан) призводило до одержання 2-аміно-1,3-ди([$^2H_3$]метокси)бензолу (1.42, 400 мг, 2,51 ммоль, вихід 58%) у вигляді бежевої піни. РХМС-IEP (позит.) m/z: 160,2 $(M+H)^+$.

[0301] 2-ізотіоціанато-1,3-ди([$^2H_3$]метокси)бензол, приклад 1.4. В 100 мл круглодонну колбу, що містить 2-аміно-1,3-ди([$^2H_3$]метокси)бензол (1.42, 400 мг, 2,51 ммоль) в ДХМ (20 мл), при КТ додавали 1,1''-тіокарбонілди-2(1H)-піридон (613 мг, 2,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували

при КТ в атмосфері N_2 протягом 16 годин. потім реакційну суміш концентрували до 10 мл і безпосередньо очищували шляхом флеш-хроматографії (40 г SiO_2, 20-100% EtOAc/гексани) з одержанням 1.4 (480 мг, 2,39 ммоль, вихід 95%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,15 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,54 (d, J=8,5 Гц, 2H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 202,2 $(M+H)^+$.

[0302] Приклад 1.5: Одержання 1,3-біс(дифторметокси)-2-ізотіоціанатобензолу.



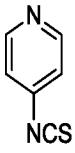
1.5

[0303] Стадія 1: 2-бром-1,3-біс(дифторметокси)бензол 1.51. В круглодонну колбу, що містить 2-бромрезорцинол (1,07 г, 5,66 ммоль, Chem Impex International), додавали ДМФ (10 мл), карбонат цезію (5,53 г, 16,98 ммоль) і 2-хлор-2,2-дифторацетат натрію (2,59 г, 16,98 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш гріли на масляній бані при 100 °C в атмосфері N_2 протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили водою (25 мл) і екстрагували EtOAc (3x20 мл). Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Очищення шляхом флеш-хроматографії (40 г SiO_2, 0-20% EtOAc/гексани) призводило до одержання 2-бром-1,3-біс(дифторметокси)бензолу (1.51, 680 мг, 2,35 ммоль, вихід 41,6%) у вигляді прозорої безбарвної маслянистої речовини.

[0304] Стадія 2: 2,6-біс(дифторметокси)анілін 1.52. В круглодонну колбу, що містить 2-бром-1,3-біс(дифторметокси)бензол (1.51, 410 мг, 1,42 ммоль), додавали йодид міді (I) (54,0 мг, 0,28 ммоль), азид натрію (277 мг, 4,26 ммоль) і 1-аскорбат (+)-натрію (56,2 мг, 0,28 ммоль). Додавали EtOH (5 мл) і воду (2 мл) і перемішували реакційну суміш в атмосфері N_2 і дегазували Ar протягом 10 хвилин. Додавали транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександіамін (44,7 мкл, 0,28 ммоль) за допомогою шприця і гріли синю суспензію на масляній бані при 80 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили сумішшю 9:1 насичений водний хлорид амонію:гідроксид амонію (50 мл) і екстрагували EtOAc (2x25 мл). Об'єднували органічні шари, промивали сумішшю 9:1 насичений водний хлорид амонію:гідроксид амонію (20 мл), сушили ($MgSO_4$) і концентрували з одержанням коричневої маслянистої речовини (1.52), яку використовували без очищення на наступній стадії. Маслянисту речовину, одержану вище, розчиняли в ТГФ (5 мл) і воді (2 мл) і додавали триметилфосфін (1,0М розчин в ТГФ, 1,4 мл, 1,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері N_2 протягом 4 годин при КТ. Реакційну суміш виливали в насичений водний бікарбонат натрію (25 мл) і екстрагували EtOAc (2x25 мл). Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$) і концентрували з одержанням жовтої маслянистої речовини. Очищення шляхом флеш-хроматографії (12 г SiO_2, 0-50% EtOAc/гексани) призводило до одержання 2,6-біс(дифторметокси)аніліну (1.52, 106 мг, 0,47 ммоль, вихід 33% за 2 стадії) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 226,1 $(M+H)^+$.

[0305] Стадія 3: 1,3-біс(дифторметокси)-2-ізотіоціанатобензол 1.5. В круглодонну колбу, що містить 2,6-біс(дифторметокси)анілін (251 мг, 1,12 ммоль) в ДХМ (5 мл), при КТ додавали 1,1''-тіокарбонілди-2(1H)-піридон (272 мг, 1,17 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 5,5 години. Одержану реакційну суміш концентрували з одержанням помаранчевої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

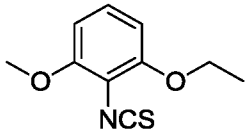
[0306] Приклад 1.6: Одержання 4-ізотіоціанатопіридину.



1.6

[0307] 4-ізотіоціанатопіридин, приклад 1.6. В 20 мл пробірку, що містить піридин-4-амін (30,0 мг, 0,32 ммоль, Aldrich) в ДХМ (2 мл), при КТ додавали 1,1''-тіокарбонілди-2(1H)-піридон (78 мг, 0,34 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 5 годин. Концентрували реакційну суміш з одержанням помаранчевої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 137,1 $(M+H)^+$.

[0308] Приклад 1.7: Одержання 1-етокси-2-ізотіоціанато-3-метоксибензолу.



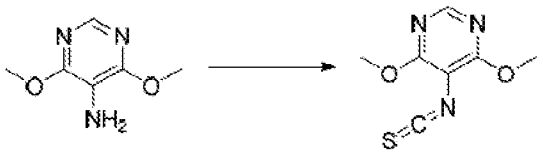
1.7

[0309] Стадія 1: 1-етокси-3-метокси-2-нітробензол, приклад 1.71. В колбу, що містить 1-фтор-3-метокси-2-нітробензол (219 мг, 1,28 ммоль, Apollo Scientific), в атмосфері N_2 додавали EtOH (1 мл) і 2-метилпропан-2-олат калію (1,0М в ТГФ, 2,56 мл, 2,56 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері N_2 при КТ протягом 73 годин. Реакційну суміш розводили водою (10 мл) і екстрагували EtOAc (3x10 мл). Об'єднували органічні шари, сушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі. Очищення шляхом флеш-хроматографії (12 г SiO_2, 0-50% EtOAc/гексани) призводило до одержання 1-етокси-3-метокси-2-нітробензолу у вигляді світло-бежевої маслянистої речовини, яку виділяли у вигляді суміші 2:1 цільового продукту і небажаного побічного продукту (який не було охарактеризовано), суміш використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0310] Стадія 2: 2-етокси-6-метоксіанілін, приклад 1.72. До 1-етокси-3-метокси-2-нітробензолу (1.71) додавали порошок заліза (142 мг, 2,54 ммоль) і хлорид амонію (27,1 мг, 0,507 ммоль). Додавали EtOH (8 мл) і H_2O (0,8 мл) і закривали пробірку і гріли на масляній бані при 80 °С протягом 2 годин. Фільтрували суспензію і концентрували фільтрат. Очищення шляхом флеш-хроматографії (12 г SiO_2, 0-50% EtOAc/гексани) призводило до одержання 2-етокси-6-метоксіаніліну (1.72) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 168,2 $(M+H)^+$.

[0311] Стадія 3: 1-етокси-2-ізотіоціанато-3-метоксибензол, приклад 1.7. В 50 мл круглодонну колбу, що містить 2-етокси-6-метоксіанілін (85 мг, 0,508 ммоль) в ДХМ (5 мл), при КТ додавали 1,1'-тіокарбонілбіс(піридин-2(1Н)-он) (118 мг, 0,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 20 годин. Одержану реакційну суміш концентрували з одержанням титульної сполуки у вигляді помаранчевої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. РХМС-IEP (позит.) m/z: 210,2 $(M+H)^+$.

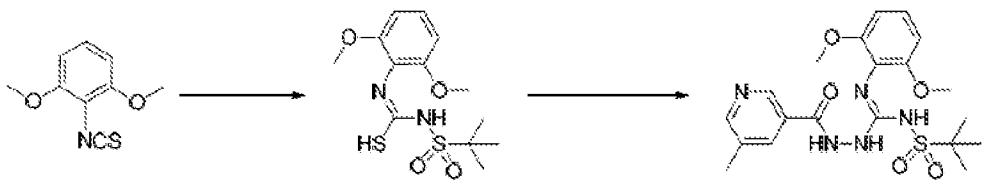
[0312] Приклад 1.8: Одержання 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідину.



1.8

[0313] 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин, приклад 1.8. До перемішуваного розчину 1,1''-тіокарбонілди-2(1Н)-піридону (14,97 г, 64,5 ммоль) в сухому ДХМ (75 мл) по краплях додавали розчин 4,6-диметоксипіримідин-5-аміну (D-L Chiral chemicals, 10 г, 64,5 ммоль) в ДХМ (75 мл) через краплинну лійку при КТ протягом 40 хвилин. Реакційну суміш додатково перемішували протягом 16 годин. Концентрували реакційну суміш у вакуумі і очищували на силікагелі (0-30% EtOAc в гептанах) з одержанням цільової сполуки 1.8 у вигляді білої твердої речовини (12,75 г, 64,7 ммоль, вихід 100%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 198,1 $(M+H)^+$.

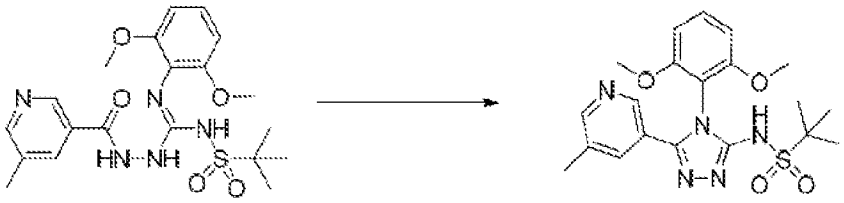
[0314] Приклад 2.0: Одержання 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридину.



1.0 2.01 2.02

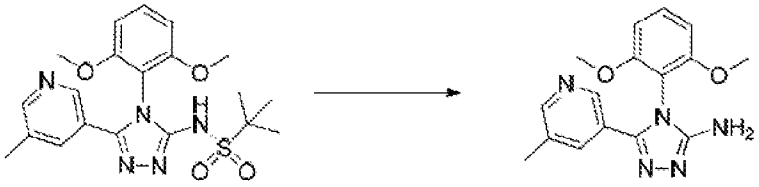
[0315] N-(трет-бутилсульфоніл)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(5-метилнікотиноїл)гідразин-1-карбоксимідамід, приклад 2.02. В розчин трет-бутилсульфонаміду (63 г, 0,46 моль, 1,05 екв.) і 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолу (1.0, 86 г, 0,44 моль, 1 екв.) в ACN (1,8 л) додавали карбонат цезію (186 г, 0,57 моль, 1,3 екв.) 8-10 порціями. Суміш перемішували протягом ночі при КТ. Утворення ізотіосечовини підтверджували шляхом РХМС і ЯМР. МС (IEP, позит. іони)

m/z: 333,4 $(M+H)^+$. ^1H 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). До ізотіосечовини послідовно додавали 5-метилнікотиногідразид (70 г, 0,46 моль, 1,05 екв.) і нітрат срібла (149 г, 0,88 моль, 2 екв.) 10 порціями (Примітка: добавление супроводжувалось помірним виділенням тепла). Потім перемішували одержану суміш протягом 2 годин. В реакційну суміш додавали фільтруючий агент марки Celite® (2 (мас./мас.)) і перемішували суміш протягом 10-15 хвилин. Реакційну суміш знову пропускали через фільтруючий агент марки Celite®. Після промивання колонки з фільтруючим агентом марки Celite® ДХМ і 5% МеОН в ДХМ концентрували суміш при зниженому тиску з одержанням чорного залишку, який очищували шляхом колонкової хроматографії [SiO_2 (60-120 меш); використовували ДХМ і МеОН в якості елюента (продукт елюювався при 2-5% МеОН в ДХМ)] з одержанням 160 г титульної сполуки 2.02 у вигляді білої твердої речовини (0,35 моль, 80%). МС (IEP, позит. іони) m/z: $(M+H)^+$ = 450,7. МС (IEP, негат. іони) m/z: $(M-H)^+$ = 448,4. ^1H 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).



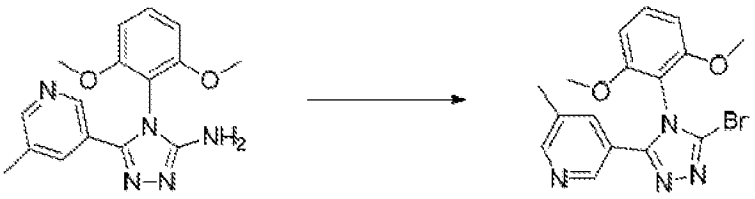
2.02 2.03

[0316] N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфонамід, приклад 2.03. В розчин N-(трет-бутилсульфоніл)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(5-метилнікотиноїл)гідразин-1-карбоксимідаміду (2.02, 160 г, 0,35 моль, 1 екв.) в діоксані (800 мл) додавали ТФО (136 мл, 203 г, 1,78 моль, 5 екв.). Реакційну суміш нагрівали до температури зворотної конденсації при 100 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш випаровували досуха і використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (IEP, позит. іони) m/z: 431,8 $(M)^+$. ^1H 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).



2.03 2.04

[0317] 4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-амін, приклад 2.04. До N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфонаміду (приклад 2.03, 153,0 г, 0,36 моль) в ТФО (чиста, 760 мл, 5 (об./мас.)) додавали анізол (115 г, 1,06 моль, 3 екв.), одержану суміш гріли протягом ночі при 100 °С (ТФО інтенсивно кипить). Після завершення взаємодії видаляли ТФО з використанням насоса з глибоким вакуумом. Залишок поміщали в мінімальну кількість льоду і підлуговували до pH 8-9 з використанням 10% розчину $NaHCO_3$. Утворені тверді речовини відфільтровували з використанням лійки Бюхнера, промивали водою, петролейним ефіром і діетиловим ефіром. Тверду речовину сушили з одержанням титульної сполуки згідно з прикладом 2.04 у вигляді білої твердої речовини (88 г, 0,29 моль, 82% за дві стадії). МС (IEP, позит. іони) m/z: 312,4 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).

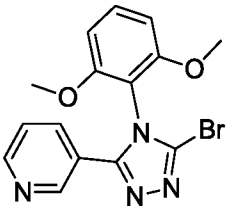
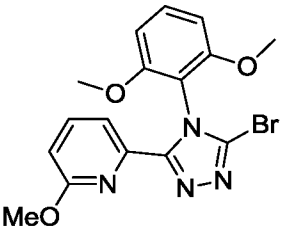
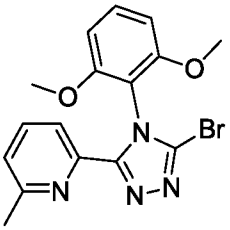


2.04 2.0

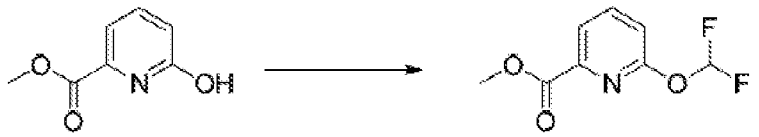
[0318] 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин, приклад 2.0. До перемішуваного розчину 4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-аміну (приклад 2.04, 88 г, 0,28 моль, 1 екв.) дибромметані (3,5 л) додавали бромід бензилтриетиламонію (231 г, 0,85 моль, 3 екв.) і нітрит натрію (390 г, 5,65 моль, 20 екв.) при КТ. По краплях додавали дихлороцтову кислоту (46 мл, 73 г, 0,66 моль, 2 екв.) при 0 °C (внутрішня температура) і перемішували одержаний розчин при КТ протягом 18 годин. Концентрували реакційну суміш і поміщали в силікагель і очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюювали 80% EtOAc в петролейному ефірі) з одержанням 36 г (0,09 моль, 34%) титульної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС (IEP, позит. іони) m/z: $(M+H)^+$ = 375,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).

[0319] Сполуки в наступній таблиці синтезували за допомогою способу, приведеного в прикладі 2.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 2

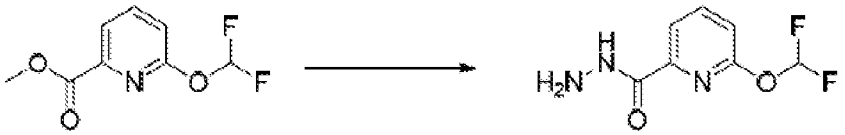
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
2.1	Приклад 1.0, нікотиногідразид	 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин. МС (IEP) m/z = 361,2.
2.2	Приклад 1.0, 6-метоксипіколіно-гідразид	 2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-метоксипіридин. МС (IEP) m/z = 391,0.
2.3	Приклад 1.0, 6-метилпіколіно-гідразид	 2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-метилпіридин. МС (IEP) m/z =375,2.

[0320] Приклад 3.0: Одержання 6-(дифторметокси)піколіногідразиду.



3.01

[0321] Метил-6-(дифторметокси)піколінат 3.01: В 10 мл круглодонну колбу додавали хлордифторацетат натрію (0,603 г, 3,96 ммоль), гідроксид натрію (0,046 мл, 2,43 ммоль) і метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбоксилат (0,303 г, 1,98 ммоль) в ДМФ (3 мл). Реакційну суміш гріли при 60 °С протягом 18 годин і потім при 80 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Органічні екстракти сушили над $MgSO_4$. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням продукту у вигляді білої маслянистої речовини. Одержану речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом 0-50% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням сполуки згідно з прикладом 3.01 (0,281 г, 1,38 ммоль, вихід 70%) у вигляді білої маслянистої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 203,9 $(M+H)^+$.

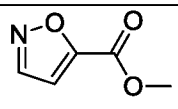
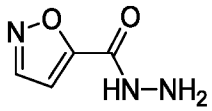
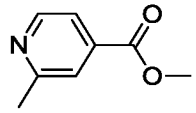
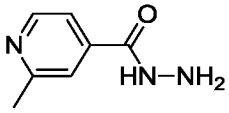
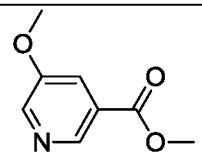
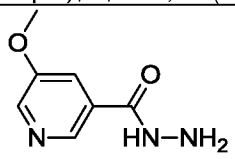
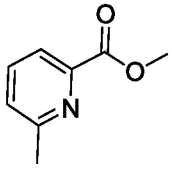
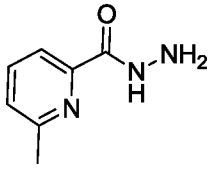
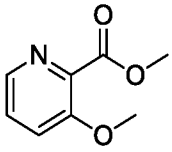
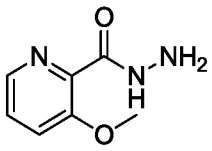
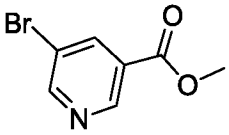
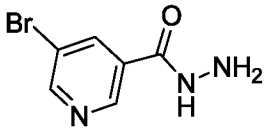
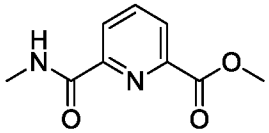
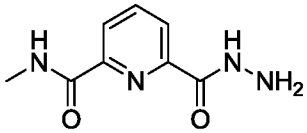
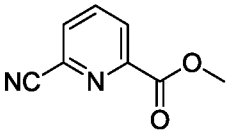
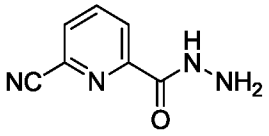


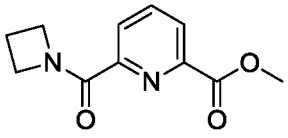
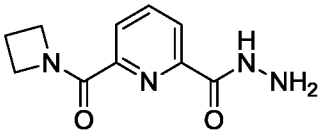
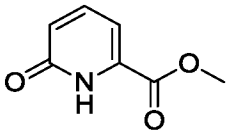
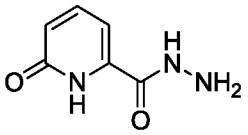
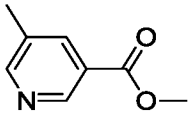
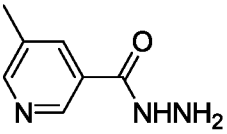
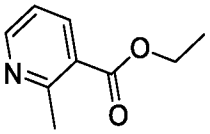
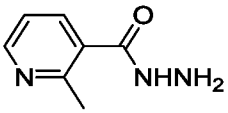
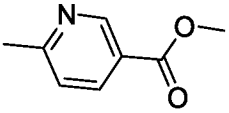
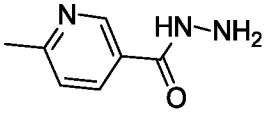
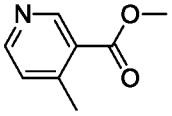
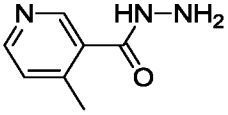
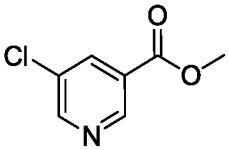
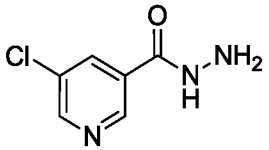
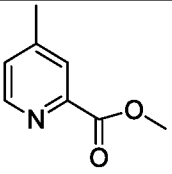
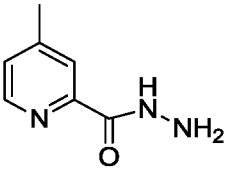
3.01 3.0

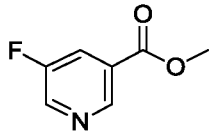
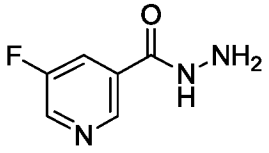
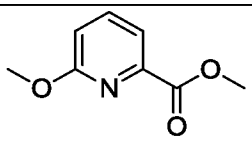
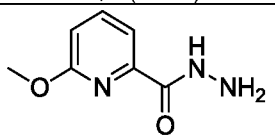
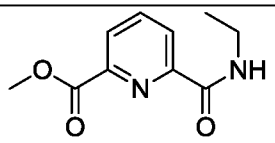
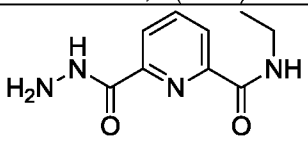
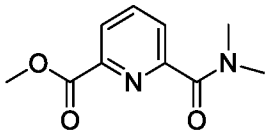
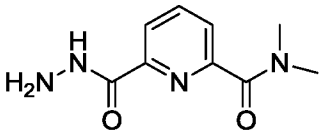
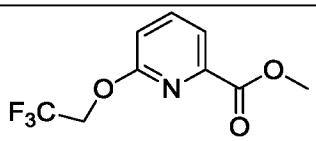
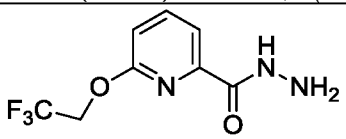
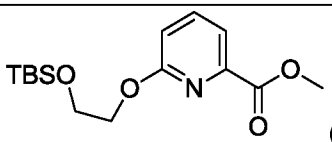
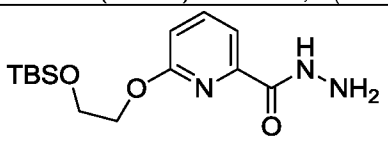
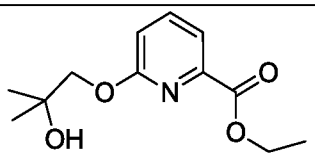
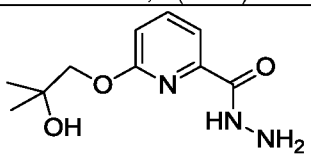
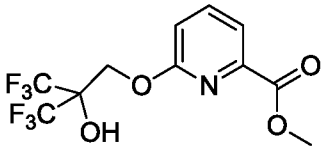
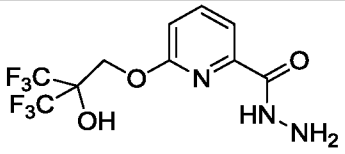
[0322] 6-(дифторметокси)піколіногідразид, приклад 3.0. В розчин сполуки згідно з прикладом 3.01 (0,280 г, 1,38 ммоль) в MeOH (9 мл) додавали гідразин (0,047 мл, 2,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 18 годин, після чого концентрували у вакуумі. До залишку додавали воду (10 мл). Білу суспензію заморожували на бані сухий лід/ацетон і ліофілізували з одержанням сполуки згідно з прикладом 3.0 (0,280 г, 1,38 ммоль, вихід 100%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 203,9 $(M+H)^+$.

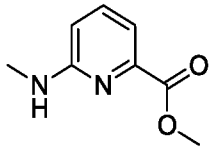
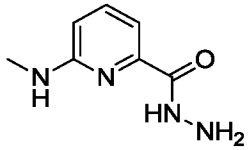
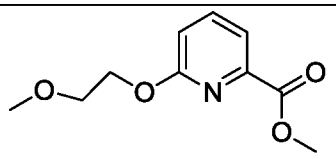
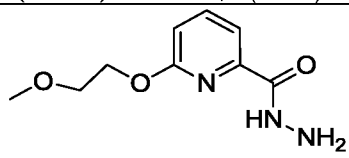
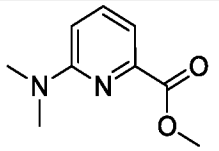
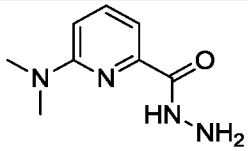
[0323] Сполуки в таблиці 3 синтезували згідно зі способом, що наведений в прикладі 3.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 3

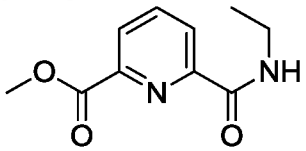
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
3.1		 ізоксазол-5-карбогідразид. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (d, J=1,96 Гц, 1H), 6,94 (d, J=1,96 Гц, 1H). МС (IEP) m/z = 128,1.
3.2		 2-метилизонікотиногідразид. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (1H, шир.s), 7,57 (1H, шир.s), 7,44 (1H, шир.s), 2,53-2,75 (3H, s).
3.3	 Matrix Scientific, Columbia, SC, USA	 5-метоксинікотиногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 168,2 $(M+H)^+$.
3.4	 Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA	 6-метилпіколіногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.
3.5	 Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA	 3-метоксипіколіногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 168,1 $(M+H)^+$.
3.6	 Oakwood Products, Inc. West Columbia, SC, USA	 5-бромнікотиногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 215,8, 217,9 $(M+H)^+$.
3.7	 Приклад 3.53	 6-(гідразинкарбоніл)-N-метилпіколінамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 195,1 $(M+H)^+$.
3.8 або 3.48	 комерційно доступний в Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA	 6-ціанопіколіногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 162,9 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
3.9	 Приклад 3.54	 6-(азетидин-1-карбоніл)піколіногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 221,0 $(M+H)^+$.
3.10	 Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA	 6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбогідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 153,9 $(M+H)^+$.
3.11	 VWR International, LLC	 5-метилнікотиногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.
3.12	 (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.)	 2-метилнікотиногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.
3.13	 (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.)	 6-метилнікотиногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.
3.14	 (Astatech, Inc.)	 4-метилнікотиногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.
3.15	 (Приклад 3.38)	 5-хлорнікотиногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 172,1 $(M+H)^+$.
3.16	 (Sigma Aldrich)	 4-метилпіколіногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
3.17	 (Combi-Blocks Inc.)	 5-фторнікотиногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 156,1 $(M+H)^+$.
3.18	 (Sigma Aldrich)	 6-метоксипіколіногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 168,1 $(M+H)^+$.
3.19	 (Приклад 3.28)	 N-етил-6-(гідразинкарбоніл)-піколінамід. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.
3.20	 (Приклад 3.29)	 6-(гідразинкарбоніл)-N,N-диметилпіколінамід. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.
3.21	 (Приклад 3.31)	 6-(2,2,2-трифторетокси)-піколіногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 236,1 $(M+H)^+$.
3.22	 (Прик лад 3.31)	 6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)етокси)піколіногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 312,2 $(M+H)^+$.
3.23	 (Приклад 3.34)	 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-піколіногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 226,1 $(M+H)^+$.
3.24	 (Приклад 3.35)	 6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-піколіногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 334,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
3.25	 (Приклад 3.36)	 6-(метиламіно)піколіногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 167,1 $(M+H)^+$.
3.26	 (Приклад 3.33)	 6-(2-метоксіетокси)-піколіногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 212,1 $(M+H)^+$.
3.27	 (Приклад 3.37)	 6-(диметиламіно)піколіногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 181,1 $(M+H)^+$.

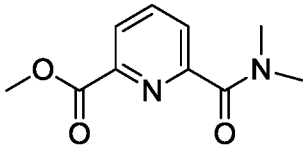
[0324] Приклад 3.28: Одержання метил-6-(етилкарбамоїл)піколінату.



3.28

[0325] Метил-6-(етилкарбамоїл)піколінат, приклад 3.28. В суміш 6-(метоксикарбоніл)піридин-2-карбонової кислоти (0,74 мл, 5,52 ммоль) (доступна в Matrix Scientific) і гідрохлориду етанаміну (0,675 г, 8,28 ммоль, Fluka Chemie GmbH) в ДМФ (10 мл) частинами додавали N-[(диметиламіно)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]піридин-1-ілметилен]-N-метилметанамінію гексафторфосфату N-оксид (2,31 г, 6,07 ммоль, Oakwood Products, Inc.) при КТ, потім додавали N,N-діізопропілетиламін (1,921 мл, 11,04 ммоль, Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.). Одержану суміш перемішували при КТ і відслідковували шляхом РХМС. Після завершення взаємодії суміш наносили безпосередньо в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (125 г), елюючи з градієнтом від 0 до 100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки (1,11 г, 5,33 ммоль, вихід 97%). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.

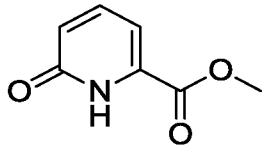
[0326] Приклад 3.29: Одержання метил-6-(диметилкарбамоїл)піколінату.



3.29

[0327] Метил-6-(диметилкарбамоїл)піколінат, приклад 3.29. Зазначену сполуку одержували за допомогою способу, що описаний в прикладі 3.28. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.

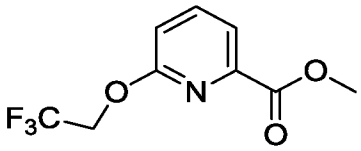
[0328] Приклад 3.30: Одержання метил-6-(2,2,2-трифторетокси)піколінату.



3.31

[0329] Метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбоксилат, приклад 3.31. В охолоджену суспензію 6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбонової кислоти (5,0 г, 35,9 ммоль, Sigma Aldrich) в MeOH (100 мл, 35,9 ммоль) на бані лід/вода по краплях додавали тіонілхлорид (7,82 мл, 108

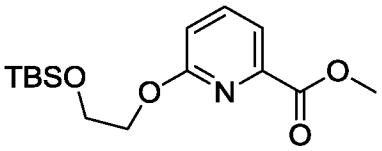
ммоль, Sigma Aldrich). Одержану суміш перемішували при КТ протягом 24 годин. Потім концентрували суміш у вакуумі і сушили з одержанням титульної сполуки (5,6 г, 100%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 154,1 $(M+H)^+$.



3.30

[0330] Метил-6-(2,2,2-трифторетокси)піколінат, приклад 3.30. В суміш метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбоксилату (1,0 г, 6,53 ммоль) (приклад 3.31) і карбонату цезію (3,19 г, 9,80 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали 1,1,1-трифтор-2-йодетан (2,74 г, 13,06 ммоль, Sigma Aldrich). Одержану суміш перемішували при 50 °С протягом 2 днів. Суміш охолоджували до КТ, додавали 30 мл води і використовували 1н. розчин HCl для нейтралізації суміші до pH = ~5. Потім одержану суміш екстрагували EtOAc (50 мл x4). Об'єднані екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші EtOAc в гептанах з градієнтом 0-100% в якості елюента, з одержанням метил-6-(2,2,2-трифторетокси)піколінату (134 мг, 9%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 236,1 $(M+H)^+$.

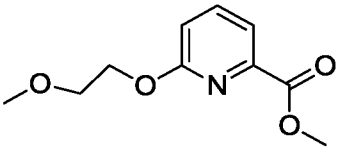
[0331] Приклад 3.32: Одержання метил-6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси) етокси)піколінату.



3.32

[0332] Метил-6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етокси)піколінат, приклад 3.32. В розчин метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбоксилату (3.31, 1,0 г, 6,53 ммоль) в ДМФ (16,33 мл) додавали трет-бутил(2-йодетокси)диметилсилан (2,80 г, 9,80 ммоль, Sigma Aldrich). Одержану суміш перемішували при 80 °С і відслідковували шляхом РХМС. Після завершення взаємодії додавали 100 мл насиченого водного розчину хлориду амонію і екстрагували одержану суміш EtOAc (4x100 мл). Об'єднані екстракти промивали водою (x2) і сольовим розчином (x2), сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували в системі CombiFlash на 120 г колонці із силікагелем, використовуючи суміші EtOAc в гептанах з градієнтом 0-80% в якості елюента, з одержанням сполуки згідно з прикладом 3.32 (969 мг, 47,6%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 312,1 $(M+H)^+$.

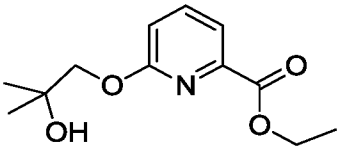
[0333] Приклад 3.33: Одержання метил-6-(2-метоксіетокси)піколінату.



3.33

[0334] Метил-6-(2-метоксіетокси)піколінат, приклад 3.33. Титульну сполуку одержували за допомогою способу, що описаний в прикладі 3.32. РХМС-IEP (позит.) m/z: 212,0 $(M+H)^+$.

[0335] Приклад 3.34: Одержання етил-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піколінату.

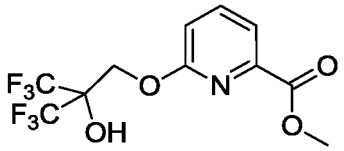


3.34

[0336] Етил-6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піколінат, приклад 3.34. В суміш етил-6-гідроксипіридин-2-карбоксилату (0,41 мл, 2,99 ммоль, Matrix Scientific) і карбонату цезію (0,29 мл, 3,59 ммоль) в ДМФ (5,98 мл) додавали ізобутиленоксид (0,32 мл, 3,59 ммоль, TCI America) при КТ. Одержану суміш перемішували при 40 °С і відслідковували шляхом РХМС. Після завершення взаємодії фільтрували суміш і промивали EtOAc (100 мл). Переносили фільтрат в ділильну лійку і промивали водою (x2), сольовим розчином, сушили безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші EtOAc в гептані з градієнтом 0-100% в якості елюента, з

одержанням титульної сполуки (3.34, 564 мг, 79%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 240,1 $(M+H)^+$.

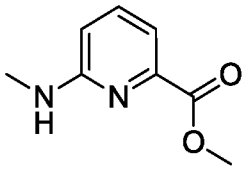
[0337] Приклад 3.35: Одержання метил-6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)піколінату.



3.35

[0338] Метил-6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-піколінат, приклад 3.35. В перемішувану суміш метил-6-гідроксипіколінату (3.31, 1,50 г, 9,80 ммоль) і карбонату цезію (4,79 г, 14,69 ммоль) в ДМФ (19,59 мл) додавали 2,2-біс(трифторметил)оксиран (2,65 мл, 14,69 ммоль, Apollo Scientific Ltd.) при КТ і перемішували суміш при КТ і відслідковували шляхом РХМС. Після завершення взаємодії фільтрували суміш і промивали осад на фільтрі EtOAc. Органічний розчин промивали водою (x2) і сольовим розчином, сушили безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші EtOAc в гептанах з градієнтом 0-100% в якості елюента, з одержанням титульної сполуки (3.35, 1,13 г, 34,6%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 334,0 $(M+H)^+$.

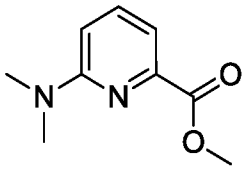
[0339] Приклад 3.36: Одержання метил-6-(метиламіно)піколінату.



3.36

[0340] Метил-6-(метиламіно)піколінат, приклад 3.36. В суміш 6-аміно-2-піколінової кислоти (0,96 мл, 9,77 ммоль, Chem Impex International) і карбонату цезію (7,82 мл, 97,7 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали йодметан (1,52 мл, 24,43 ммоль, Sigma Aldrich). Суміш перемішували при КТ і відслідковували шляхом РХМС. Фільтрували суміш через підкладку з фільтруючим агентом марки Celite® і промивали EtOAc. Концентрували фільтрат і очищували залишок шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші EtOAc в гептані з градієнтом 0-100% в якості елюента, з одержанням титульної сполуки (3.36, 283 мг, 27%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 167,1 $(M+H)^+$.

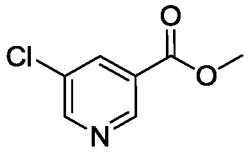
[0341] Приклад 3.37: Одержання метил-6-(диметиламіно)піколінату.



3.37

[0342] Метил-6-(диметиламіно)піколінат, приклад 3.37. Титульну сполуку одержували за допомогою способу, що описаний в прикладі 3.36. РХМС-IEP (позит.) m/z: 181,1 $(M+H)^+$.

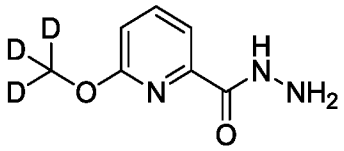
[0343] Приклад 3.38: Одержання метил-5-хлорнікотинату.



3.38

[0344] Метил-5-хлорнікотинат, приклад 3.38. В суспензію 5-хлорнікотинової кислоти (0,68 мл, 6,35 ммоль) в MeOH (8 мл) по краплях додавали тіонілхлорид (1,5 мл, 20,55 ммоль) при 0 °C. Одержану суміш гріли при температурі зворотної конденсації протягом 24 годин. Концентрували суміш і до залишку додавали 50 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Одержану суміш екстрагували EtOAc (4x50 мл). Об'єднані екстракти промивали розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином і потім сушили безводним сульфатом натрію. Видаляли осушуючий агент шляхом фільтрування і промивали EtOAc. Концентрували фільтрат у вакуумі і сушили з одержанням титульної сполуки (3.38, 698 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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).

[0345] Приклад 3.40: Одержання 6-([$^2H_3$]метокси)піколіногідразиду.

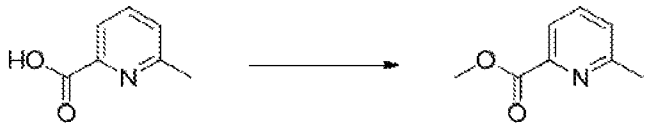


3.40

[0346] Стадія 1: ([$^2H_3$]метил)-6-([$^2H_3$]метокси)піколінат 3.39. В 25 мл круглодонну колбу додавали метил-6-хлорпіколінат (2,00 г, 11,66 ммоль, Matrix Scientific), 1,4-діоксан, CD_3OD (5,31 мл, 117 ммоль, Aldrich) і 2-метилпропан-2-олат калію (1,31 г, 11,66 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 19 годин і потім при 50 °С протягом ще 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили водою (20 мл) і насиченим водним бікарбонатом натрію (20 мл) і екстрагували EtOAc (2x25 мл). Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі. Очищення шляхом флеш-хроматографії (120 г SiO_2, 0-100% EtOAc/гексани) призводило до одержання ([$^2H_3$]метил)-6-([$^2H_3$]метокси)піколінату (3.39, 840 мг, 4,85 ммоль, вихід 41,6%) у вигляді білої твердої речовини.

[0347] Стадія 2: 6-([$^2H_3$]метокси)піколіногідразид 3.40. В розчин ([$^2H_3$]метил)-6-([$^2H_3$]метокси)піколінату (3.39, 840 мг, 4,85 ммоль) в MeOH (26 мл) на водяній бані з температурою навколишнього середовища додавали гідразин (0,244 мл, 7,76 ммоль) (безводний) протягом 1 хвилини. Потім реакційну суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 22 годин. Концентрували реакційну суміш, одержану тверду речовину суспендували в EtOAc (5 мл) і фільтрували суспензію і збирали тверду речовину. Тверду речовину промивали EtOAc (2x5 мл) і сушили з одержанням титульної сполуки (3.40, 545 мг, 3,20 ммоль, вихід 66,0%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 171,2 $(M+H)^+$.

[0348] Приклад 3.42: Одержання 6-метилпіколіногідразиду.



3.41

[0349] Метил-6-метилпіколінат 3.41: В 250 мл круглодонну колбу додавали 6-метилпіколінову кислоту (TCI, 5,35 г, 39,0 ммоль) і MeOH (100 мл). По краплях додавали концентровану сірчану кислоту (3,12 мл, 58,5 ммоль). Реакційну суміш гріли при температурі зворотної конденсації протягом 48 годин. Після охолодження до КТ випаровували основну частину розчинника. Одержаний залишок розводили насиченим водним $NaHCO_3$ і екстрагували ДХМ (2x100 мл). Органічні екстракти сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 6-метилпіколінату (5,33 г, 35,3 ммоль, вихід 90%) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини. МС $(M+H)^+$ 152,0.

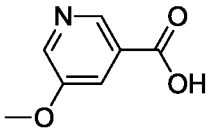
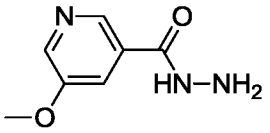
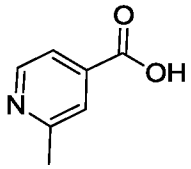
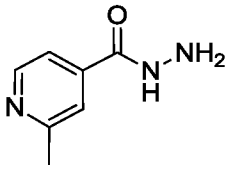
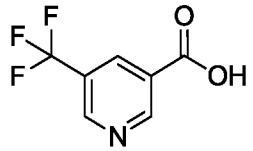
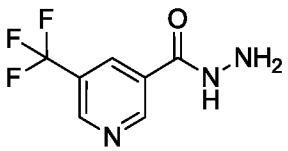
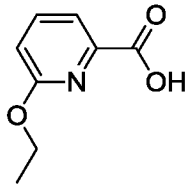
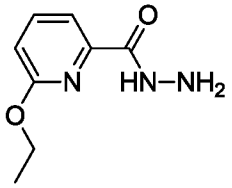
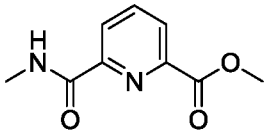
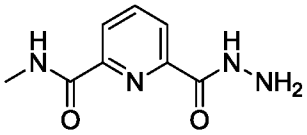
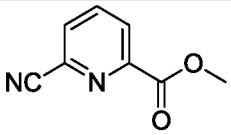
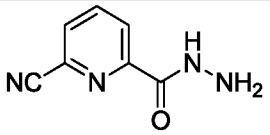
3.41 3.42

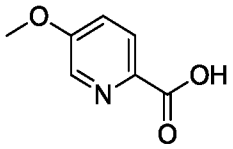
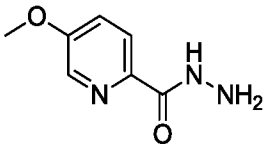
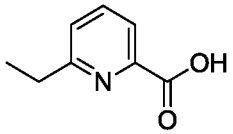
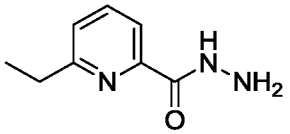
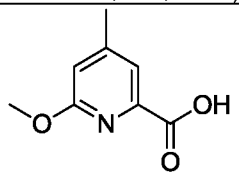
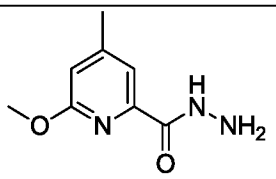
[0350] 6-метилпіколіногідразид 3.42. До перемішуваного розчину метил-6-метилпіколінату (1,50 г, 9,96 ммоль) в MeOH (50 мл) в 250 мл круглодонній колбі по краплях додавали гідразин (0,407 мл, 12,95 ммоль) при КТ. Суміш перемішували при КТ протягом 18 годин, після чого концентрували суміш у вакуумі. Одержану тверду речовину розтирали з EtOAc і гексанами і сушили у вакуумі з одержанням титульної сполуки (1,40 г, 9,26 ммоль, вихід 93%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.

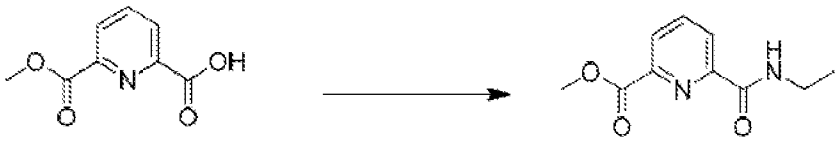
[0351] Сполуки в таблиці 4 синтезували згідно зі способом, що наведений в прикладі 3.42, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 4

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
3.43	 5-метоксинікотинова кислота (Matrix Scientific)	 5-метоксинікотиногідразид. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 168,1 $(M+H)^+$.
3.44	 (комерційно доступна в Richmond Chemical Corp, Oak Brook, IL, USA)	 2-метилизонікотиногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 152,0 $(M+H)^+$.
3.45	 (комерційно доступна в Apollo Scientific Ltd, Stockport, Cheshire, UK)	 5-(трифторметил)нікотиногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 205,9 $(M+H)^+$.
3.46	 (комерційно доступна в Matrix Scientific, Columbia, SC, USA)	 6-етоксипіколіногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 182,0 $(M+H)^+$.
3.47	 (Приклад 3.53)	 6-(гідразинкарбоніл)-N-метилпіколінамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 195,1 $(M+H)^+$.
3.48 або 3.8	 (комерційно доступний в Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA)	 6-ціанопіколіногідразид. РХМС-IEP (позит.) m/z: 162,9 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
3.49	 (комерційно доступна в Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, USA)	 5-метоксипіколіногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 167,9 $(M+H)^+$.
3.50	 (комерційно доступна в Oakwood Products, Inc. West Columbia, SC, USA)	 6-етилпіколіногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 166,0 $(M+H)^+$.
3.51	 (комерційно доступна в ACES Pharma, Inc, Princeton, NJ, USA)	 6-метокси-4-метилпіколіногідразид. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 182,0 $(M+H)^+$.

[0352] Приклад 3.52: Одержання метил-6-(етилкарбамоїл)піколінату.

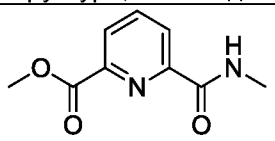
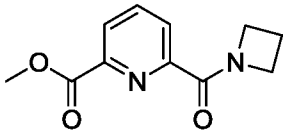


3.52

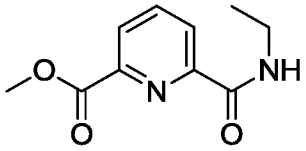
[0353] Метил-6-(етилкарбамоїл)піколінат, приклад 3.52. В суміш 6-(метоксикарбоніл)піридин-2-карбонової кислоти (0,735 мл, 5,52 ммоль, комерційно доступна в Matrix Scientific, Columbia, SC, USA) і гідрохлориду етанаміну (0,675 г, 8,28 ммоль, комерційно доступний в Fluka, Buchs, St. Gallen, Switzerland) в ДМФ (10 мл) частинами додавали (1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду гексафторфосфат) (2,31 г, 6,07 ммоль, комерційно доступний в Oakwood Products, Inc. West Columbia, SC, USA) при КТ, потім додавали N,N-діізопропілетиламін (1,92 мл, 11,04 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA). Одержану суміш перемішували при КТ і відслідковували шляхом РХМС. Після завершення взаємодії суміш наносили безпосередньо в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом колонкової хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (125 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки метил-6-(етилкарбамоїл)піколінату (1,11 г, 5,33 ммоль, вихід 97%). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.

[0354] Сполуки в наступній таблиці 5 синтезували згідно зі способом, що наведений в прикладі 3.52, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 5

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
3.53	Гідрохлорид метиламіну (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	 Метил-6-(метилкарбамоїл)піколінат. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 195,1 $(M+H)^+$.
3.54	Азетидин (комерційно доступний в Acros Organic, NJ, USA)	 Метил-6-(азетидин-1-карбоніл)піколінат. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 221,1 $(M+H)^+$.

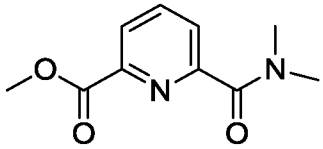
[0355] Приклад 3.55: Одержання метил-6-(етилкарбамоїл)піколінату.



3.55

[0356] Метил-6-(етилкарбамоїл)піколінат, приклад 3.55. Титульну сполуку одержували за допомогою способу, що описаний в прикладі 3.52. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.

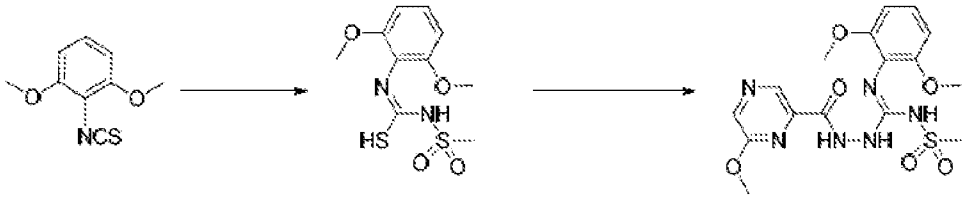
[0357] Приклад 3.56: Одержання метил-6-(диметилкарбамоїл)піколінату.



3.56

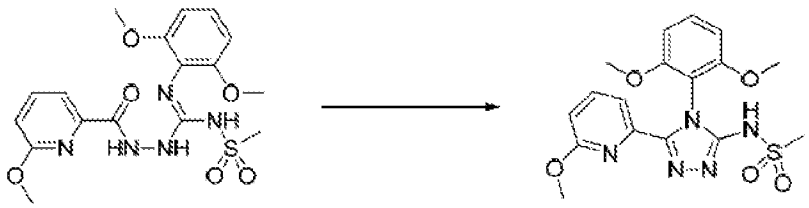
[0358] Метил-6-(диметилкарбамоїл)піколінат, приклад 3.56. Титульну сполуку одержували за допомогою способу, що описаний в прикладі 3.52. РХМС-ІЕР (позит.): 209,1 $(M+H)^+$.

[0359] Приклад 4.0: Одержання N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)метансульфонаміду.



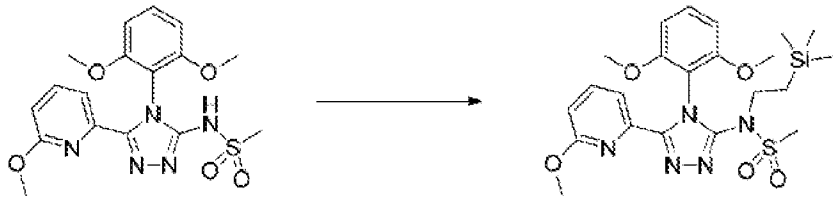
1.0 4.01

[0360] (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(6-метоксипіколіноїл)-N-(метилсульфоніл) гідразинкарбоксимідамід, приклад 4.01. В розчин 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолу (приклад 1.0, 3,83 г, 19,62 ммоль) і метансульфонаміду (1,96 г, 20,60 ммоль) в ACN (98 мл) при КТ додавали карбонат цезію. Реакційну суміш перемішували протягом ночі в атмосфері N_2. В суміш за один раз додавали гідразид 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (приклад 3.18, 3,44 г, 20,60 ммоль), потім нітрат срібла (I) (6,66 г, 39,2 ммоль). Потім суміш перемішували протягом 2 годин. Одержану речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом 0-15% сумішами MeOH в ДХМ, з одержанням титульної сполуки 4.01 (3,83 г, 9,04 ммоль, вихід 46%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС-ІЕР (негат.) m/z: 448,4 $(M-H)^+$.



4.01 4.02

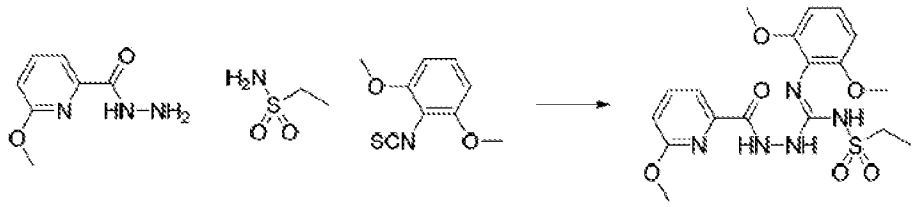
[0361] N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл) метансульфонамід, приклад 4.02: В суспензію (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(6-метоксипіколіноїл)-N-(метилсульфонамил)гідразинкарбоксимідаміду (3,82 г, 9,02 ммоль, приклад 4.01) в 1,4-діоксані (45 мл) додавали ТФО (3,35 мл, 45,1 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш розділяли в ДХМ (100 мл) і насиченому $NaHCO_3$ (водний) (100 мл). Розділяли шари. Водний шар екстрагували ДХМ (2x50 мл). Об'єднували органічні екстракти і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням продукту, який наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом 0-50% B/A (B = 26% EtOH в EtOAc, A = ДХМ), з одержанням титульної сполуки 4.02 (2,98 г, 7,35 ммоль, вихід 81%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 406,2 $(M+H)^+$.



4.02 4.0

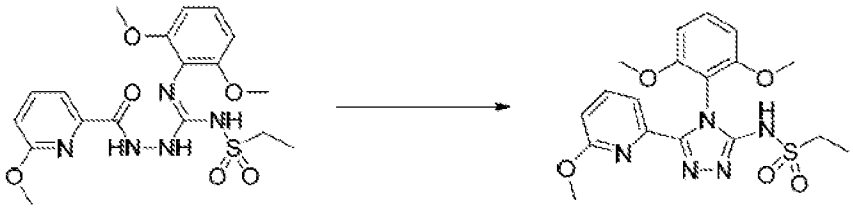
[0362] N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)метансульфонамід, приклад 4.0. N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метансульфонамід 4.02 (2,86 г, 7,05 ммоль) переганяли у вигляді азеотропу з толуолом і потім суспендували в толуолі (35 мл). В одержану суміш додавали 2-(триметилсиліл)етанол (2,022 мл, 14,11 ммоль) і через розчин продували N_2 протягом 3 хвилин. Додавали ціанометилентрибутил-фосфоран (3,06 мл, 12,70 ммоль) і через розчин знову продували N_2 протягом 2 хвилин. Потім реакційну суміш гріли при 90 °С протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ, наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (330 г), елюючи з градієнтом 0-50% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 4.0 (3,07 г, 6,07 ммоль, вихід 86%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 506,1 $(M+H)^+$.

[0363] Приклад 5.0: Одержання N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонаміду.



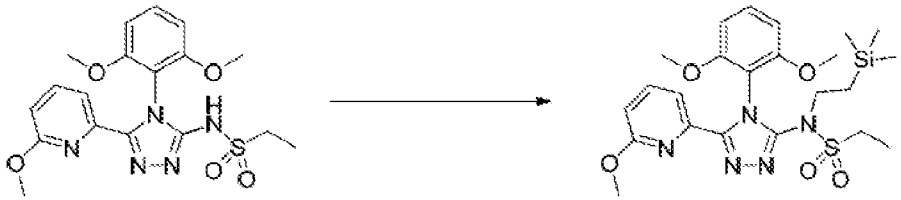
1.0 5.01

[0364] (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(6-метоксипіколіноїл)-N-(метилсульфоніл) гідразинкарбоксимідамід, приклад 5.01. В розчин 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолу (приклад 1.0, 3,90 г, 20,0 ммоль) і етилсульфонаміду (1,81 мл, 21,0 ммоль) в ACN (100 мл) при температурі навколишнього середовища за один раз додавали карбонат цезію (8,46 г, 26,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували на вихідних. В суміш за один раз додавали 6-метоксипіколіногідразид (3,51 г, 21,0 ммоль), потім нітрат срібла (I) (6,79 г, 40,0 ммоль). Суміш перемішували протягом 15 хвилин. Одержану речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (40 г), елюючи з градієнтом 0-100% B/A (B = 15% MeOH/ДХМ, A = ДХМ), з одержанням титульної сполуки 5.01 (8,22 г, 18,8 ммоль, вихід 94%) у вигляді білуватого порошка. РХМС-IEP (позит.) m/z: 438,2 $(M+H)^+$.



5.01 5.02

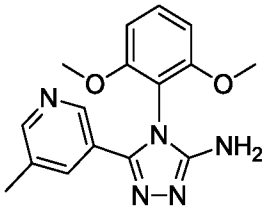
[0365] N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід, приклад 5.02. В розчин (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(етилсульфоніл)-2-(6-метоксипіколіноїл)гідразинкарбоксимідаміду 5.01 (7,18 г, 16,4 ммоль) в 1,4-діоксані (80 мл) додавали ТФО (6,1 мл, 82 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100 °C протягом 20 годин. Видаляли максимально можливу кількість розчинника і ТФО на роторному випарнику при 50 °C. Залишок розділяли в ДХМ (200 мл) і воді (200 мл) і доводили pH до 7~8 шляхом додавання насиченого $NaHCO_3$ (водний). Розділяли шари. Водний шар екстрагували ДХМ (2x100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (330 г), елюючи з градієнтом 0-50% B/A (B = 23% EtOH в EtOAc, A = ДХМ), з одержанням титульної сполуки 5.02 (6,47 г, 15,4 ммоль, вихід 94%) у вигляді білуватого 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 420,2 $(M+H)^+$.



5.02 5.0

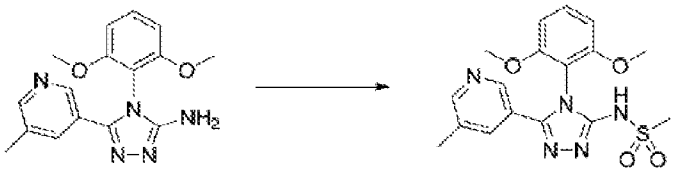
[0366] N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід, приклад 5.0. N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід 5.02 (7,36 г, 17,6 ммоль) переганяли у вигляді азеотропу з толуолом і суспендували в толуолі (88 мл). В суміш додавали 2-(триметилсиліл)етанол (5,03 мл, 35,1 ммоль). Суміш продували газоподібним азотом протягом 3 хвилин. Потім додавали ціанометилентрибутил-фосфоран (7,62 мл, 31,6 ммоль) і реакційну суміш додатково продували азотом протягом 2 хвилин. Реакційну суміш гріли при 90 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до КТ. Розчин наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (330 г), елюючи з градієнтом 0-50% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 5.0 (7,90 г, 15,2 ммоль, вихід 87%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 520,3 $(M+H)^+$.

[0367] Приклад 6.0: Одержання N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)метансульфонаміду.



6.01

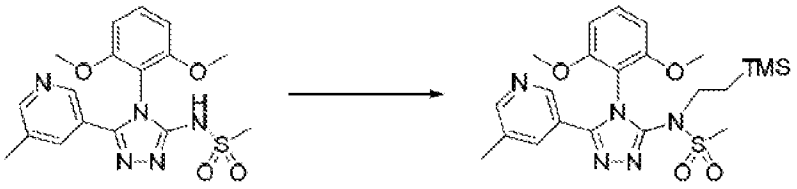
[0368] 4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-амін, приклад 6.01. Сполуку згідно з прикладом 6.01 одержували аналогічно до способу, що описаний в прикладі 2.04, з використанням 5-метилнікотиногідразиду (комерційно доступний в Apollo scientific).



6.01 6.02

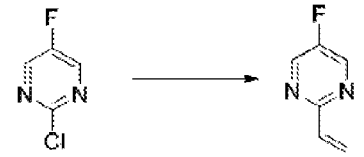
[0369] N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метансульфонамід, приклад 6.02. В 250 мл круглодонну колбу додавали 6.01 (2,09 г, 6,71 ммоль) в ТГФ (48 мл). По краплях додавали трет-бутоксид калію (1,0М розчин в ТГФ, 14,77 мл, 14,77 ммоль) при перемішуванні в атмосфері N_2. Реакційна суміш перетворювалася в коричневий розчин. Потім реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 15 хвилин і по краплях додавали метансульфонілхлорид (0,571 мл, 7,38 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 3,5 години, і аналіз РХМС вказував на практично повне завершення взаємодії. Реакцію гасили насиченим водним NH_4Cl і екстрагували суміш EtOAc. Було показано, що нерозчинна біла тверда речовина, яку виділяли шляхом фільтрування, являла собою

цільовий продукт. Органічний екстракт промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Об'єднували дві порції продукту з одержанням 6.02 (1,5 г, 3,85 ммоль, вихід 57,4%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС-IEP (позит.), m/z: 390,2 $(M+H)^+$.



6.02 6.0

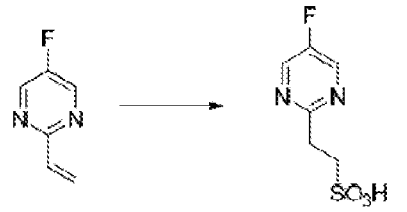
[0370] N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)метансульфонамід, приклад 6.0. 6.02 (1,5 г, 3,85 ммоль) переганяли у вигляді азеотропу з толуолом і потім суспендували в толуолі (30 мл). Додавали 2-(триметилсиліл)етанол (1,10 мл, 7,70 ммоль) і ціанометилентрибутил-фосфоран (1,67 мл, 6,93 ммоль) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 25 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до КТ і очищували шляхом хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в ДХМ) з одержанням титульної сполуки 6.0 (1,4 г, 2,86 ммоль, вихід 74%) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 490,3 $(M+H)^+$.



7.01

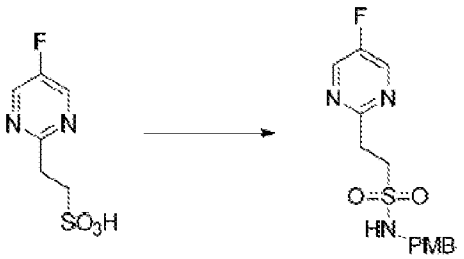
[0371] Приклад 7.0: Одержання 2-(5-фторпіримідин-2-іл)етансульфонаміду.

[0372] 5-фтор-2-вінілпіримідин, приклад 7.01. В розчин 2-хлор-5-фторпіримідину (10,0 г, 75,46 ммоль, Sigma Aldrich) в ДМФ (100 мл) додавали трибутил(вініл)олово (31,1 г, 98,09 ммоль) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш продували N_2 протягом 5 хвилин і додавали $Pd(PPh_3)_4$ (2,62 г, 2,26 ммоль). Реакційну суміш додатково дегазували N_2 протягом 5 хвилин і перемішували при 100 °C протягом 24 годин. Після завершення взаємодії (відслідковували шляхом ТШХ) реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і гасили реакцію водою (100 мл). Водний шар екстрагували діетиловим ефіром (2x100 мл) і промивали об'єднані органічні шари сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (колонка Redisep, 120 г; елюювання: 6% EtOAc в гексанах) з одержанням 7.01 (8,0 г, 85,1%) у вигляді маслянистої речовини. МС (IEP, позитивні іони) m/z: 125,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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).



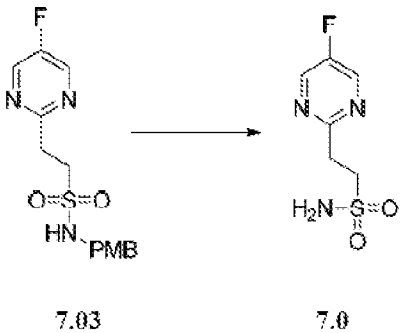
7.01 7.02

[0373] 2-(5-фторпіримідин-2-іл)етансульфокислота, приклад 7.02. Розчин 7.01 (20,0 г, 16,12 ммоль) в насиченому водному $NaHSO_3$ (80 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 12 годин. Після завершення взаємодії (відслідковували шляхом ТШХ) концентрували реакційну суміш при зниженому тиску і очищували залишок шляхом колонкової флеш-хроматографії (120 г Redisep, елюювання: 4-10% H_2O в ACN) з одержанням титульної сполуки 7.02 (16,0 г, 47,9%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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

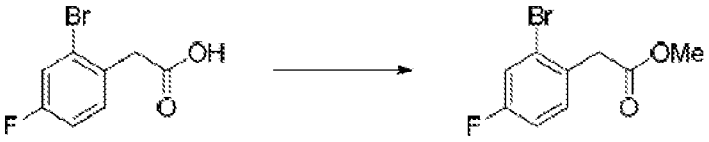
[0374] 2-(5-фторпіримідин-2-іл)-N-(4-метоксибензил)етансульфонамід, приклад 7.03. В суспензію 7.02 (16,0 г, 77,30 ммоль) в ДХМ (385 мл) додавали хлорангідрид щавелевої кислоти (29,4 г, 231,8 ммоль), потім ДМФ (1 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години і концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш переганяли у вигляді азеотропу з циклопентилметиловим ефіром для видалення слідів ангідриду щавелевої кислоти. Реакційну суміш розводили ДХМ (385 мл), охолоджували до 0 °C і додавали 4-метоксибензиламін (31,8 г, 231,88 ммоль), потім ТЕА (39,1 г, 386,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 12 годин. Після завершення взаємодії (відслідковували шляхом ТШХ) реакцію гасили водою (500 мл). Водний шар екстрагували ДХМ (2x400 мл). Об'єднували органічні шари і промивали сольовим розчином (1000 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску з одержанням цільової речовини, яку очищували шляхом колонкової хроматографії (силікагель, 100-200 меш; елюювання 55% EtOAc в гексанах) з одержанням титульної сполуки 7.03 (13,5 г, 53,5%) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (IEP, позитивні іони) m/z: 326,1.



7.03 7.0

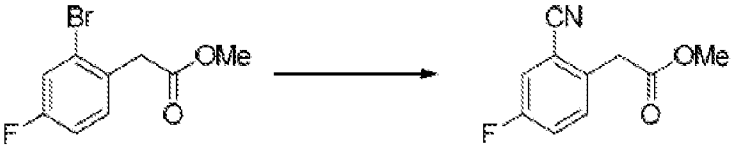
[0375] 2-(5-фторпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 7.0. В суспензію 7.03 (13,5 г, 41,41 ммоль) в ДХМ (46 мл) додавали ТФО (207 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 12 годин. Після завершення взаємодії концентрували реакційну суміш при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищували шляхом флеш-хроматографії (елюювання: 65% EtOAc в гексанах) з одержанням титульної сполуки 7.0 (5,3 г, 62,5%) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (IEP, позитивні іони) m/z: 206,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,77 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 3,54 – 3,48 (m, 2H), 3,24-3,20 (s, 2H).

[0376] Приклад 8.0: Одержання 2-(2-ціано-4-фторфеніл)етансульфонаміду.



8.01

[0377] Метил-2-(2-бром-4-фторфеніл)ацетат, приклад 8.01. В розчин 2-бром-4-фторфенілоцтової кислоти (комерційно доступна в Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, USA) (25,0 г, 0,11 моль) в MeOH (100 мл) по краплях додавали тіонілхлорид (23,5 мл, 0,32 моль) при 0 °С. Потім одержану суміш гріли при 80 °С протягом 16 годин. Суміш охолоджували до КТ і видаляли леткі речовини у вакуумі. Одержану таким чином речовину розводили ДХМ і промивали водним розчином бікарбонату натрію і водою. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випаровували з одержанням титульної сполуки 8.01 (26 г, 100%), яку використовували в такому вигляді на наступній стадії. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).

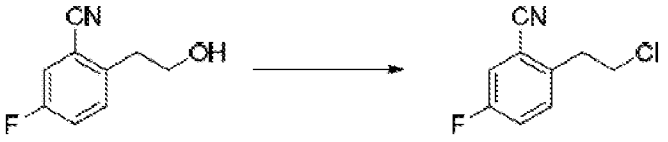


8.01 8.02

[0378] Метил-2-(2-ціано-4-фторфеніл)ацетат, приклад 8.02. В розчин 8.01 (8,0 г, 0,032 моль) в диметилацетаміді (60 мл) додавали ціанід цинку (5,7 г, 0,049 моль). Потім колбу дегазували аргоном і додавали біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (1,7 г, 0,003 моль). Потім одержану суміш гріли при 110 °С протягом 18 годин в закритій пробірці. Після цього охолоджували реакційну суміш до КТ, розводили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і випаровували у вакуумі. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 20-25% сумішей EtOAc і гексанів в якості елюента з одержанням титульної сполуки 8.02 (5,4 г, 86%) у вигляді світло-коричневої рідини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,91–7,81 (m, 1H), 7,68–7,51 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,65 (s, 3H). МС-IEP (негат.) m/z: 192,2 $(M-H)^-$.

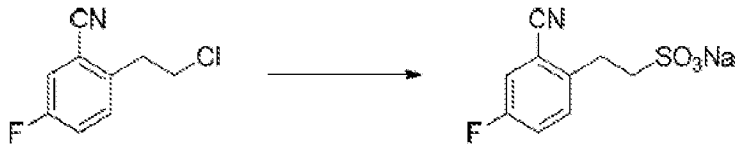
8.02 8.03

[0379] 5-фтор-2-(2-гідроксіетил)бензонітрил, приклад 8.03. В розчин 8.02 (5,3 г, 0,027 моль) в ТГФ (60 мл) при 0 °С частинами додавали $LiBH_4$ (1,20 г, 0,055 моль). Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 5 годин. Після завершення взаємодії (відслідковували шляхом ТШХ) охолоджували реакційну суміш до 0 °С і гасили реакцію водою. Випаровували розчинник з одержанням неочищеної речовини, яку додатково розводили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували і випаровували у вакуумі з одержанням продукту, який додатково очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 15-20% сумішей EtOAc в гексанах в якості елюента з одержанням титульної сполуки 8.03 (3,1 г, 67%) у вигляді світло-коричневої рідини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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).



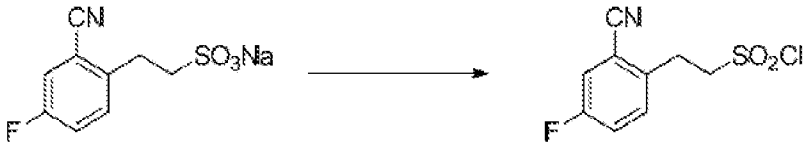
8.03 8.04

[0380] 2-(2-хлоретил)-5-фторбензонітрил, приклад 8.04. В розчин 8.03 (3,0 г, 0,018 моль) в ДХМ (50 мл) по краплях додавали тіонілхлорид (6,6 мл, 0,091 моль), потім ДМФ (4 краплі) при 0 °С. Одержану суміш гріли при 55 °С протягом 7 годин. Після завершення взаємодії (відслідковували шляхом ТШХ) концентрували реакційну суміш у вакуумі з одержанням неочищеного продукту, який розводили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували і випаровували у вакуумі з одержанням титульної сполуки 8.04 (3,0 г, 90%) у вигляді коричневої рідини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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-ІЕР (негат.) m/z: 182,0 $(M-H)^-$.



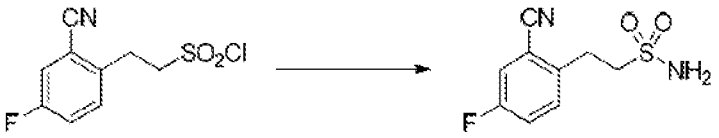
8.04 8.05

[0381] 2-(2-ціано-4-фторфеніл)етансульфонат натрію, приклад 8.05. В розчин 8.04 (3,0 г, 0,016 моль) в H_2O (50 мл) при КТ додавали сульфіт натрію (3,1 г, 0,024 моль). Реакційну суміш гріли при температурі зворотної конденсації протягом 18 годин. Після завершення взаємодії (відслідковували шляхом ТШХ) концентрували реакційну суміш у вакуумі з одержанням неочищеної речовини, яку додатково перемішували з EtOAc і фільтрували з одержанням 8.05 (5,8 г) у вигляді білуватої твердої речовини, яку використовували для подальшої взаємодії без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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-ІЕР (негат.) m/z: 228,0 $(M-H)^-$.



8.05 8.06

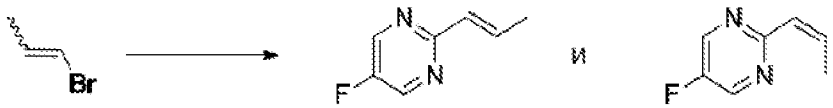
[0382] 2-(2-ціано-4-фторфеніл)етансульфонілхлорид, приклад 8.06. В розчин 8.05 (5,8 г) в бензолі (50 мл) по краплях додавали тіонілхлорид (2,5 мл, 0,035 моль), потім ДМФ (3 краплі) при 0 °С. Одержану суміш нагрівали до температури зворотної конденсації протягом 16 годин. Після завершення взаємодії (відслідковували шляхом ТШХ) охолоджували суміш до 25 °С, виливали в льодяну воду і екстрагували EtOAc. Сушили шар в EtOAc над Na_2SO_4, фільтрували і випаровували у вакуумі з одержанням титульної сполуки 8.06 (3,4 г, 84% за дві стадії) у вигляді коричневої твердої речовини. ^{1}H 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-ІЕР (негат.) m/z: 245,9 $(M-H)^-$.



8.06 8.0

[0383] 2-(2-ціано-4-фторфеніл)етансульфонамід, приклад 8.0. В суміш водного аміаку (10 мл, 77 ммоль) і ДХМ (30 мл, 468 ммоль) частинами додавали 8.06 (1,42 г, 5,73 ммоль) при КТ. Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 2 годин. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Суміш нейтралізовували шляхом додавання концентрованого розчину HCl і потім екстрагували ДХМ. Екстракт промивали водою і двічі насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Сушили залишок з одержанням титульної сполуки 8.0 (1,1 г, 4,82 ммоль, вихід 84%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 229,1 $(M+H)^+$.

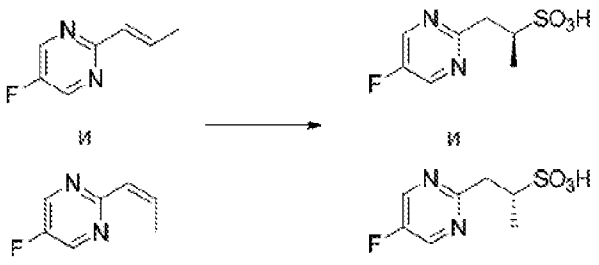
[0384] Приклад 9.0: Одержання (S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



9.01

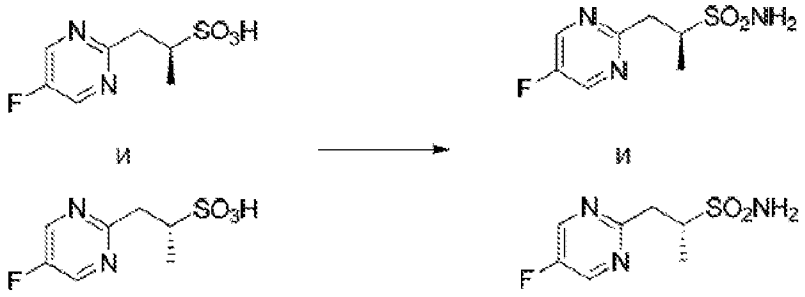
[0385] (E)-5-фтор-2-(проп-1-ен-1-іл)піримідин і (Z)-5-фтор-2-(проп-1-ен-1-іл)піримідин, приклад 9.01. До магнієвої стружки (9,0 г, 371,9 ммоль) додавали 1-2 кристала йоду в безводних умовах. Суміш гріли при 60 °С протягом 5 хвилин при зниженому тиску для активації магнію. Потім охолоджували колбу до КТ і додавали ТГФ (370 мл). Одержану суміш нагрівали до 65 °С, по краплях додавали (Z/E)-1-бром-1-пропен (45 г, 371,9 ммоль) і перемішували суміш при 65 °С протягом 2 годин в атмосфері азоту. Після цього охолоджували суміш до КТ і переносили на льодяну баню. Потім по краплях додавали хлорид цинку (1М в діетиловому ефірі, 283 мл, 283 ммоль) протягом 10 хвилин. Під час додавання підтримували внутрішню температуру реакційної суміші ~10°С-15°С і одержаний цинкорганічний реагент перемішували при КТ протягом 45 хвилин. В окремій круглодонній колбі розчин 2-хлор-5-фторпіримідину (комерційно доступний в Novochemy, Jupiter, FL, USA) (25 г, 189 ммоль), S-phos (7,7 г, 18,8 ммоль) і ацетату паладію (II) (2,1 г, 9,4 ммоль) в ТГФ (38 мл) дегазували газоподібним азотом протягом 5 хвилин. Потім по краплях додавали цинкорганічний реагент. Одержану суміш гріли при 60 °С протягом

12 годин. Після завершення взаємодії (відслідковували шляхом ТШХ) реакцію гасили водою (50 мл) і підкислювали суміш 1н. хлороводневою кислотою (700 мл, pH ~2). Потім екстрагували суміш діетиловим ефіром (2x500 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (200 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску при 20 °C приблизно до 50 мл і використовували в такому вигляді на наступній стадії.



9.01 9.02

[0386] (S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфокислота і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфокислота, приклад 9.02. В розчин 9.01 (188,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали водний розчин бісульфіту натрію (19,6 г, 188,6 ммоль в 100 мл H_2O). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин. Після завершення взаємодії (відслідковували шляхом ТШХ) підкислювали суміш приблизно до pH 1 концентрованою HCl (10 мл). Водний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який суспендували в EtOH (250 мл). Одержаний таким чином продукт нагрівали до температури зворотної конденсації, фільтрували гарячим і промивали гарячим EtOH (100 мл). Концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням коричневої твердої речовини, яку перекристалізовували з IPA (50 мл) з одержанням титульної сполуки 9.02 (20 г, 48%) у вигляді коричневої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). MC-IEP (негат.) m/z: 118,9 $(M-H)^-$.

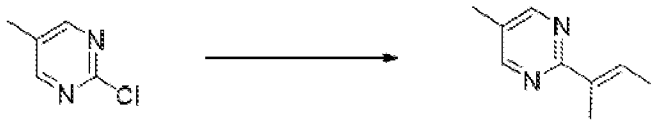


9.02 9.0

[0387] (S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 9.0. Розчин 9.02 (80 г, 360 ммоль) в тіонілхлориді (268 мл, 3600 ммоль) гріли при 60 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сульфонілхлоридної сполуки, яку переганяли у вигляді азеотропу з толуолом (3x300 мл). Залишок розводили ДХМ (1,0 л) і через розчин продували газоподібний аміак протягом 15 хвилин при -78 °C. Потім перемішували суміш при КТ протягом 1 години. Після цього фільтрували реакційну суміш через підкладку з фільтруючим агентом марки Celite® і промивали підкладку ДХМ (100 мл) і EtOAc (100 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищували шляхом колонкової хроматографії (силікагель, елюювання 0-60% EtOAc в гексанах) з одержанням титульної сполуки 9.0 (43 г, 54%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (d, J = 1,1 Гц, 2H),

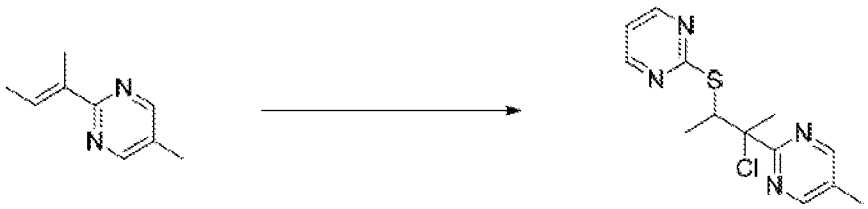
6,90 (s, 2H), 3,57 – 3,51 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 15,4, 11,1 Гц, 1H), 1,19 (d, J = 6,5 Гц, 3H). МС-IEP (позит.) m/z: 220,0 $(M+H)^+$.

[0388] Приклад 10.0: Одержання (2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.



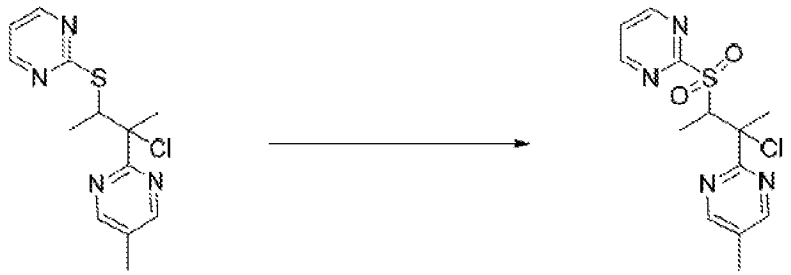
10.01

[0389] (E)-2-(бут-2-ен-2-іл)-5-метилпіримідин, приклад 10.01. В колбу додавали 2-хлор-5-метилпіримідин (18 мл, 151 ммоль), (Z)-бут-2-ен-2-ілтрифторборат калію (Sigma Aldrich, 31 г, 191 ммоль), трициклогексилфосфін (8,5 г, 30,2 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (13,82 г, 15,09 ммоль), потім дегазували і повторно заповнювали азотом. В колбу додавали 1,4-діоксан (252 мл) і водний трьохосновний фосфат калію (37,5 мл, 453 ммоль). Одержану реакційну суміш гріли при 100 °C протягом 16 годин. Потім охолоджували реакційну суміш до КТ. Залишок фільтрували через невеликий шар силікагелю, потім поміщали в силікагель (0-20% EtOAc в гептанах) з одержанням (E)-2-(бут-2-ен-2-іл)-5-метилпіримідину 10.01 (19 г, 125 ммоль, вихід 83%).



10.01 10.02

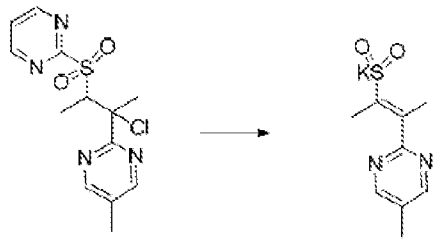
[0390] 2-(2-хлор-3-(піримідин-2-ілтіо)бутан-2-іл)-5-фторпіримідин, приклад 10.02. В розчин піримідин-2-тіолу (14,8 г, 132 ммоль) в ДХМ (440 мл) додавали сульфурилхлорид (10,73 мл, 132 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години і ще 1 годину при 23 °C. В мутну реакційну суміш по краплях додавали (E)-2-(бут-2-ен-2-іл)-5-метилпіримідин 10.01 (20 г, 132 ммоль) і додатково перемішували суміш ще 2 години. Потім концентрували реакційну суміш у вакуумі. В суміш додавали водний бікарбонат натрію для нейтралізації реакційної суміші. Реакційну суміш екстрагували EtOAc і концентрували у вакуумі. Залишок очищували на силікагелі 0-25% сумішами EtOAc в гексанах з одержанням цільового продукту 2-(2-хлор-3-(піримідин-2-ілтіо)бутан-2-іл)-5-фторпіримідину 10.02 (30 г, вихід 76%).



10.02 10.03

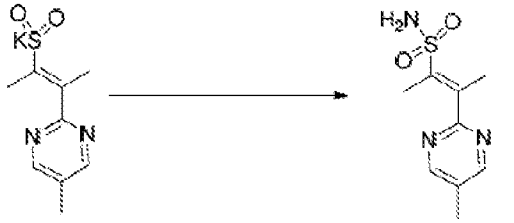
[0391] 2-(2-хлор-3-(піримідин-2-ілсульфоніл)бутан-2-іл)-5-метилпіримідин, приклад 10.03. В розчин 2-(2-хлор-3-(піримідин-2-ілтіо)бутан-2-іл)-5-метилпіримідину 10.02 (30 г, 100 ммоль) в ДХМ (201 мл) додавали мета-хлорпероксибензойну кислоту (45,0 г, 201 ммоль). Реакційну

суміш перемішували при 23 °C протягом 1 дня. Концентрували реакційну суміш у вакуумі і додавали водний бікарбонат натрію і тіосульфат натрію. Суміш екстрагували EtOAc і концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту 2-(2-хлор-3-(піримідин-2-ілсульфоніл)бутан-2-іл)-5-метилпіримідину 10.03 (33,2 г, 100 ммоль, вихід 100%).



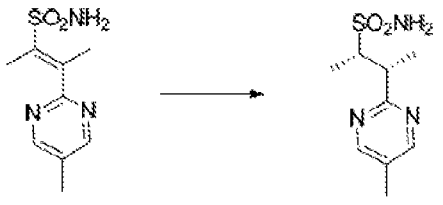
10.03 10.04

[0392] (E)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфінат калію, приклад 10.04. В розчин 2-(2-хлор-3-(піримідин-2-ілсульфоніл)бутан-2-іл)-5-фторпіримідину 10.03 (33 г, 100 ммоль) в MeOH (249 мл) додавали карбонат калію (27,6 г, 200 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту (E)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфінату калію 10.04 (21,57 г, вихід 100%), який використовували без додаткового очищення.



10.04 10.05

[0393] (E)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфонамід, приклад 10.05. В розчин (E)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфінату калію (приклад 10.04, 21,57 г, 85 ммоль) у воді (424 мл, 85 ммоль) додавали ацетат калію (5,30 мл, 85 ммоль), потім амідопероксимоносірчану кислоту (19,18 г, 170 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 24 годин. Реакційну суміш екстрагували EtOAc і концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином продукт очищували на силікагелі, елюючи 0-50% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням цільового продукту (E)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфонаміду 10.05 (12 г, вихід 61%).



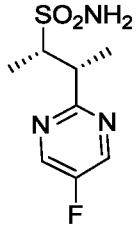
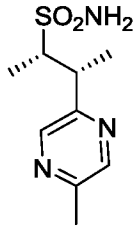
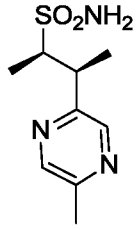
10.05 10.0

[0394] (2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 10.0. В розчин (E)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфонаміду 10.05 (1,0 г, 4,32 ммоль) в EtOH (10,81 мл) додавали трифторметансульфонат цинку (0,314 г, 0,865 ммоль), тетрафторборат (r)-(-)-4,12-біс(дифенілфосфіно)[2.2]парациклофан(1,5-циклооктадієн)-родію (strem chemicals, 0,151 г, 0,173 ммоль), потім водень (8,72 мг, 4,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3

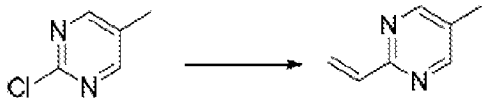
годин. Фільтрували реакційну суміш з одержанням (2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду 10.0 (0,65 г, вихід 64%). Концентрували надосадову рідину у вакуумі і очищували речовину на силікагелі, елюючи EtOAc/EtOH (3/1) в гексанах, з одержанням цільового продукту у вигляді безбарвної твердої речовини. Е.і. речовини збільшували шляхом перекристалізації з EtOH до е.і. >99%. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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-IEP (позит.) m/z: 230,2 $(M+H)^+$.

[0395] Сполуки в наступній таблиці синтезували згідно зі способом, що наведений в прикладі 10.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 6

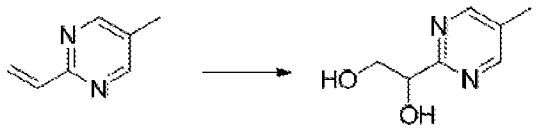
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
10.1	2-хлор-5-фторпіримідин	 (2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід. МС-IEP (позит.) m/z: 234,2 $(M+H)^+$.
10.2	2-бром-5-метилпіразин	 (2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід. Титульну сполуку являв собою елююємий першим ізомер в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 200, колонка 250x30 мм AD-H, витрата 20 мл/хв MeOH (+ 20 мМ NH3) + 80 г/хв CO_2, 20 % співрозчинника, 100 г/хв. Температура = 29°C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 271 нм. Вводили 1,0 мл проби 550 мг енантіомерно збагаченого продукту, розчиненого в 20 мл MeOH:ДХМ, 15:5; с= 27,5 мг/мл, 27,5 мг на пробу. Цикл 5,0 хв, час аналізу 13 хв. РХМС-IEP (позит.) m/z: 230,0 $(M+H)^+$.
10.3	2-бром-5-метилпіразин	 (2R,3S)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід являє собою енантіомер сполуки згідно з прикладом 10.2. Сполука згідно з прикладом 10.2 являла собою ізомер, елююємий другим на колонці AD-H при обробці енантіомерно-збагаченого продукту в умовах НФХ, що описані в прикладі 10.2. РХМС-IEP (позит.) m/z: 230,0 $(M+H)^+$.

[0396] Приклад 11.0: Одержання (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



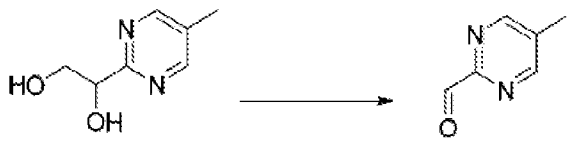
11.01

[0397] 5-метил-2-вінілпіримідин, приклад 11.01. До 3 л круглодонної колби з 3-шийками приєднували зворотний холодильник, пристрій контролювання температури і діафрагму і додавали 2-хлор-5-метилпіримідин (81 мл, 778 ммоль), вінілтрифторборат калію (156 г, 1167 ммоль), трифенілфосфін (18,02 мл, 78 ммоль), карбонат цезію (156 мл, 1945 ммоль) і велику вкладку магнітної мішалки. Додавали воду (1565 мл) і перемішували суміш декілька хвилин і потім додавали ТГФ (244 мл). Через суміш продували аргон протягом 5 хвилин і потім додавали хлорид паладію(II) (1,72 г, 38,9 ммоль). Реакційну суміш додатково продували аргоном протягом 5 хвилин. Збільшували температуру до 62 °С і продовжували перемішувати до завершення взаємодії. Потім охолоджували реакційну суміш до КТ і фільтрували через два чашкових фільтра Whatman GF/F, промивали діетиловим ефіром. Суміш переносили в ділильну лійку і розділяли шари. Водний шар додатково екстрагували діетиловим ефіром (4x200 мл). Об'єднували органічні шари і сушили над безводним $MgSO_4$ і потім фільтрували. Суміш частково концентрували на роторному випарнику при 20 °С і 115 мм рт.ст. (15,3 кПа) протягом тривалого періоду часу з одержанням помаранчевої рідини. Речовину додатково очищували шляхом перегонки в апараті Кюгельрора для виділення титульної сполуки (65,4 г, 70%) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 121,1 $(M+H)^+$.



11.01 11.02

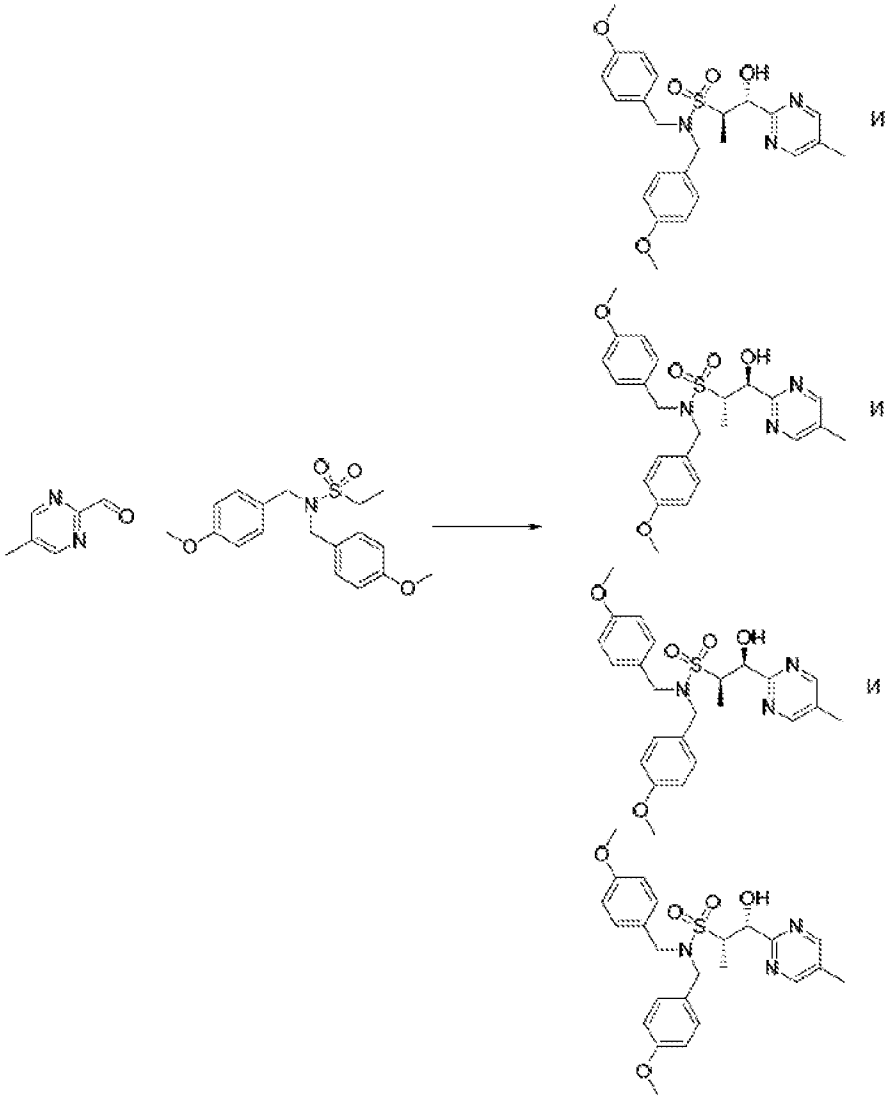
[0398] 1-(5-метилпіримідин-2-іл)етан-1,2-діол, приклад 11.02. В 2000 мл круглодонну колбу додавали 5-метил-2-вінілпіримідин (64,5 г, 537 ммоль), тетраоксид осмію (0,204 мл, 3,93 ммоль) і 1,4-діоксан (537 мл, 537 ммоль), N-оксид 4-метилморфоліну, 50 мас.% у воді (40 мл, 341 ммоль), і 4-оксид 4-метилморфоліну (94 г, 805 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 днів. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії, і видаляли розчинник у вакуумі. Сполуку очищували на силікагелі. Градієнт складав 100% гептана для 3CV, потім 0-100% EtOAc-EtOH (3:1) в гептані для 6 CV, потім 100%EtOAc:EtOH (3:1) для 5 CV. Збирали цільову сполуку і концентрували у вакуумі. Речовину розтирали з 40% EtOAc в гексанах з одержанням твердої речовини, яку відфільтровували. Тверду речовину декілька разів промивали 20% EtOAc в гексанах і потім сушили з одержанням титульної сполуки (67,3 г). ^{1}H 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).



11.02 11.03

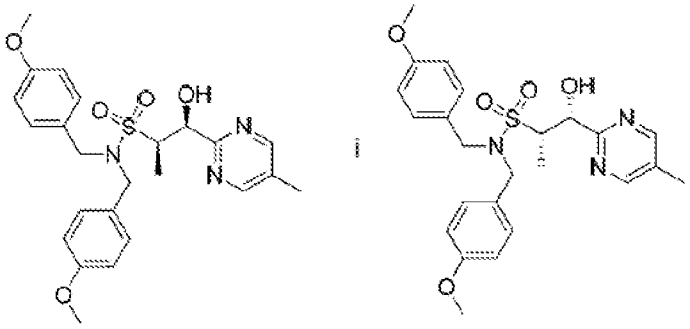
[0399] 5-метилпіримідин-2-карбальдегід, приклад 11.03. В 5 л колбу, обладнану механічною мішалкою, поміщали 1-(5-метилпіримідин-2-іл)етан-1,2-діол (64,3 г, 417 ммоль), 1,4-діоксан (1043 мл) і воду (261 мл). Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані. Додавали періодат натрію (223 г, 1043 ммоль) і відслідковували внутрішню температуру до тех пір, поки вона не доходила до КТ. Реакційну суміш додатково перемішували при КТ протягом 2 годин 20 хвилин. Потім додавали ДХМ (2 л). Одержаний розчин фільтрували через невелику колонку з

висушеним $MgSO_4$ (700 г). Колонку промивали ДХМ (7 л). Концентрували розчинник у вакуумі і переганяли альдегід у вигляді азеотропу з толуолом для одержання титульної сполуки (44 г) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z:122,8 $(M+H)^+$.



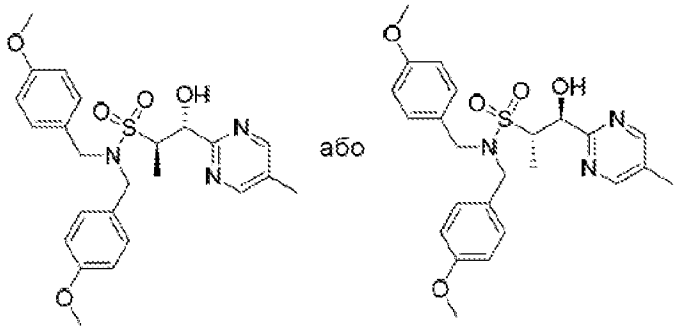
11.03 12.0 11.04

[0400] (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 11.04. Сульфонамід 12.0 переганяли у вигляді азеотропу з толуолом. В 3 л колбу поміщали N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонамід (151 г, 432 ммоль) і безводний ТГФ (1200 мл) в атмосфері азоту і потім приєднували попередньо висушену краплинну лійку в атмосфері азоту. Колбу охолоджували на бані сухий лід-ацетон. Спочатку в ділильну лійку через канюлі вводили н-бутиллітій (1,6М, 270 мл, 432 ммоль). Його повільно додавали в реакційну колбу і перемішували протягом 10 хвилин. В реакційну суміш через канюлю вводили 5-метилпіримідин-2-карбальдегід (11.03, 44 г, 360 ммоль) в ТГФ (300 мл). Реакційну суміш витримували при -78 °С протягом 45 хвилин і потім нагрівали до КТ і продовжували перемішувати протягом 2 годин 10 хвилин. Для гасіння реакції додавали насичений розчин хлориду амонію і екстрагували суміш EtOAc і концентрували у вакуумі з одержанням продукту.



11.0

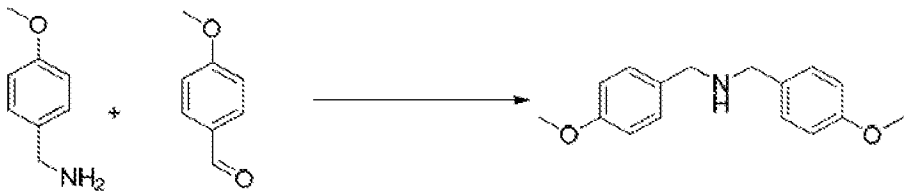
[0401] (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 11.0. Суміш діастереомерів розділяли і очищували на силікагелі, елюючи з градієнтом 0-50% сумішами EtOAc в ДХМ, з одержанням титульної сполуки (56,4 г). РХМС-IEP (позит.) m/z: 472,1 $(M+H)^+$.



11.05

[0402] (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 11.05. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 11.0, призводило до одержання титульної сполуки. РХМС-IEP (позит.) m/z: 472,1 $(M+H)^+$.

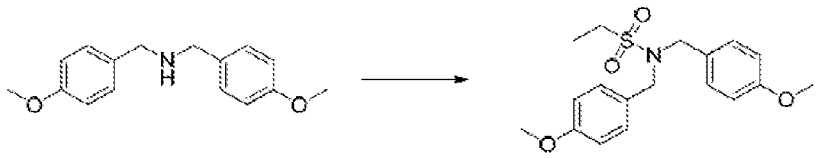
[0403] Приклад 12.0: Одержання N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонаміду.



12.01

[0404] Біс(4-метоксибензил)амін, приклад 12.01. В 10 л круглодонну колбу додавали 4-метоксибензиламін (чистий, 600 г, 4,37 моль, 1 екв.) і 4-метоксибензальдегід (532 мл, 4,37 моль, 1 екв.) при температурі навколишнього середовища і перемішуванні. Реакційна суміш спонтанно нагрівалася, спостерігали білий осад. Суміш перемішували протягом 1 години. В одержану вище суміш додавали безводний EtOH (4,8 л) і продовжували перемішувати при КТ протягом 15-30 хвилин. Після цього частинами додавали гранули боргідриду натрію (99 г, 2,62

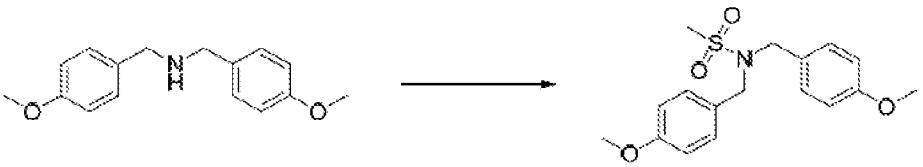
моль, 0,6 екв.) протягом ~ 2 годин (Примітка: Під час додавання $NaBH_4$ внутрішня температура реакційної суміші збільшувалася до 42 °C) і додатково перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакцію повільно гасили водою (600 мл). Суміш концентрували на роторному випарнику при 50 °C. Залишок розділяли у воді (4 л) і ДХМ (4 л). Водний шар додатково екстрагували ДХМ (2x2 л). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням біс(4-метоксибензил)аміну 12.01 (1112 г, вихід 99%) у вигляді напівтвердої речовини. Речовину використовували безпосередньо без додаткового очищення. ^{1}H 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 спостерігали). МС (IEP, позит. іони) m/z: = 258,4 $(M+H)^+$.



12.01 12.0

[0405] N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонамід, приклад 12.0. В розчин біс(4-метоксибензил)аміну 12.01 (900 г, 3,49 моль, 1 екв.) в ДХМ (9 л) додавали ТЕА (634 мл, 4,55 моль, 1,3 екв.), потім по краплях додавали етансульфонілхлорид (399 мл, 4,19 моль, 1,2 екв.). (Під час додавання етансульфонілхлориду підтримували внутрішню температуру 5-10 °C). Після завершення додавання видаляли охолоджувальну баню. Через 1,5 години аналіз ТШХ вказував на повну витрату вихідної речовини. Реакцію гасили шляхом додавання води (4 л) в реакційну суміш. Розділяли шари і екстрагували водний шар ДХМ (2x2 л). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2x1 л), сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії (силікагель (60-120 меш), елюючи з градієнтом 10-80% сумішами EtOAc в гексанах), з одержанням титульної сполуки 12.0 (1125 г, 3,22 моль, 92%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (IEP, позит. іони) m/z: 372,2 $(M+Na)^+$.

[0406] Приклад 13.0: Одержання N,N-біс(4-метоксибензил)метансульфонаміду.

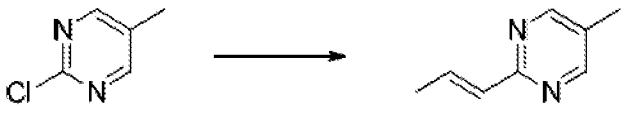


12.01 13.0

[0407] N,N-біс(4-метоксибензил)метансульфонамід, приклад 13.0. В розчин біс(4-метоксибензил)аміну 12.01 (100 г, 0,389 моль, 1 екв.) в ДХМ (1 л) додавали ТЕА (71 мл, 0,506 моль, 1,3 екв.), потім по краплях додавали метансульфонілхлорид (36 мл, 0,46 моль, 1,2 екв.). (Під час додавання метансульфонілхлориду підтримували внутрішню температуру 5-10 °C). Після завершення додавання видаляли охолоджувальну баню. Через 1,5 години аналіз ТШХ вказував на повну витрату вихідної речовини. В реакційну суміш додавали воду (1 л). Розділяли шари і екстрагували водний шар ДХМ (2x500 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2x1 л), сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії (силікагель (60-120 меш), елюючи з градієнтом 10-80% сумішами EtOAc в гексанах) з одержанням 120 г (0,36 моль, 92%) титульної сполуки згідно з прикладом 13.0 у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (IEP, позит. іони) m/z: = 335 $(M+H)^+$.

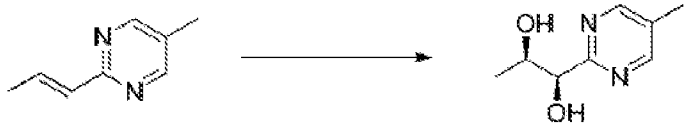
[0408] Приклад 14.0: Одержання (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-

сульфонаміду, 14.0



14.01

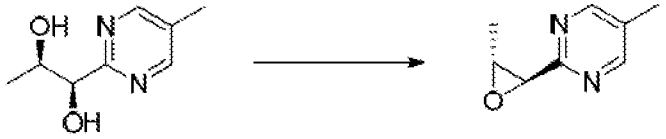
[0409] (E)-5-метил-2-(проп-1-ен-1-іл)піримідин, приклад 14.01. В 500 мл круглодонну колбу додавали 2-хлор-5-метилпіримідин (12 г, 93 ммоль), (E)-трифтор(проп-1-ен-1-іл)борат калію (17,27 г, 117 ммоль) і фосфат калію (59,4 г, 280 ммоль). Колбу продували N_2 (5x) і потім додавали 1,4-діоксан (200 мл) і воду (20 мл). Одержану жовту суспензію продували Ar протягом 15 хвилин і потім додавали хлорид 1,1-біс[(ди-трет-бутил-п-метиламінофеніл]паладію(II) (Amphos, комерційно доступний в Strem, 2,64 г, 3,73 ммоль), приєднували зворотний холодильник і нагрівали реакційну суміш до 90 °C на масляній бані і перемішували в атмосфері N_2 протягом 16,5 годин. Потім охолоджували реакційну суміш до КТ. Реакційну суміш розводили водою (250 мл) і екстрагували EtOAc (2x250 мл). Об'єднували органічні шари, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Залишок очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-20% сумішами EtOAc/гексани, з одержанням (E)-5-метил-2-(проп-1-ен-1-іл)піримідину 14.01 (12,96 г, 97 ммоль, вихід 100%) у вигляді жовтої/помаранчевої маслянистої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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 (IEP, позит. іони) m/z: 135,2 $(M+H)^+$.



14.01 14.02

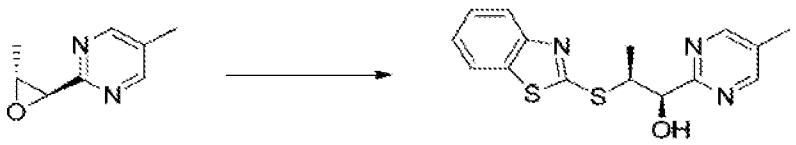
[0410] (1R,2R)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-1,2-діол, приклад 14.02. Умови одержання рацематау. В розчин (E)-5-метил-2-(проп-1-ен-1-іл)піримідину, 14.01 (5,75 г, 42,9 ммоль), і 4-оксиду 4-метилморфоліну (7,53 г, 64,3 ммоль) в ацетоні (60 мл) і воді (6 мл) додавали тетраоксид осмію, 4 мас.% у воді (0,681 мл, 0,11 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 21,5 години. Реакційну суміш пропускали через картридж Varian Chem-Elut і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Залишок очищували шляхом флеш-хроматографії (120 г SiO_2, 0-10% MeOH/ДХМ) з одержанням рацемічного син-діолу (1S,2S)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-1,2-діолу і (2R,2R)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-1,2-діолу (5,85 г, 34,8 ммоль, вихід 81%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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 (IEP, позит. іони) m/z: 169,2 (M+H). Хіральні умови. Наважку AD-mix-бета одержували з: (26 мг, 0,07 ммоль) $K_2OsO_2(OH)_4$; (16,4 г, 49,9 ммоль) $K_3Fe(CN)_6$; (6,89 г, 49,9 ммоль) K_2CO_3; (125 мг, 0,16 ммоль) $(DHQD)_2PHAL$. В 50 мл круглодонну колбу додавали t-BuOH (5 мл), воду (5,00 мл) і 1,4 г AD-mix-бета (одержана вище) і метансульфонамід (95 мг, 1,00 ммоль). Суміш перемішували при КТ, поки вона не ставала прозорою, і потім охолоджували до 0 °C. Додавали (E)-5-метил-2-(проп-1-ен-1-іл)піримідин (проміжну сполуку 14.01 168 мг, 1 ммоль) в t-BuOH (1 мл) і перемішували суспензію при 0 °C протягом 2 годин. Аналіз РХМС (1,5 г) вказував на ~10% конверсію. Реакційну суміш залишали повільно нагріватися до КТ за рахунок топлення льодяної бані і перемішували ще 22 години. Аналіз РХМС вказував на ~90% конверсію. Реакцію гасили насиченим водним сульфітом натрію (10 мл) і екстрагували суміш EtOAc (2x20 мл). Об'єднані органічні шари промивали 2н. NaOH (10 мл), сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Водний шар екстрагували ДХМ (2x50 мл), EtOAc (2x50 мл) і 10% iPrOH в $CHCl_3$ (2x50 мл). Концентрували об'єднані органічні шари і очищували залишок шляхом колонкової флеш-хроматографії (12 г SiO_2, 5-100% 3:1 EtOAc:EtOH/гептан) з одержанням (1R,2R)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-

1,2-діолу (приклад 14.02, 88,6 мг, 0,527 ммоль, вихід 52,7%) у вигляді прозорої безбарвної маслянистої речовини. Хіральний аналіз: В хіральному аналізі НФХ із застосуванням AS-H (100x2,1 мм, 3 мкм), 10% органічного модифікатора (iPrOH з 20 мМ аміаку), 90% діоксиду вуглецю. F=1,0 мл/хв, температура колонки=КТ, BRP=105 бар (10,5 МПа), було показано е.і. в %, що складало 94,8%.



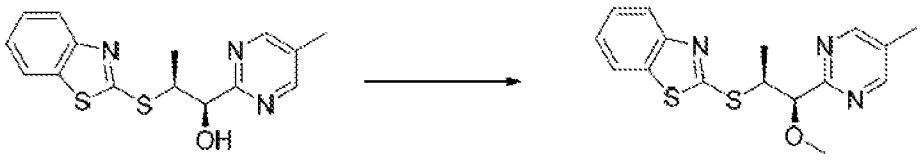
14.02 14.03

[0411] 5-метил-2-((2R,3R)-3-метилоксиран-2-іл)піримідин, приклад 14.03. В розчин син-діолу (1R,2R)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-1,2-діолу 14.02 (1,46 г, 8,68 ммоль) в ДХМ (25 мл) (охолоджений до КТ на водяній бані) додавали 1,1,1-триметоксіетан (2,50 мл, 2,29 ммоль). Потім 2 порціями додавали хлортриметилсилан (2,50 мл, 19,7 ммоль) з інтервалом 5 хвилин. Взаємодія відбувалася з невеликим виділенням теплоти після першого додавання TMSCl (23-28°C). Реакційну суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 23 години. Аналіз РХМС вказував на неповну конверсію. Таким чином, додавали ще 1,25 екв. 1,1,1-триметоксіетану (1,25 мл, 9,95 ммоль) і хлортриметилсилану (1,25 мл, 9,85 ммоль) і додатково перемішували реакційну суміш протягом 24 годин. РХМС: $((M+H)^+ = 229)$. Концентрували реакційну суміш у вакуумі. Залишок розчиняли в MeOH (20 мл) і додавали карбонат калію (1,50 г, 10,85 ммоль) і перемішували реакційну суміш при КТ протягом 4 годин. Аналіз РХМС (4 г) вказував на повну конверсію в продукт, що відповідає цільовому епоксиду, РХМС: $((M+H)^+ =151)$. Фільтрували реакційну суміш, осад на фільтрі промивали ДХМ (5 мл) і концентрували об'єднані фільтрати у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-100% сумішами EtOAc/гексани, з одержанням 5-метил-2-((2R,3R)-3-метилоксиран-2-іл)піримідину 14.03 (1,00 г, 6,6 ммоль, 77%) у вигляді прозорої світло-жовтої маслянистої речовини. ^{1}H 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 (IEP, позит. іони) m/z: 151,2 $(M+H)^+$.



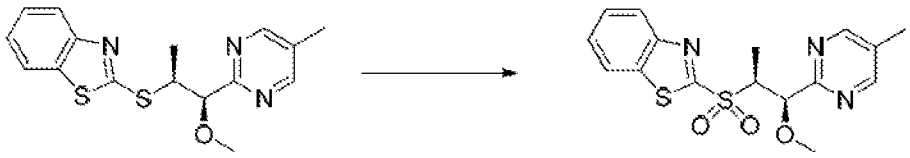
14.03 14.04

[0412] (1R,2S)-2-(бензо[d]тіазол-2-ілтіо)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-1-ол, приклад 14.04. В розчин 5-метил-2-((2R,3R)-3-метилоксиран-2-іл)піримідину 14.03 (250 мг, 1,33 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали бензо[d]тіазол-2-тіол (245 мг, 1,465 ммоль), потім трис(((трифторметил)сульфоніл)окси)ітербій (83 мг, 0,133 ммоль). Суспензію гріли в нагрівальному блоці при 35 °C протягом 17 годин, була підтверджена 100% конверсія в цільовий продукт. Реакційну суміш охолоджували до КТ, поміщали в невеликий шар оксиду кремнію і очищували шляхом флеш-хроматографії (12 г SiO_2, 5-100% 3:1 EtOAc:EtOH/гептан) з одержанням (1R,2S)-2-(бензо[d]тіазол-2-ілтіо)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-1-олу 14.04 (428 мг, 1,35 ммоль, вихід 100%) у вигляді прозорої безбарвної маслянистої речовини. ^{1}H 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 (IEP, позит. іони) m/z: 318,2 $(M+H)^+$.



14.04 14.05

[0413] 2-(((1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл)тіо)-бензо[d] тіазол, приклад 14.05. В 50 мл колбу, обладнану вкладкою магнітної мішалки, поміщали (1R,2S)-2-(бензо[d]тіазол-2-ілтіо)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-1-ол 14.04 (350 мг, 1,103 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (1,1 мл). Реакційну суміш охолоджували до -78 °С і по краплях додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1М розчин в ТГФ, 1,32 мкл, 1,32 ммоль)) (загальний час додавання: 2 хв., суміш перетворювалася в жовтий розчин). Одержану суміш перемішували протягом 1 години і потім по краплях додавали метил-трифторметансульфонат (374 мкл, 3,31 ммоль) (утворювався більш світлий жовтий розчин). Реакційну суміш перемішували при – 78 °С протягом 15 хвилин. Аналіз РХМС вказував на повну конверсію в продукт. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (30 мл) при -78 °С. Реакційну суміш залишали нагріватися до КТ і водний шар повторно екстрагували EtOAc (3х75 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Одержану таким чином речовину очищували шляхом хроматографії на колонці Biotage з 50 г ультра-дрібного силікагелю, елюючи з градієнтом 0-25% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням 2-(((1R,2S))-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл)тіо)бензо[d]тіазолу 14.05 (0,32 г, 75% за два цикла) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини.

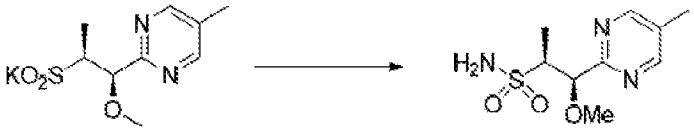


14.05 14.06

[0414] 2-(((1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)-бензо[d]тіазол, приклад 14.06. Розчин 2-(((1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-іл)тіо)бензо[d]тіазолу 14.05 (313 мг, 0,94 ммоль) в ДХМ (2,8 мл) при 0 °С обробляли 3-хлорпероксибензойною кислотою, 77% макс. (476 мг, 2,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, після чого видаляли льодяну баню. Суміш залишали нагріватися до температури навколишнього середовища і перемішували ще 40 годин. Реакцію гасили насиченим водним бісульфітом натрію (6 мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (5 мл) і потім перемішували протягом 10 хвилин. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (2х20 мл) і об'єднували органічні шари, промивали насиченим водним $NaHCO_3$ (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушили ($MgSO_4$) і фільтрували. Смужка-індикатор на основі йоду/крохмалю вказував на відсутність пероксиду. Концентрували фільтрати з одержанням прозорої безбарвної маслянистої речовини (360 мг). Очищення залишку шляхом флеш-хроматографії (40 г SiO_2, 0-100% 3:1 EtOAc:EtOH/гептан) призводило до одержання 2-(((1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)бензо[d]тіазолу 14.06 (285 мг, 0,78 ммоль, вихід 83%, чистота 77%) у вигляді білої піни. ^{1}Н 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 (IEP, позит. іони) m/z: 364,0 (M+H).

14.06 14.07

[0415] (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфінат калію, приклад 14.07. В розчин 2-(((1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл) сульфоніл)бензо[d]тіазолу 14.06 (268 мг, 0,74 ммоль) в MeOH (1843 мкл) додавали карбонат калію (204 мг, 1,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 17 годин. Аналіз РХМС вказував на утворення цільового продукту у вигляді сульфінової кислоти 14.07. РХМС ((M+H)$^+$ =231,1). Концентрували реакційну суміш у вакуумі (жовту тверду речовину) і використовували безпосередньо на наступній стадії. Примітка: При зазначеній взаємодії відбувалася епімеризація (~15%).

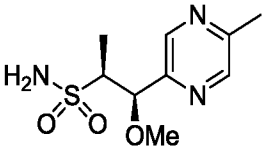
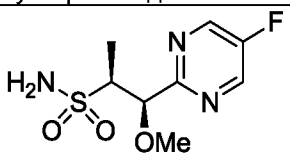


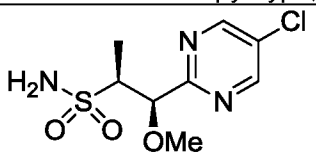
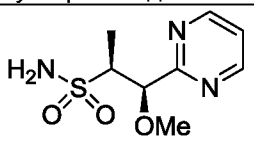
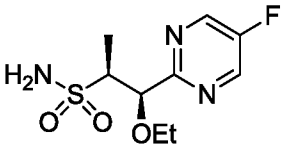
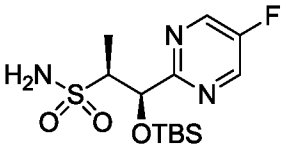
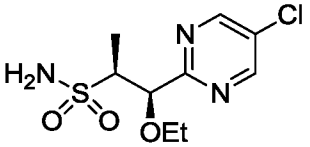
14.07 14.0

[0416] (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 14.0. В суспензію (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфінату калію (приклад 14.07, 198 мг, 0,74 ммоль) у воді (3,7 мл) додавали ацетат калію (72,4 мг, 0,74 ммоль), потім гідроксиламіно-O-сульфокислоту, 97% (167 мг, 1,476 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 4,5 години. Аналіз РХМС вказував на утворення цільового продукту і включав невеликий пік, що відповідає стереоізомеру. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (2x) і об'єднували органічні шари, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок поміщали в колонку із силікагелем і елюювали 0-30% сумішами (3:1 EtOAc:EtOH)/ДХМ з одержанням (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду 14.0 (114 мг, 0,465 ммоль, вихід 63,0%) у вигляді білої твердої речовини (містив ~15% другого діастереомера). ^{1}H 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 (IEP, позит. іони) m/z: 246,1 (M+H)$^+$.

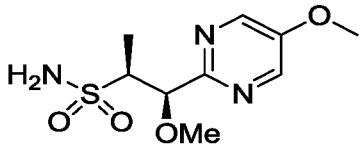
[0417] Сполуки, наведені в наступній таблиці 7, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 14.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 7

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
14.1	2-бром-5-метилпіразин (NOWA pharmaceuticals)	 (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 246,2 (M+H)$^+$.
14.2	2-хлор-5-фторпіримідин (Oakwood)	 (1R,2S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 250,1 (M+H)$^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
14.3	2,5-дихлорпіримідин (Oakwood)	 (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 265,9 $(M+H)^+$.
14.4	2-хлорпіримідин (acros organics)	 (1R,2S)-1-метокси-1-(піримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 232,0 $(M+H)^+$.
14.5	2-хлор-5-фторпіримідин (Oakwood) EtOTf застосовували замість MeOTf в способі згідно з прикладом 14.05	 (1R,2S)-1-етокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 264,0 $(M+H)^+$.
14.6	2-хлор-5-фторпіримідин (Oakwood) TBSOTf застосовували замість MeOTf в способі згідно з прикладом 14.05	 (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 350,1 $(M+H)^+$.
14.7	2,5-дихлорпіримідин (Oakwood), EtOTf застосовували замість MeOTf в способі згідно з прикладом 14.05	 (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 279,9.

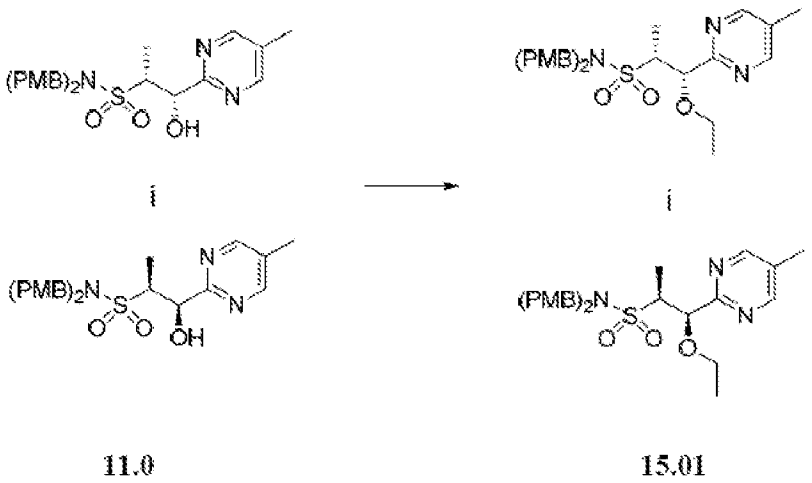
[0418] Приклад 14.8: Одержання (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду.



14.8

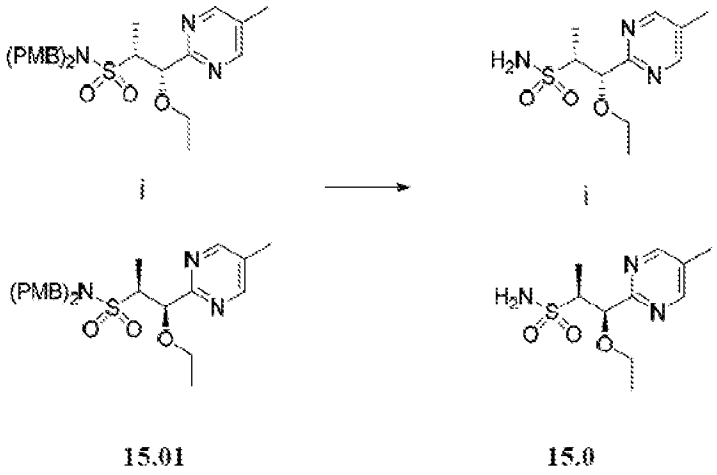
[0419] (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 14.8. Зазначену сполуку одержували в якості побічного продукту синтезу (1R,2S)-1-метокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад 14.2) на стадії 14.07 і виділяли на кінцевій стадії синтезу згідно з прикладом 14.2 з одержанням титульної сполуки 14.8 (240 мг, вихід 10%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 284,1 $(M+Na)^+$.

[0420] Приклад 15.0: Одержання (1R,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



11.0 15.01

[0421] (1R,2S)-1-етокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-етокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 15.01. У видержуваний при – 78 °С розчин 11.0 (1,62 г, 3,4 ммоль) в ТГФ (70 мл) повільно за допомогою шприця додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1М розчин в ТГФ, 10,6 мл, 10,6 ммоль). Через 1,25 години повільно за допомогою шприця додавали етил-трифторметансульфонат (1,4 мл, 10,6 ммоль). Одержаний помаранчевий розчин перемішували при -78 °С протягом 45 хвилин і потім гасили реакцію сумішшю 2:1 насиченого водного хлориду амонію і води (75 мл). Одержану суміш екстрагували EtOAc (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 10- 65% EtOAc в гексанах протягом 40 хвилин) з одержанням 15.01 (1,02 г, вихід 60%) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.

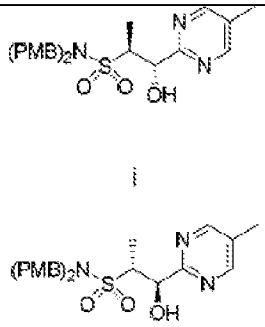
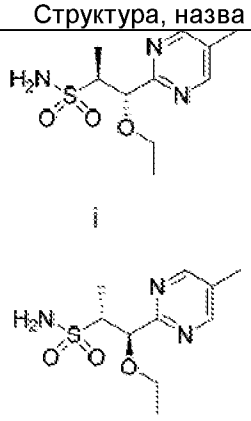


15.01 15.0

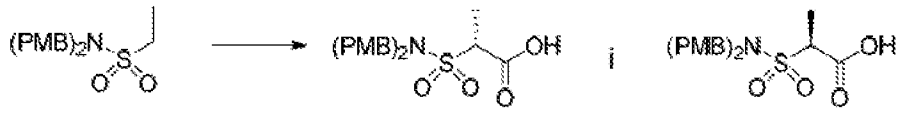
[0422] (1R,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 15.0. Сполуку згідно з прикладом 15.01 (1,02 г, 2,0 ммоль) розчиняли в ТФО (14 мл). Потім за допомогою шприця додавали анізол (466 мкл, 4,3 ммоль). Одержаний помаранчевий розчин перемішували при КТ протягом 16,5 години і потім концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: градієнт від чистого ДХМ до 4,5% МеОН в ДХМ протягом 45 хвилин) з одержанням титульної сполуки 15.0 (495 мг, вихід 93%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 260,0 $(M+H)^+$.

[0423] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 15.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 8

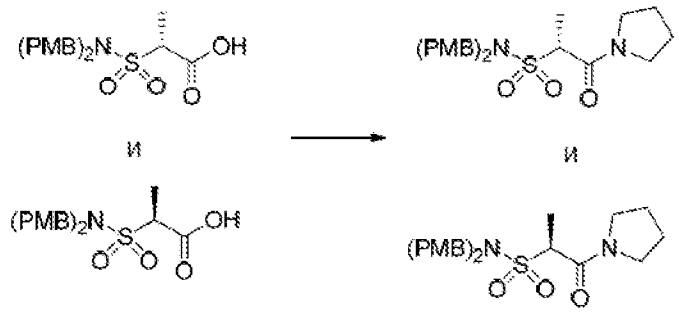
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
15.1	 Речовину одержували аналогічно до способу, що описаний в прикладі 11.0, з використанням цис-олефіну	 (1R,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 260,0 $(M+H)^+$.

[0424] Приклад 16.0: Одержання (R)-1-оксо-1-(піролідин-1-іл)пропан-2-сульфонаміду і (S)-1-оксо-1-(піролідин-1-іл)пропан-2-сульфонаміду.



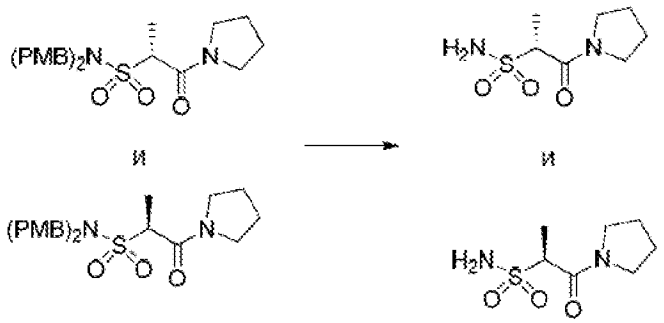
16.01

[0425] (R)-2-(N,N-біс(4-метоксибензил)сульфамоїл)пропанова кислота і (S)-2-(N,N-біс(4-метоксибензил)сульфамоїл)пропанова кислота, приклад 16.01. У висушену в печі круглодонну колбу з 2-шийками додавали N,N-біс(4-метоксибензил)-етансульфонамід (978 мг, 2,80 ммоль, приклад 12.0) і 2-метилтетрагідрофуран (12 мл). Розчин охолоджували на бані сухий лід/ацетон до -78 °С і обробляли розчином бутиллітію (1,9 мл, 3,04 ммоль, 1,6М в гексанах) з такою швидкістю, яка дозволяла підтримувати температуру нижче -60 °С. Після перемішування протягом 10 хвилин нагрівали реакційну суміш до -20 °С і перемішували протягом 1 хвилини і потім охолоджували до -75 °С і обробляли етилхлорформіатом (0,37 мл, 3,87 ммоль). Через 30 хвилин гасили реакцію насиченим NH_4Cl. Реакційну суміш розводили водою. Потім екстрагували водний шар EtOAc (2x15 мл). Концентрували об'єднані шари в EtOAc у вакуумі і поміщали в суміш ТГФ (10 мл):MeOH (3 мл) і обробляли гідроксидом літію (8 мл, 8,00 ммоль, 1М водний розчин). Потім перемішували розчин при КТ. Через 3 дні розводили реакційну суміш водою і промивали EtOAc (2x20 мл). Водний розчин підкислювали 1н. водною HCl і екстрагували EtOAc (3x20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (0,64 г, вихід 58%) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 416,1 $(M+Na)^+$.



16.01 16.02

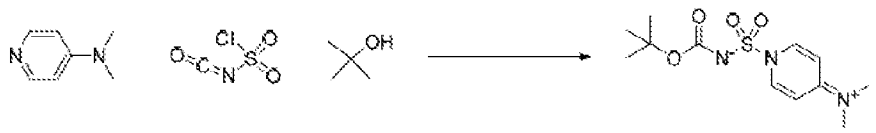
[0426] (R)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-оксо-1-(піролідин-1-іл)пропан-2-сульфонамід і (S)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-оксо-1-(піролідин-1-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 16.02. В розчин (R)-2-(N,N-біс(4-метоксибензил)сульфамоїл)-пропанової кислоти і (S)-2-(N,N-біс(4-метоксибензил)сульфамоїл)пропанової кислоти (396 мг, 1,01 ммоль) і ДМФ (3 мл) додавали розчин ангідриду пропілфосфонової кислоти (1,5 мл, 2,52 ммоль, 50 мас.% в EtOAc), потім піролідин (95 мкл, 1,135 ммоль, Alfa Aesar). Після перемішування при КТ протягом 16 годин виливали реакційну суміш у воду (50 мл). Водний розчин екстрагували EtOAc (3x5 мл). Потім промивали об'єднані органічні шари сольовим розчином (40 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (462 мг, вихід 103%) у вигляді золотої маслянистої речовини. Речовину використовували далі без будь-якого додаткового очищення. РХМС-IEP (позит.) m/z: 447,2 $(M+H)^+$.



16.02 16.0

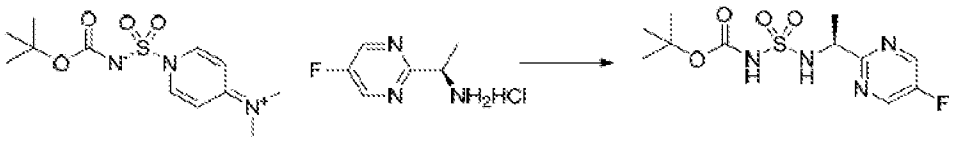
[0427] (R)-1-оксо-1-(піролідин-1-іл)пропан-2-сульфонамід і (S)-1-оксо-1-(піролідин-1-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 16.0. В розчин (R)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-оксо-1-(піролідин-1-іл)пропан-2-сульфонаміду і (S)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-оксо-1-(піролідин-1-іл)пропан-2-сульфонаміду (449 мг, 1,005 ммоль) і анізолу (0,5 мл, 4,55 ммоль) по краплях додавали ТФО (5 мл). Після перемішування протягом вихідних концентрували реакційну суміш у вакуумі і наносили в невеликий шар силікагелю і очищували на колонці із силікагелем GraceResolv (12 г), елюючи 0-100% сумішами EtOAc:EtOH (3:1) в гептані, з одержанням титульної сполуки (200 мг, вихід 96%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (ДМСО-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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 207,2 $(M+H)^+$.

[0428] Приклад 17.0: Одержання (S)-2-(5-фторпіримідин-2-іл)етан-1-сульфаміду.



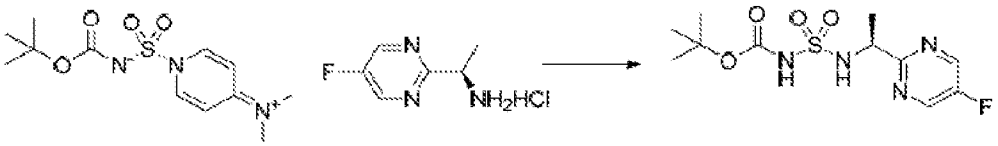
17.01

[0429] (Трет-бутоксикарбоніл)((4-(диметиліміній)піридин-1(4H)-іл) сульфоніл)амід, приклад 17.01. В льодяний розчин трет-бутанолу (3,3 мл, 34,5 ммоль) в ДХМ (80 мл) повільно за допомогою шприця додавали хлорсульфонілізоціанат (3,0 мл, 34,5 ммоль, Sigma-Aldrich). Через 10 хвилин додавали 4-(диметиламіно)піридин (8,42 г, 68,9 ммоль). Одержану густу білу суспензію нагрівали до КТ і перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш розводили ДХМ (100 мл) і промивали водою (3X). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням 17.01 (6,61 г, вихід 64%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. РХМС-IEP (позит.) m/z: 302,0 $(M+H)^+$.



17.01 17.02

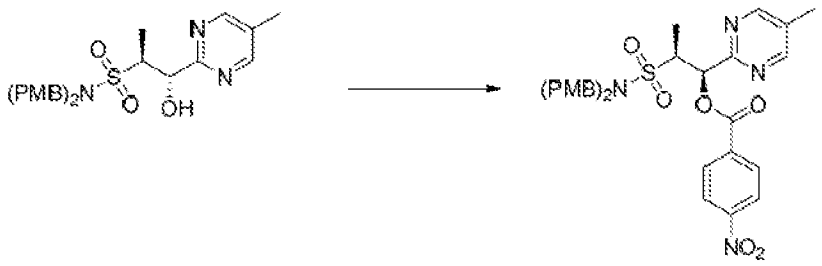
[0430] (S)-трет-бутил-N-(1-(5-фторпіримідин-2-іл)етил)сульфамоїлкарбамат, приклад 17.02. В суспензію 17.01 (1,60 г, 5,3 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали гідрохлорид (S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-етиламіну (943 мг, 5,3 ммоль, J&W PharmLab) і відразу потім ТЕА (775 мкл, 5,6 ммоль) за допомогою шприця. Одержану білу суспензію перемішували при КТ протягом 17 годин, після чого концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 10-100% EtOAc в гексанах протягом 40 хвилин) з одержанням титульної сполуки 17.02 (1,56 г, вихід 92%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 343,0 $(M+Na)^+$.



17.01 17.02

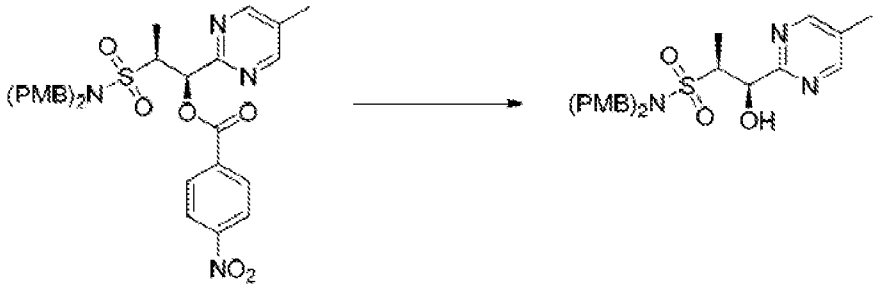
[0431] (S)-2-(5-фторпіримідин-2-іл)етан-1-сульфамід, приклад 17.0. В льодяний розчин 17.02 (1,56 г, 4,9 ммоль) в ДХМ (14 мл) додавали ТФО (6,5 мл, 88 ммоль) за допомогою шприця. Видаляли льодяну баню і перемішували одержаний безбарвний розчин при КТ протягом 3 годин. Реакційну суміш повторно охолоджували до 0 °C і потім гасили реакцію шляхом повільного додавання насиченого водного бікарбонату натрію (140 мл) протягом 10 хвилин. Одержану суміш частково концентрували для видалення певного об'єму води і потім екстрагували ДХМ (x6). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням 17.0 (967 мг, вихід 90%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 221,0 $(M+H)^+$.

[0432] Приклад 18.0: Одержання (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



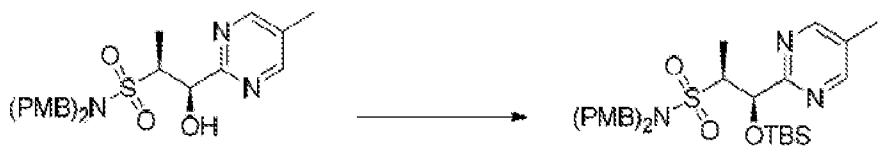
18.01

[0433] (1R,2S)-2-(N,N-біс(4-метоксибензил)сульфамоїл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропіл-4-нітробензоат, приклад 18.01. До перемішуваного розчину (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (22,7 г, 48,1 ммоль) в толуолі (241 мл) додавали 4-нітробензойну кислоту (12,07 г, 72,2 ммоль), трифенілфосфін (18,94 г, 72,2 ммоль), потім по краплях додавали (E)-діізопропіл-діазен-1,2-дикарбоксилат (14,22 мл, 72,2 ммоль). Суміш перемішували при КТ протягом ночі, аналіз РХМС показував цільовий продукт. Концентрували реакційну суміш у вакуумі і очищували на силікагелі, елюючи 0-50% сумішами EtOAc/гексани, з одержанням цільової сполуки (1R,2S)-2-(N,N-біс(4-метоксибензил)-сульфамоїл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропіл-4-нітробензоату (29,9 г, 48,1 ммоль, вихід 100%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 621,3 $(M+H)^+$.



18.01 18.02

[0434] (1R,2S)-2-(N,N-біс(4-метоксибензил)сульфамоїл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропіл-4-нітробензоат, приклад 18.02. До перемішуваного розчину 18.01 (76 г, 122 ммоль) в MeOH (612 мл) при 0 °C додавали карбонат калію (16,92 г, 122 ммоль). Суміш залишали нагріватися до КТ на 1 годину, аналіз РХМС показував цільовий продукт. Концентрували реакційну суміш у вакуумі і очищували на силікагелі, елюючи 0-40% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду. РХМС-IEP (позит.) m/z: 472,0 $(M+H)^+$.



18.02 18.0

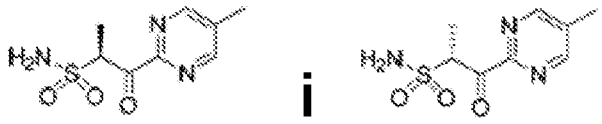
[0435] (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 18.0. До перемішуваного розчину (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (18.02, 28

г, 59,4 ммоль) в ДХМ (297 мл, 59,4 ммоль) при 0 °С додавали трет-бутилдиметилсиліл-трифторметансульфонат (15,00 мл, 65,3 ммоль), потім ТЕА (9,12 мл, 65,3 ммоль). Суміш залишали нагріватися до КТ на 1 годину, аналіз РХМС показував цільовий продукт. Концентрували реакційну суміш у вакуумі і очищували на силікагелі, елюючи 0-30% сумішами EtOAc в гексані, з одержанням цільової сполуки (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду (15 г, 25,6 ммоль, вихід 43%). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 586,0 $(M+H)^+$.

[0436] Приклад 19.0: Одержання (S)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду і (R)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду.

19.1

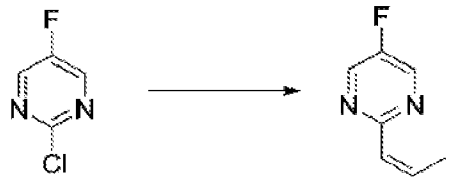
[0437] (S)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід і (R)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід, приклад 19.1. В розчин 11.0 (5,0 г, 10,6 ммоль) в ДХМ (80 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (4,95 г, 11,7 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Одержану суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 7 годин. Додавали воду (20 мл) і ДХМ (40 мл). Розділяли шари і екстрагували водний шар ДХМ (40 мл), 10% iPrOH в $CHCl_3$ (4х40 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (220 г оксиду кремнію, 10-40% ацетону в гексанах) з одержанням (S)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфнаміду і (R)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду у вигляді світло-жовтої піни 19.1 (4,9 г). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) 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-ІЕР (позит.) m/z: 470,0 $(M+H)^+$.



19.0

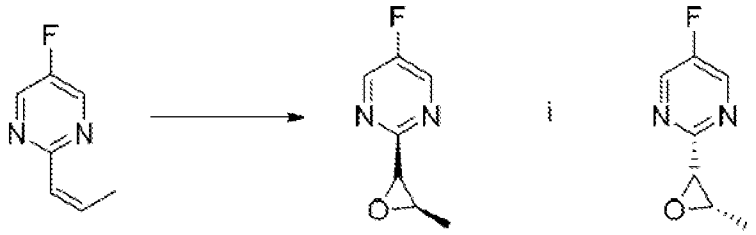
[0438] (S)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід, приклад 19.0. В розчин (S)-N,N-біс (4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду і (R)-N,N-біс (4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду 19.1 (4,9 г, 10,44 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали анізол (5,3 мл, 48,8 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані і обробляли, додаючи по краплях ТФО (30,0 мл) через краплинну лійку. Після завершення додавання перемішували одержану суміш протягом 1 години і потім нагрівали до КТ і додатково перемішували протягом 2 днів. Після цього концентрували реакційну суміш. Неочищений продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (330 г оксиду кремнію, 5-50% ацетону в гексанах) з одержанням (S)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду і (R)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду у вигляді білої піни 19.0 (1,9 г). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) 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-ІЕР (позит.) m/z: 230,0 $(M+H)^+$.

[0439] Приклад 20.0: Одержання (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл) окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



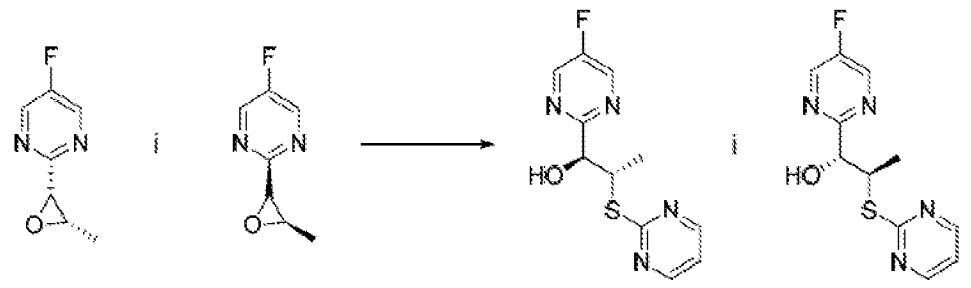
20.01

[0440] (Z)-5-фтор-2-(проп-1-ен-1-іл)піримідин, приклад 20.01. В дегазований розчин 2-хлор-5-фторпіримідину (21,2 г, 160 ммоль, Matrix Scientific), цис-1-пропен-1-ілборонової кислоти (16,5 г, 192 ммоль, Sigma-Aldrich) і карбонату натрію (33,9 г, 320 ммоль) в суміші ТГФ (213 мл) і води (107 мл) додавали тетракис(трифенілфосфін)-паладій (4,62 г, 4,00 ммоль). Закривали реакційну посудину і гріли реакційну суміш при 100 °С протягом 2,5 дня. Після цього відфільтровували білий осад і промивали діетиловим ефіром. Фільтрат екстрагували ДХМ (2Х). Потім сушили об'єднані органічні шари над безводним сульфатом магнію і частково концентрували (варто відзначити, що продукт є летким). Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-50% ДХМ в гексанах) з одержанням 20.01 (19,4 г, вихід 88%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 139,4 $(M+H)^+$.



20.01 20.02

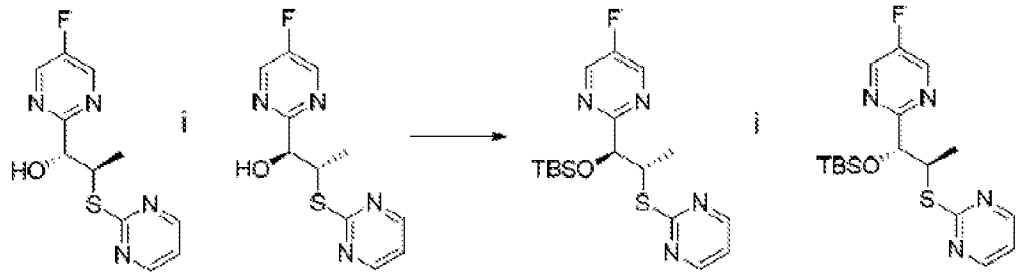
[0441] (5-фтор-2-((2S,3R)-3-метилоксиран-2-іл)піримідин і 5-фтор-2-((2R,3S)-3-метилоксиран-2-іл)піримідин, приклад 20.02. В льодяний розчин 20.01 (12,65 г, 92 ммоль) в суміші трет-бутанолу і води (1/1, об./об., 183 мл) додавали N-бромсукцинімід (32,6 г, 183 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до КТ на ніч і потім повільно і обережно додавали 10М розчин NaOH (27,5 мл, 275 ммоль), щоб внутрішня температура суміші не перевищувала 32 °С. Суміш екстрагували (3х) і сушили об'єднані органічні шари над безводним сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: градієнт від чистих гексанів до чистого ДХМ) з одержанням титульної сполуки 20.02 (10,2 г, вихід 72%). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 155,2 $(M+H)^+$.



20.02 20.03

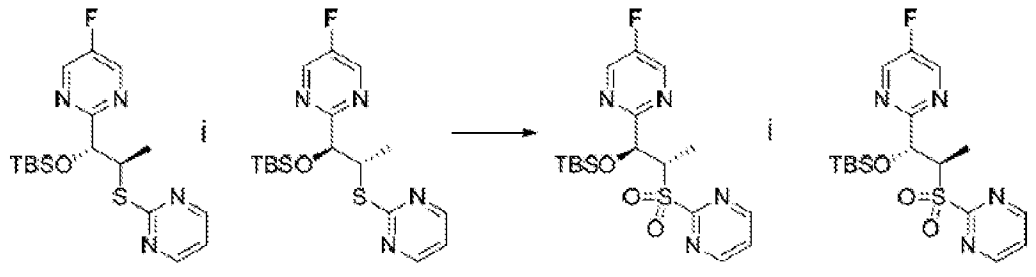
[0442] (1S,2S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-(піримідин-2-ілтіо)пропан-1-ол і (1R,2R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-(піримідин-2-ілтіо)пропан-1-ол, приклад 20.03. В розчин 20.02 (2,14 г, 13,9

ммоль) в ДХМ (46 мл) додавали піримідин-2-тіол (3,11 г, 27,8 ммоль, Sigma-Aldrich), потім трифторметансульфонат ітербію (III) (431 мг, 0,69 ммоль, Sigma-Aldrich). Одержану жовту суспензію перемішували протягом ночі і потім додавали додаткову кількість трифторметансульфонату ітербію (III) (431 мг, 0,69 ммоль). Ще через 3 години фільтрували реакційну суміш через фільтруючий агент марки Celite® і нейтралізовували фільтрат насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Суміш екстрагували ДХМ (3Х) і об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 30-60% EtOAc в гексанах) з одержанням титульної сполуки 20.03 (2,53 г, вихід 68%). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 267,0 $(M+H)^+$.



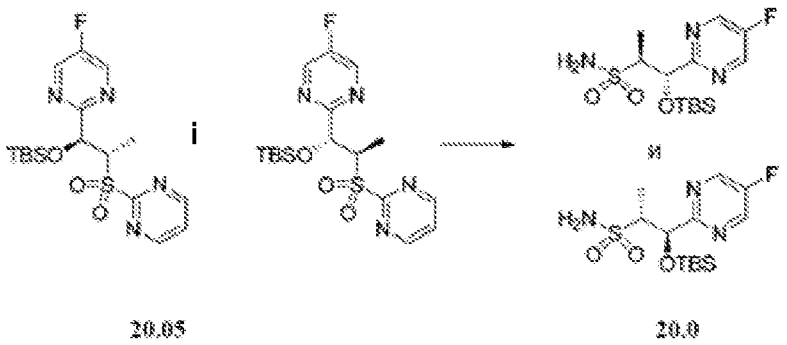
20.03 20.04

[0443] 2-((1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(піримідин-2-ілтіо)пропіл)-5-фторпіримідин і 2-((1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(піримідин-2-ілтіо) пропіл)-5-фторпіримідин, приклад 20.04. В розчин 20.03 (2,44 г, 9,16 ммоль) в ДХМ (92 мл) додавали трет-бутилдиметилсиліл-трифлат (2,32 мл, 10,08 ммоль, Sigma-Aldrich), потім 2,6-лутидин (1,17 мл, 10,08 ммоль). Через 20 хвилин концентрували реакційну суміш. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 10-50% EtOAc в гексанах) з одержанням 20.04 (3,28 г, вихід 94%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 381,0 $(M+H)^+$.



20.04 20.05

[0444] 2-((1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(піримідин-2-ілсульфоніл) пропіл)-5-фторпіримідин і 2-((1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-2-(піримідин-2-ілсульфоніл)пропіл)-5-фторпіримідин, приклад 20.05. В розчин 20.04 (3,27 г, 8,59 ммоль) в ДХМ (43 мл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту, 77% макс. (3,85 г, 17,2 ммоль). Після витримування протягом 4 годин при КТ гріли реакційну суміш при 40 °С протягом ще 2 годин. Після цього видаляли нагріваючу баню і продовжували перемішувати при КТ протягом ночі. Концентрували реакційну суміш і очищували залишок шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 10-100% EtOAc в гексанах) з одержанням 20.05 (3,54 г, 100%). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 413,0 $(M+H)^+$.

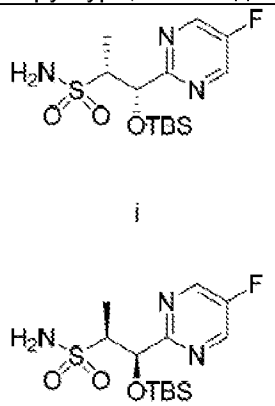


20.05 20.0

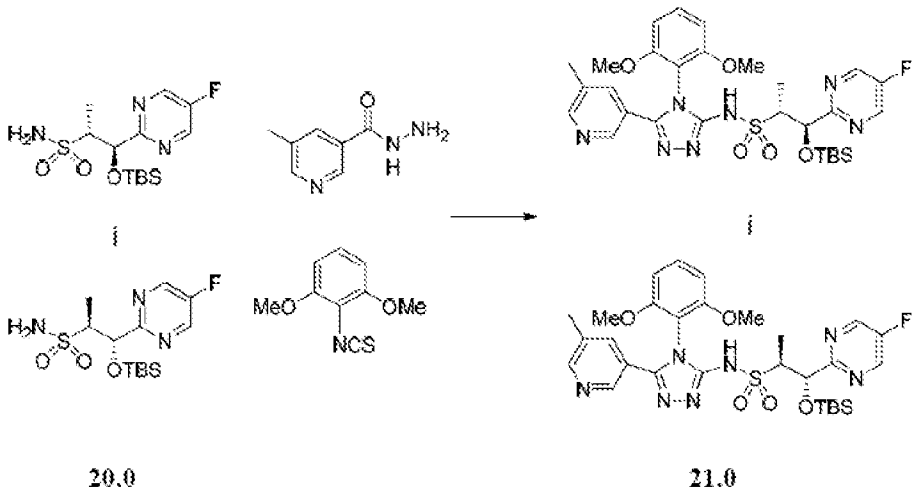
[0445] (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід, приклад 20.0. В розчин 20.05 (3,40 г, 8,2 ммоль) в MeOH (41 мл) додавали карбонат калію (1,14 г, 8,2 ммоль). Після перемішування при КТ протягом ночі додавали додаткову кількість карбонату калію (342 мг, 2,8 ммоль). Після витримування при КТ протягом ще 6 годин концентрували реакційну суміш у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (80 мл) і потім послідовно додавали ацетат калію (1,29 г, 13,2 ммоль) і гідроксиламін-О-сульфокислоту (1,21 г, 10,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 годин і потім екстрагували EtOAc (3X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 10-40% EtOAc в гексанах) з одержанням титульної сполуки 20.0 (1,51 г, вихід 54%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 350,1 $(M+H)^+$.

Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 20.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 9

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
20.1	транс-1-пропен-1-ілборонова кислота (Sigma-Aldrich)	 (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 350,1 $(M+H)^+$.

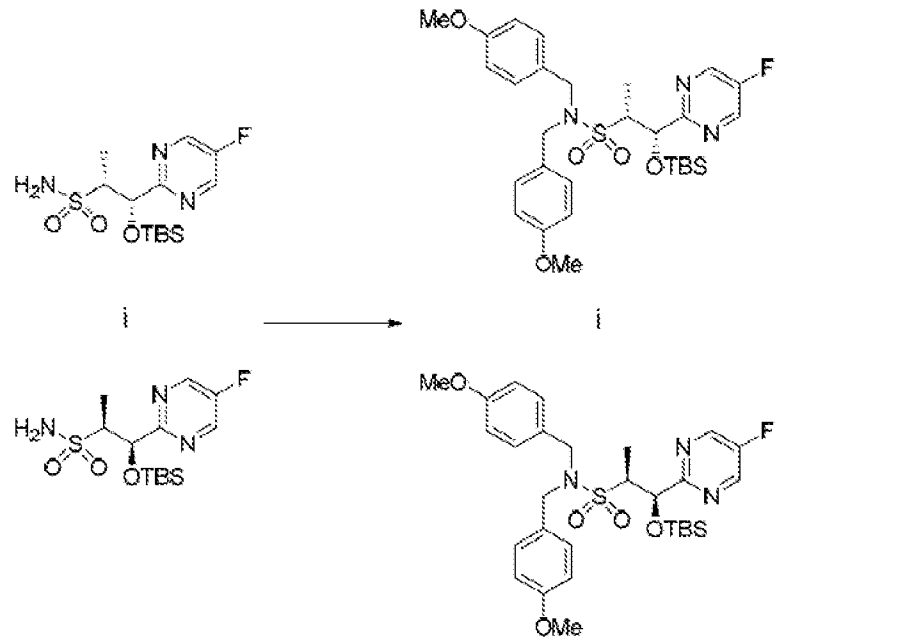
[0446] Приклад 21.0: Одержання (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



20.0 21.0

[0447] (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 21.0. Зазначені сполуки одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A; проводили поєднання сполуки згідно з прикладом 20.0 (700 мг, 2,00 ммоль), 5-метилнікотиногідразиду (363 мг, 2,40 ммоль) і проміжної сполуки 1.0 (411 мг, 2,10 ммоль) з одержанням титульної сполуки 21.0 (857 мг, вихід 65%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 644,2 $(M+H)^+$.

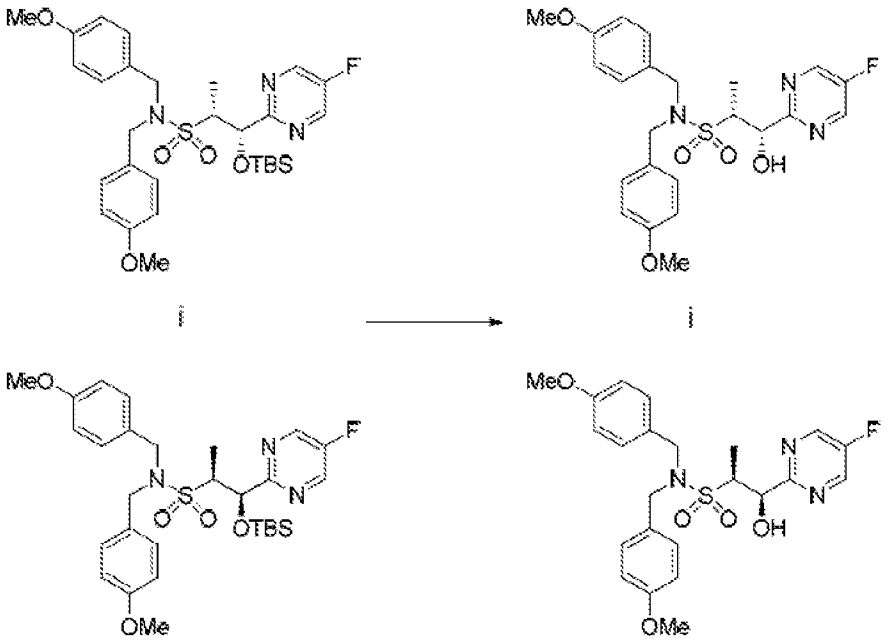
[0448] Приклад 22.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



20.1 22.01

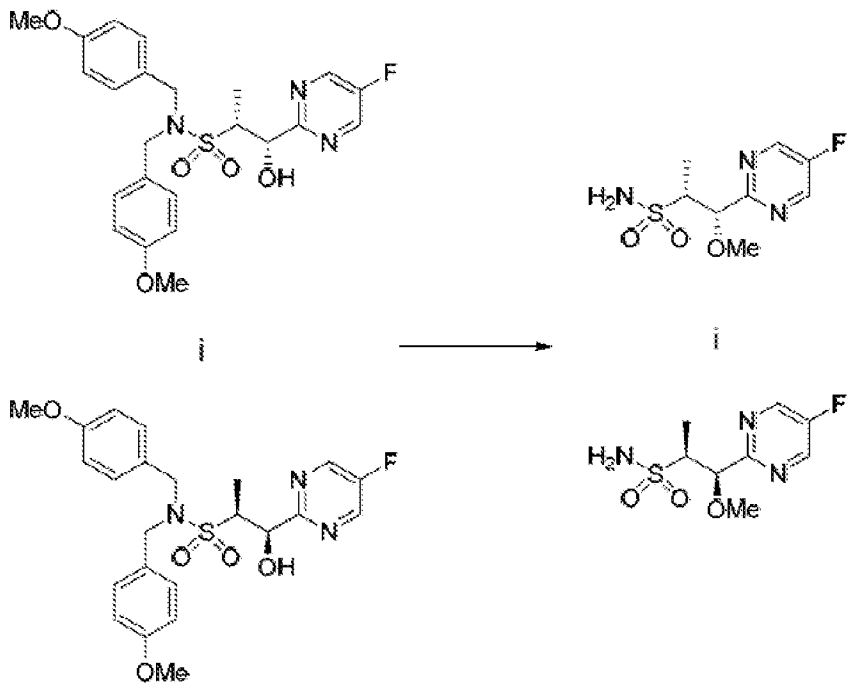
[0449] (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-N,N-біс (4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 22.01. В розчин 20.1 (5,50 г, 15,7 ммоль) в 2-бутаноні (52,5 мл) додавали карбонат калію (7,84 г, 47,2 ммоль), 4-метоксибензилхлорид (4,70 мл, 34,6 ммоль) і йодид калію (261 мг, 1,57 ммоль). Одержану суміш гріли при 50 °C протягом ночі і потім додавали додаткові кількості карбонату калію (2,61 г, 15,7

ммоль) і 4-метоксибензилхлориду (2,14 мл, 15,7 ммоль). Реакційну суміш гріли при 70 °C протягом ночі і потім розділяли у воді і EtOAc. Органічний шар додатково промивали водою (1X), сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 10-20% EtOAc в гексанах) з одержанням 22.01 (5,51 г, вихід 59%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 590,2 $(M+H)^+$.



22.01 **22.02**

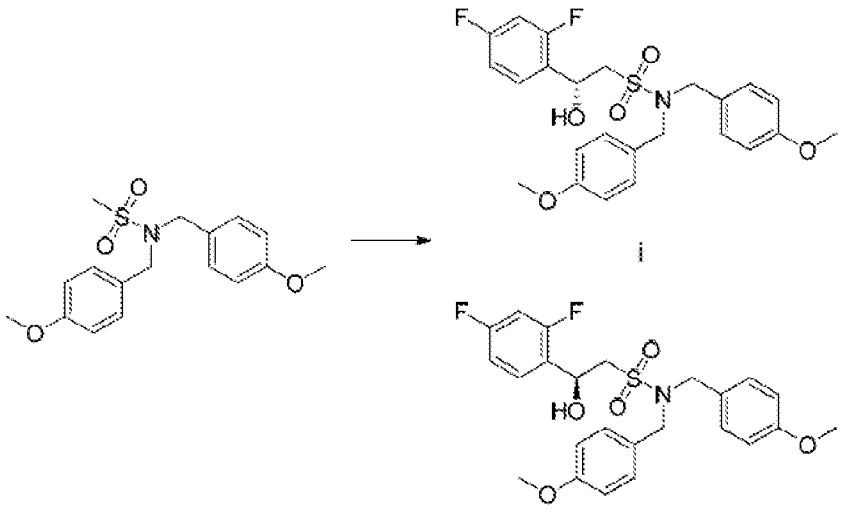
[0450] (1S,2R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 22.02. В розчин 22.01 (5,51 г, 9,3 ммоль) в ТГФ (31 мл) додавали розчин фториду тетрабутиламонію в ТГФ (1,0М, 19,6 мл, 19,6 ммоль). Одержаний помаранчевий розчин перемішували при КТ протягом 10 хвилин і потім концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водою (3x). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-10% EtOAc в ДХМ) з одержанням 22.02 (3,36 г, вихід 76%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 498,0 $(M+Na)^+$.



22.02 22.0

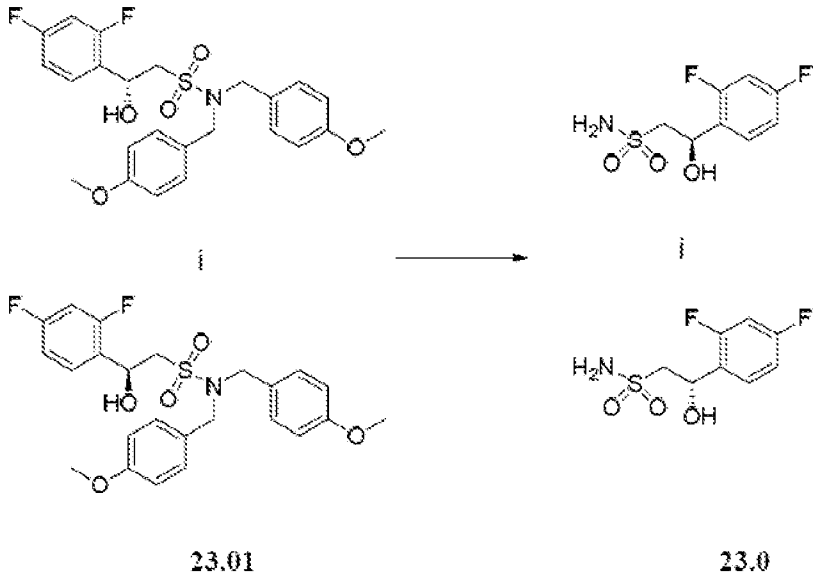
[0451] (1S,2R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 22.0. У видержуваний при -78 °C розчин 22.02 (3,20 г, 6,7 ммоль) в ТГФ (67 мл) повільно за допомогою шприця додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1,0М розчин в ТГФ, 16,8 мл, 16,8 ммоль). Одержаний коричневий розчин нагрівали до -50 °C протягом 10 хвилин і потім повторно охолоджували до -78 °C. Повільно за допомогою шприця додавали метил-трифторметансульфонат (2,95 мл, 26,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при – 78 °C протягом 10 хвилин і потім гасили реакцію насиченим водним хлоридом амонію. Суміш екстрагували EtOAc (2x) і сушили об'єднані органічні шари над безводним сульфатом магнію і концентрували. Залишок розчиняли в ДХМ (20 мл) і потім послідовно обробляли анізолом (2,19 мл, 20,2 ммоль) і ТФО (500 мкл, 6,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і потім концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-10% MeOH в ДХМ) з одержанням неочищеного продукту. Одержаний таким чином продукт повторно очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-50% суміші 3:1 EtOAc/EtOH в ДХМ) з одержанням 22.0 (867 мг, вихід 52%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 249,9 $(M+H)^+$.

[0452] Приклад 23.0: Одержання (R)-2-(2,4-дифторфеніл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (S)-2-(2,4-дифторфеніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



13.0 23.01

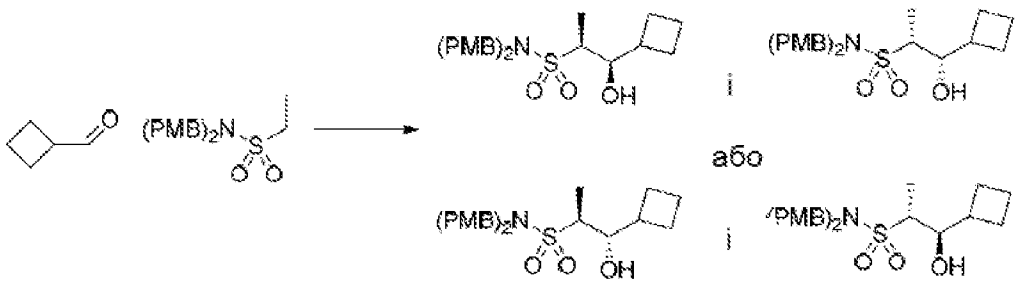
[0453] (R)-2-(2,4-дифторфеніл)-2-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-етансульфонамід і (S)-2-(2,4-дифторфеніл)-2-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-етансульфонамід, приклад 23.01. У видержуваний при -78 °С розчин 13.0 (2,62 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (15,5 мл) повільно за допомогою шприця додавали розчин н-бутиллітію в гексанах (1,6М, 7,3 мл, 11,7 ммоль). Через 30 хвилин за допомогою канюлі додавали розчин 2,4-дифторбензальдегіду (1,67 г, 11,7 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакційну суміш нагрівали до КТ протягом ночі і потім гасили реакцію насиченим водним розчином хлориду амонію. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3X) і сушили об'єднані органічні шари над безводним сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-100% EtOAc в гексанах) з одержанням титульної сполуки 23.01 (2,86 г, вихід 77%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 500,0 $(M+Na)^+$.



23.01 23.0

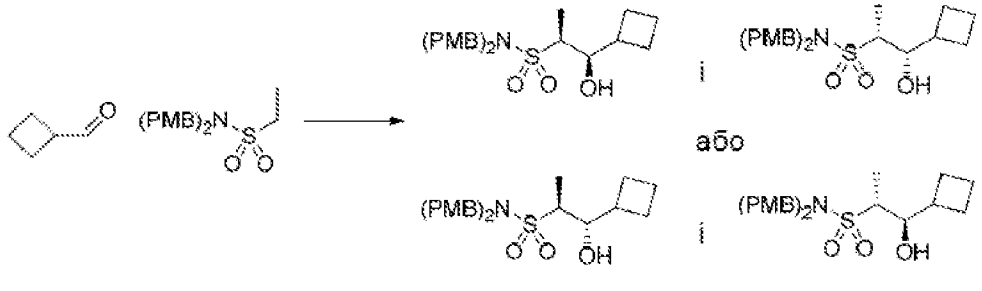
[0454] (R)-2-(2,4-дифторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід і (S)-2-(2,4-дифторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 23.0. Сполуку згідно з прикладом 23.01 (2,65 г, 5,6 ммоль) розчиняли в ТФО (18,5 мл). За допомогою шприця додавали анізол (2,43 мл, 22,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі і потім концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-100% EtOAc в гексанах) з одержанням титульної сполуки 23.0 (807 мг, вихід 61%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 260,0 $(M+Na)^+$.

[0455] Приклад 24.0: Одержання (1R,2S)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



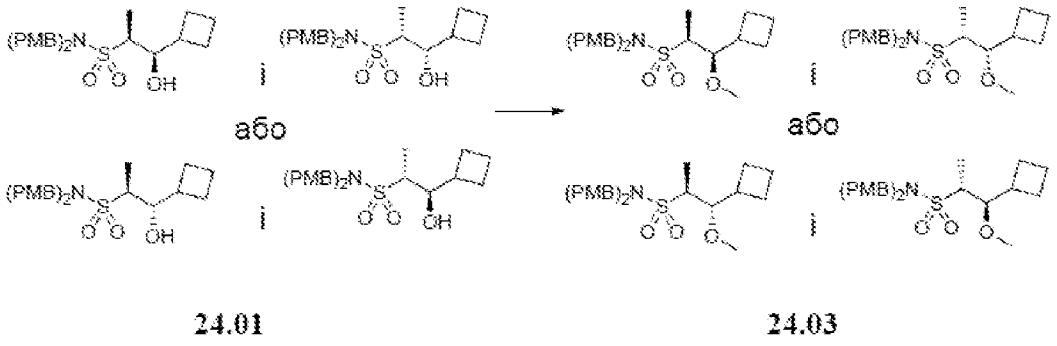
12.0 24.01

[0456] (1R,2S)-1-циклобутил-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-циклобутил-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-циклобутил-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-циклобутил-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 24.01. Сполуку згідно з прикладом 12.0 (3,01 г, 8,62 ммоль) розчиняли в ТГФ (25 мл) в 250 мл круглодонній колбі і охолоджували на бані сухий лід/ацетон. Коли внутрішня температура доягала -75 °C, по краплях додавали nBuLi (Aldrich, 2,5M в гексанах, 3,79 мл, 9,48 ммоль) протягом 22 хвилин, підтримували внутрішню температуру нижче -71 °C, з одержанням помаранчевої суміші. Суміш перемішували протягом 15 хвилин. Потім по краплях додавали циклобутанкарбальдегід (AstaTech, 0,739 мл, 9,48 ммоль) протягом 10 хвилин, підтримували внутрішню температуру нижче -70 °C. Суміш перемішували, за цей час охолоджувальна баня нагрівалася, і температура повільно збільшувалася до КТ (протягом ночі). Реакцію гасили 2 мл насиченого водного розчину NH_4Cl. Потім розділяли реакційну суміш в напівнасиченому водному хлориді амонію (50 мл) і EtOAc (20 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (20 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (50 мл) і насиченим водним хлоридом натрію (50 мл). Органічну фазу сушили шляхом пропускання через картридж для екстракції Chem Elute (10 мл 1219-8007), елюючи EtOAc (2x20 мл). Потім концентрували органічний шар і очищували залишок шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-40% сумішами EtOAc в гексанах) з одержанням елюємого першим, пік (24.01) у вигляді прозорої маслянистої речовини (1,31 г, 3,02 ммоль, вихід 35%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 456,0 $(M+Na)^+$.

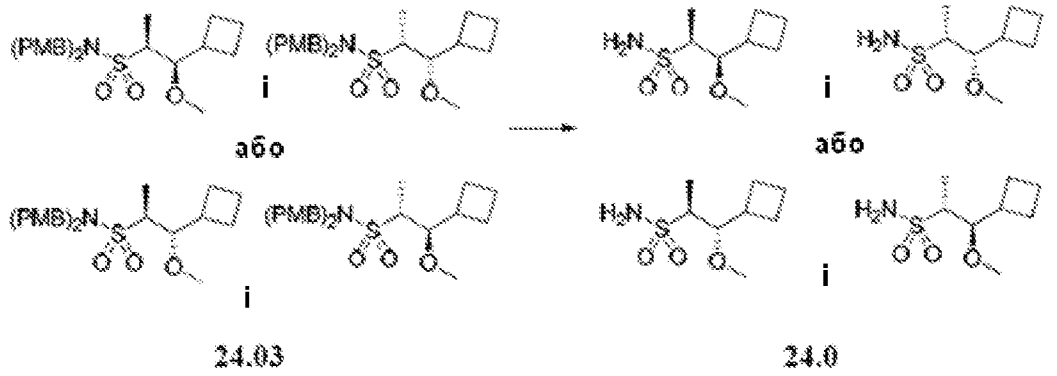


12.0 24.02

[0457] (1R,2S)-1-циклобутил-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-циклобутил-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-циклобутил-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-циклобутил-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 24.02. Додаткове елюювання призводило до одержання елюємого другим, пік 24.02 у вигляді прозорої маслянистої речовини (0,897 г, 2,07 ммоль, вихід 24%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 456,0 $(M+Na)^+$. Крім того, також одержували 1,01 г змішаної фракції.

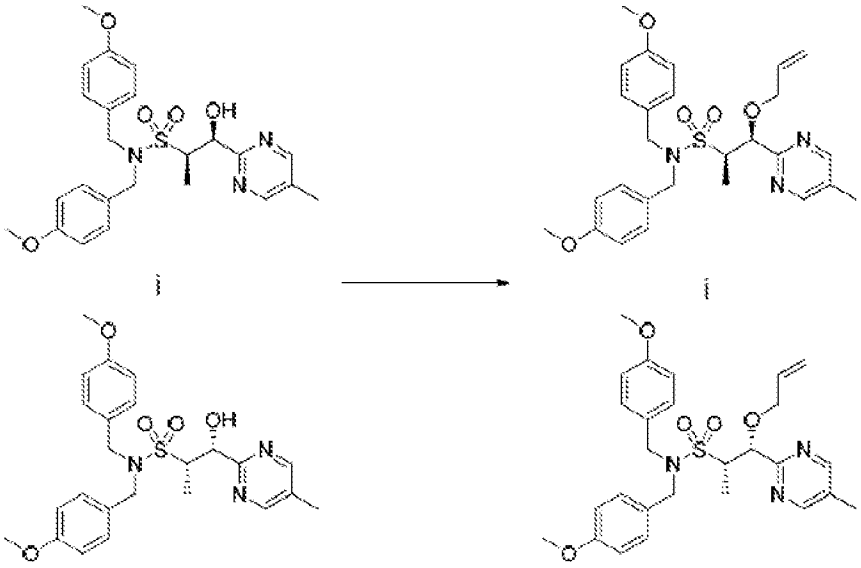


[0458] (1R,2S)-1-циклобутил-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-циклобутил-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-циклобутил-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-циклобутил-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 24.03. Титульні сполуки одержували аналогічно до способу, що описаний в прикладі 14.05, з використанням сполуки згідно з прикладом 24.01.



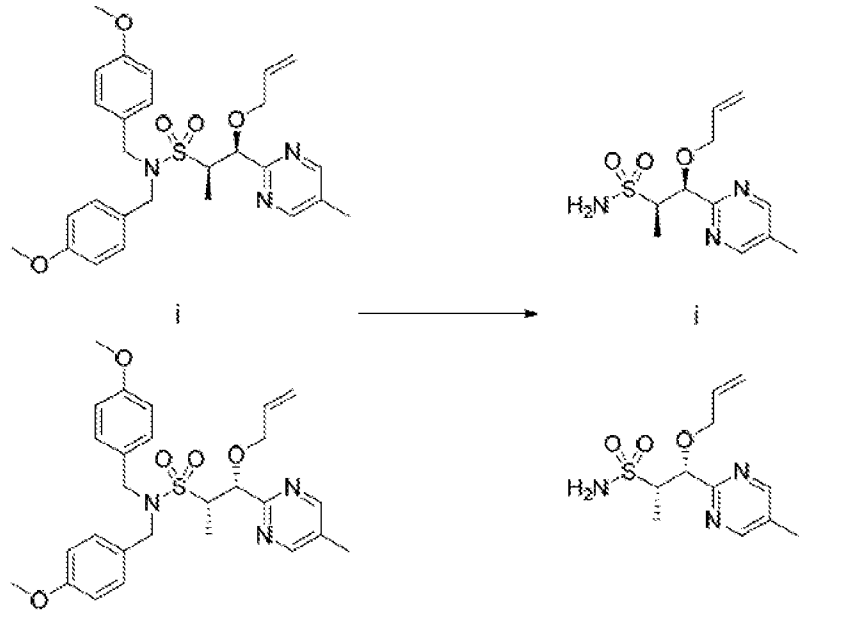
[0459] (1R,2S)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-циклобутил-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 24.0. Титульні сполуки одержували аналогічно до способу, що описаний в прикладі 15.0, з використанням 24.03.

[0460] Приклад 25.0: Одержання (1S,2R)-1-(алілокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-1-(алілокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



11.0 25.01

[0461] (1S,2R)-1-(алілокси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(алілокси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 25.01. У видержуваний при – 78 °С розчин 11.0 (2,01 г, 4,3 ммоль) в ТГФ (45 мл) повільно за допомогою шприця додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1М розчин в ТГФ, 5,8 мл, 5,8 ммоль). Через 5 хвилин повільно за допомогою шприця додавали алілбромід (1,5 мл, 17,1 ммоль). Одержаний яскраво-жовтий розчин перемішували при -78 °С протягом 5 хвилин і потім нагрівали до 0 °С і перемішували ще 60 хвилин. Реакцію гасили сумішшю 6:1 насиченого водного хлориду амонію і води (70 мл) і потім екстрагували суміш EtOAc (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 5-75% EtOAc в гексанах протягом 40 хвилин) з одержанням 25.01 (1,39 г, вихід 64%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.

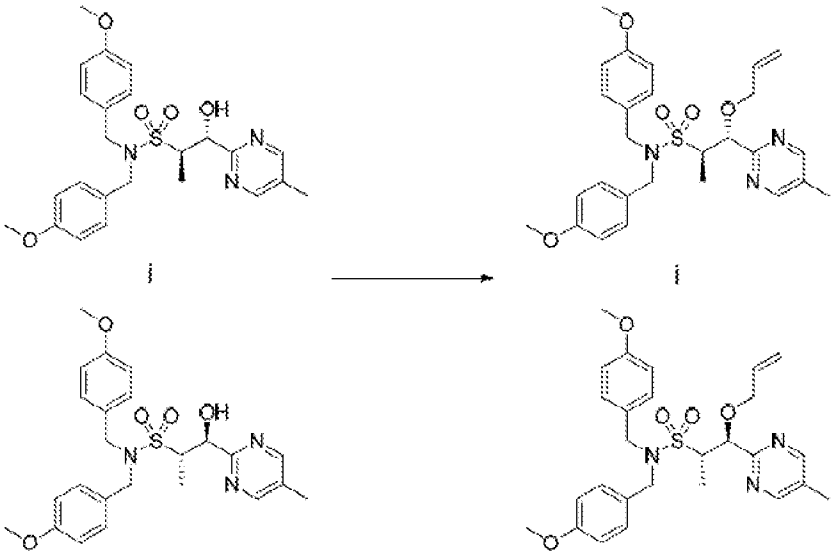


25.01 25.0

[0462] (1S,2R)-1-(алілокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-

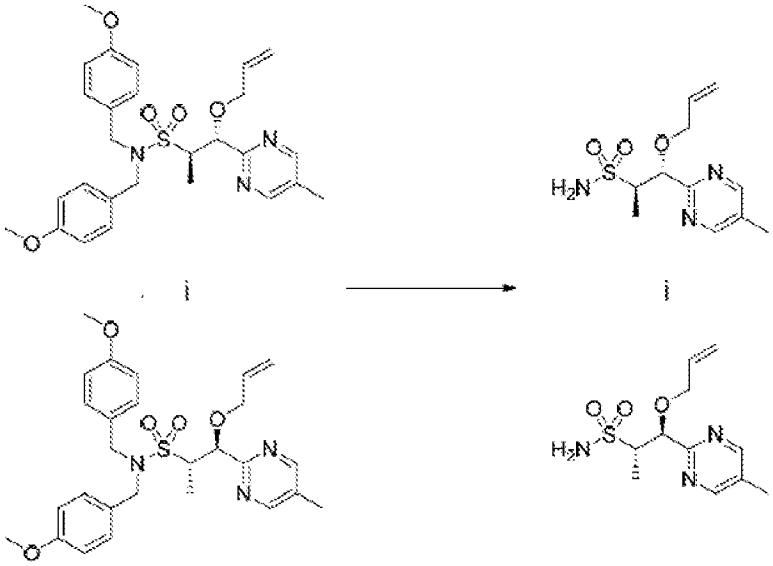
(алілокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 25.0. Сполуку згідно з прикладом 25.01 (1,39 г, 2,7 ммоль) розчиняли в ТФО (15 мл). Потім за допомогою шприця додавали анізол (620 мкл, 5,7 ммоль). Одержаний помаранчевий розчин перемішували при КТ протягом 29 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 4,5-100% MeOH в ДХМ протягом 40 хвилин) з одержанням 25.0 (682 мг, вихід 93%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 272,0 $(M+H)^+$.

[0463] Приклад 26.0: Одержання (1R,2R)-1-(алілокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-1-(алілокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



11.05 26.01

[0464] (1R,2R)-1-(алілокси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(алілокси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 26.01. У видержуваний при – 78 °С розчин сполуки згідно з прикладом 11.05 (3,18 г, 6,7 ммоль) в ТГФ (70 мл) повільно за допомогою шприця додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1М розчин в ТГФ, 9,1 мл, 9,1 ммоль). Через 5 хвилин повільно за допомогою шприця додавали алілбромід (2,3 мл, 27,0 ммоль). Одержаний яскраво-жовтий розчин перемішували при – 78 °С протягом 5 хвилин і потім нагрівали до 0 °С і перемішували ще 1,75 години. Реакцію гасили сумішшю 11:1 насиченого водного хлориду амонію і води (110 мл) і потім екстрагували суміш EtOAc (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 5-75% EtOAc в гексанах протягом 40 хвилин) з одержанням 26.01 (1,62 г, вихід 47%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.

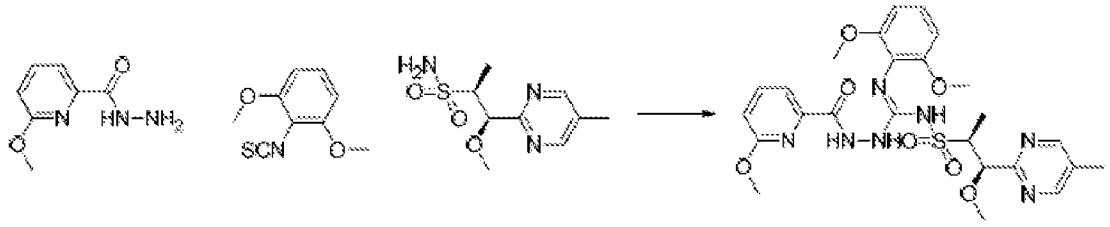


26.01 26.0

[0465] (1R,2R)-1-(алілокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(алілокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 26.0. Сполуку згідно з прикладом 26.01 (1,62 г, 3,2 ммоль) розчиняли в ТФО (13 мл). Потім за допомогою шприця додавали анізол (755 мкл, 6,9 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при КТ протягом 21,5 години і потім концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 4,5-100% MeOH в ДХМ протягом 45 хвилин) з одержанням 26.0 (807 мг, вихід 94%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 272,0 $(M+H)^+$.

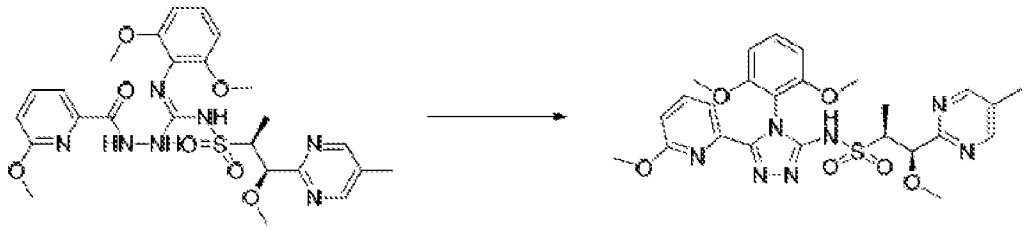
[0466] Приклад A

[0467] Приклад 27.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду.



1.0 14.0 27.01

[0468] (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)-2-(6-метоксипіколіноїл)гідразинкарбоксимідамід, приклад 27.01. В колбу, що містить 14.0 (617 мг, 2,51 ммоль) і 1.0 (522 мг, 2,67 ммоль) в ACN (7,5 мл), додавали карбонат цезію (1,07 г, 3,27 ммоль) за один раз. Суміш перемішували при 23 °C і відслідковували шляхом РХ-МС. Через 19 годин охолоджували суміш на бані лід-вода. Через 15 хвилин обережно частинами додавали гідразид 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (454 мг, 2,71 ммоль) і потім нітрат срібла (859 мг, 5,06 ммоль). Суміш залишали нагріватися до 23 °C і відслідковували шляхом ТШХ і РХ-МС. Ще через 5 хвилин концентрували суміш при зниженому тиску. Чорний залишок розводили ДХМ, потім поміщали в колонку із силікагелем (0-70% 3:1 EtOAc: EtOH в гептанах). Об'єднували фракції, що містять цільовий продукт, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням світло-помаранчевої плівки, яка тужавіла з утворенням (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)-2-(6-метоксипіколіноїл)гідразинкарбоксимідаміду 27.01 (1,35 г, 2,36 ммоль, вихід 94%) у вигляді білої клейкої піни, яку використовували без додаткового очищення. МС (позит.) m/e: 574,2 $(M+H)^+$.

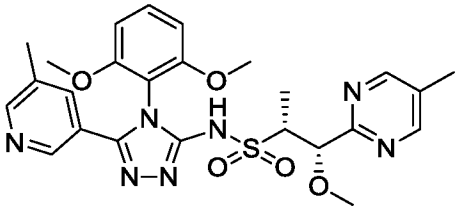


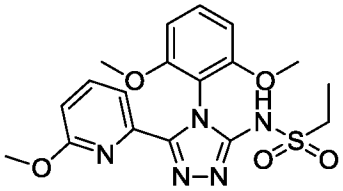
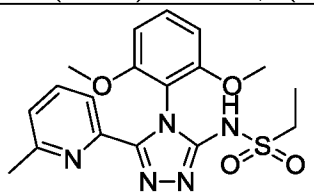
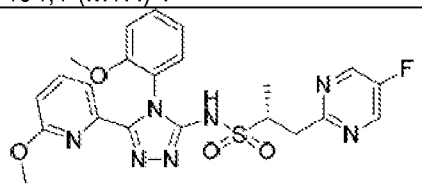
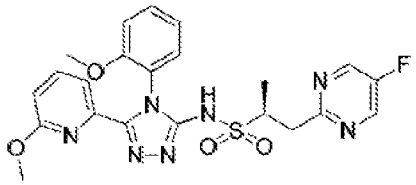
27.01 27.0

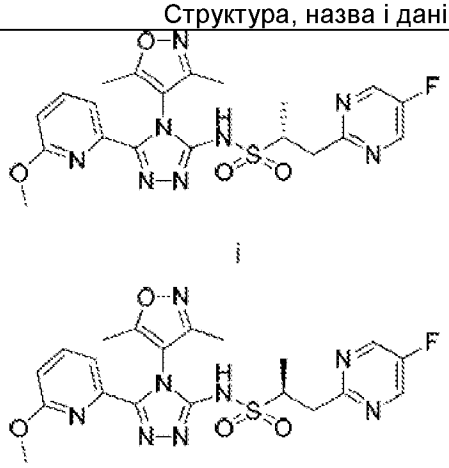
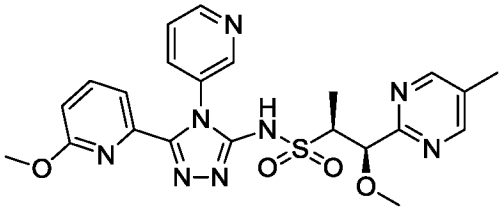
[0469] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 27.0. В колбу, що містить (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)-2-(6-метоксипіколіноїл)-гідразинкарбоксимідамід 27.01 (1,35 г, 2,36 ммоль) в 1,4-діоксані (6,6 мл), обережно по краплях додавали метансульфокислоту (0,55 мл, 8,48 ммоль). Після завершення додавання метансульфокислоти гріли суміш на попередньо нагрітій плитці-мішалці при 90 °C. Через 5 годин охолоджували реакційну суміш до КТ і потім розводили водою. pH обережно доводили до pH~7, додаючи по краплях насичений водний розчин бікарбонату натрію. Відфільтровували тверду речовину, промивали один раз водою і потім суспендували в IPA. Через 5 хвилин фільтрували суспензію з одержанням (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду 27.0 (800 мг, 1,44 ммоль, вихід 61,0%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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 (позит.) m/z: 556,2 $(M+H)^+$.

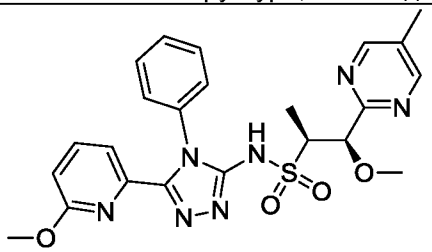
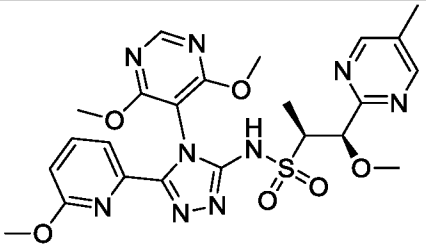
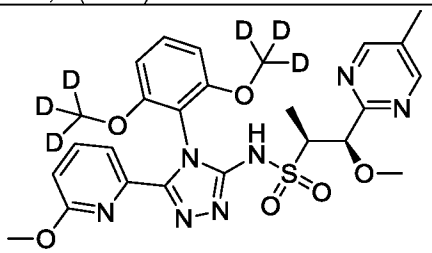
[0470] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, як зазначено в описі.

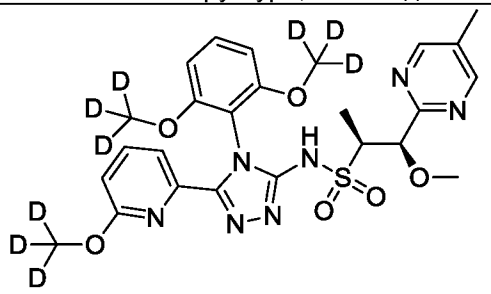
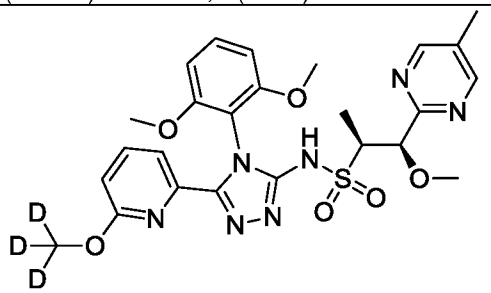
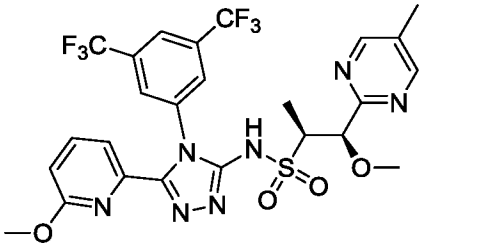
Таблиця 10

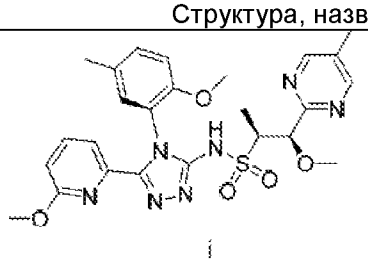
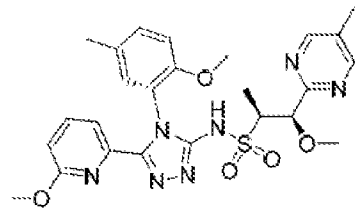
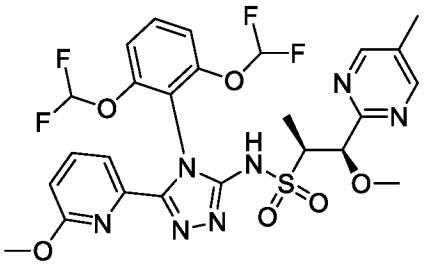
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
28.0	(1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід, (одержаний з неосновного енантіомера сполуки згідно з прикладом 14.0), сполука згідно з прикладом 1.0, 5-метилнікотиногідразид (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co.)	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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 (позит.) m/e: 540,2 $(M+H)^+$.

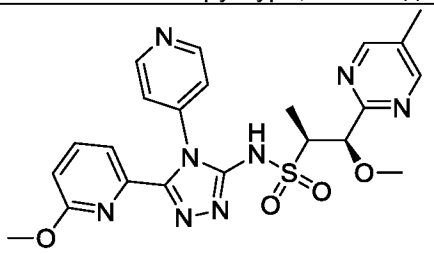
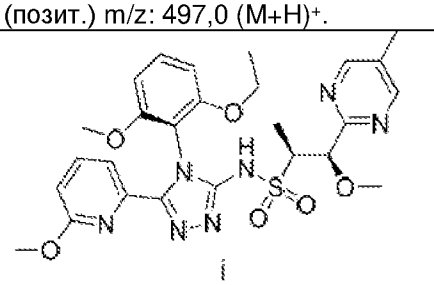
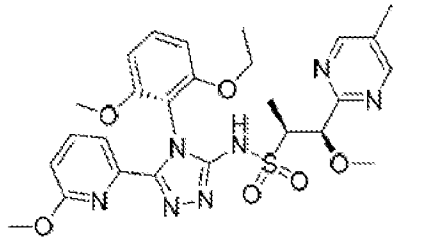
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
29.0	гідразид 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти, сполуку згідно з прикладом 1.0, етансульфонамід	 N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 7,80 (dd, J=8,2, 7,5 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 (позит.) m/e: 420,1 $(M+H)^+$.
30.0	6-метилпіколіногідразид (приклад 3.10) і сполука згідно з прикладом 1.0 і етансульфонамід	 N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл) етансульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 404,1 $(M+H)^+$.
31.0	Сполука згідно з прикладом 1.2 і сполука згідно з прикладом 9.0 і гідразид 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти	 і  (2R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (2S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.

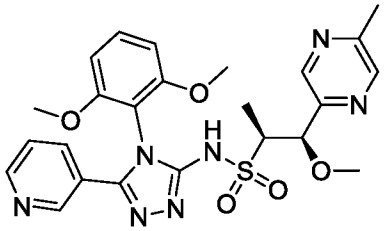
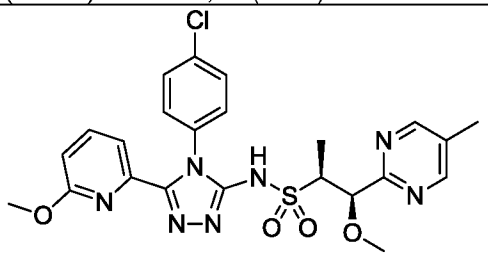
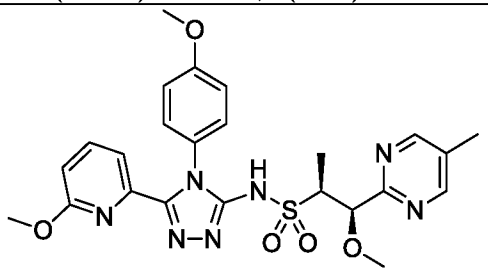
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
32.0	3,5-диметил-4-ізоксазоліл-ізотіоціанат і сполука згідно з прикладом 9.0 і гідразид 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти	 і (2R)-N-(4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (2S)-N-(4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 489,1 $(M+H)^+$.
33.0	3-піридил-ізотіоціанат і сполука згідно з прикладом 14.0 і гідразид 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти	 (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 497,3 $(M+H)^+$.

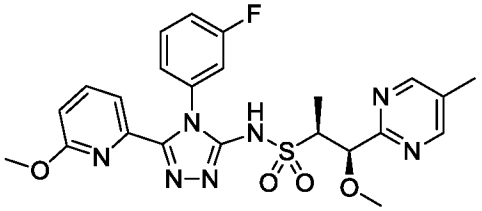
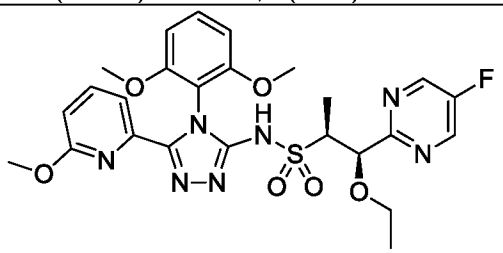
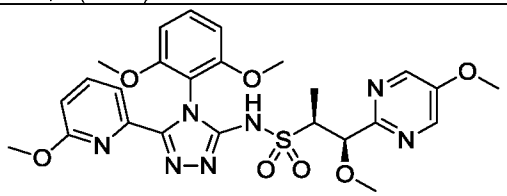
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
34.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), ізотіоціанатобензол (Aldrich)	 (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 496,1 $(M+H)^+$.
35.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1)	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 558,2 $(M+H)^+$.
36.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 2-ізотіоціанато-1,3-ди([$^2H_3$]метокси)бензол (приклад 1.4)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-біс([$^2H_3$])метилокси)-феніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,62 (s, 2H), 7,51-7,71 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 1H), 6,70 (dd, J=6,9, 2,2 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=8,4, 1,1 Гц, 2H), 4,98 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,76 (dd, J=6,9, 4,8 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, J=6,9 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 562,3 $(M+H)^+$.

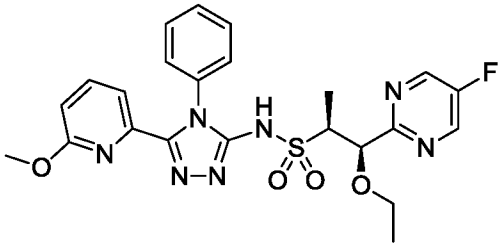
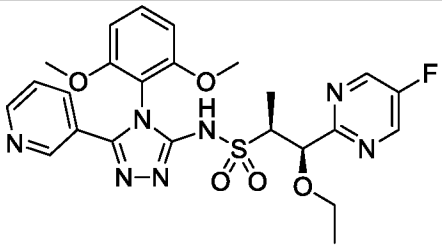
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
37.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-([$^2H_3$]метокси)піколіно-гідразид (приклад 3.40), 2-ізотіоціанато-1,3-ди([$^2H_3$]метокси)бензол (приклад 1.4)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-біс([$^2H_3$])метилокси)-феніл)-5-(6-([$^2H_3$]метокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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, J=7,4 Гц, 1H), 6,58 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,96 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,64-3,83 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 565,3 $(M+H)^+$.
38.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-([$^2H_3$]метокси)піколіно-гідразид (приклад 3.40), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-([$^2H_3$]метокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 559,2 $(M+H)^+$.
39.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 1-ізотіоціанато-3,5-біс(трифторметил)бензол (Aldrich)	 (1R,2S)-N-(4-(3,5-біс(трифторметил)-феніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 632,0 $(M+H)^+$.

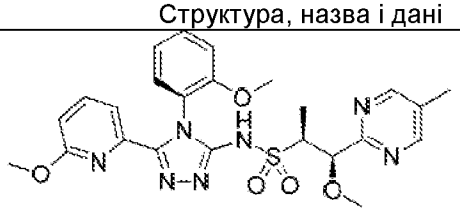
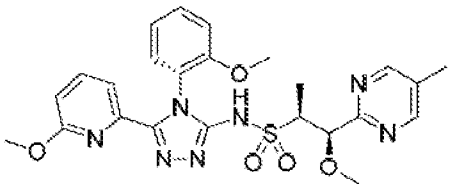
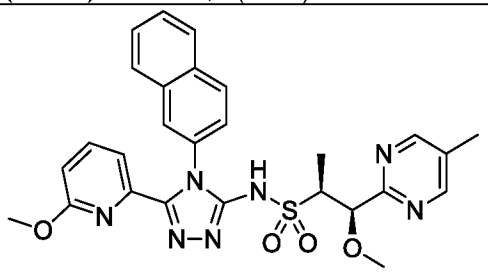
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
40.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 2-ізотіоціанато-1-метокси-4-метилбензол (Aldrich)	 і  (1R,2S,P)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-5-метилфеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S,M)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-5-метилфеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) (співвідношення 3:2 P- і M-атропізомерів) δ = 8,72 (s, 1,2H), 8,70 (s, 0,8H), 7,53-7,67 (m, 2H), 7,31 (d, J=1,9 Гц, 0,6H), 7,12-7,20 (m, 1,3H), 6,81 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H), 5,10 (d, J=3,7 Гц, 0,6H), 5,00 (d, J=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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 540,2 $(M+H)^+$.
41.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 1,3-біс(дифторметокси)-2-ізотіоціанатобензол (приклад 1.5)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)-феніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,69 (s, 2H), 7,62-7,74 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,20 (t, J=8,5 Гц, 2H), 6,31-6,80 (m, 3H), 4,95 (d, J=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, J=6,8 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 628,1 $(M+H)^+$.

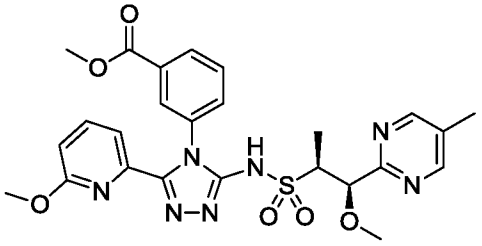
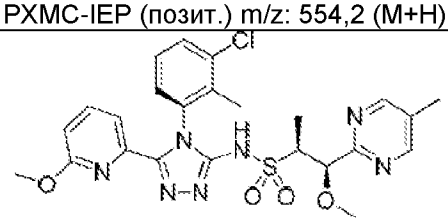
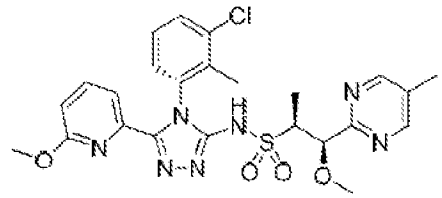
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
42.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 4-ізотіоціанатопіридин (приклад 1.6)	 (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 497,0 $(M+H)^+$.
43.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 1-етокси-2-ізотіоціанато-3-метоксибензол (приклад 1.7)	 і  (1R,2S,P)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$)) (співвідношення 1:1 P- і M-атропізомерів) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 570,2 $(M+H)^+$.

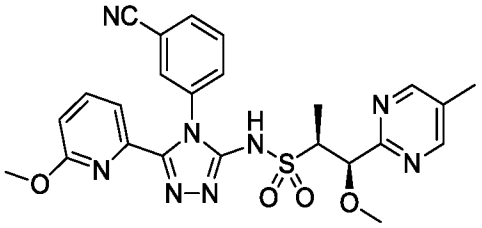
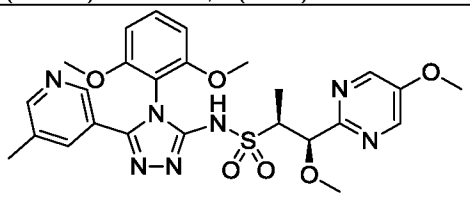
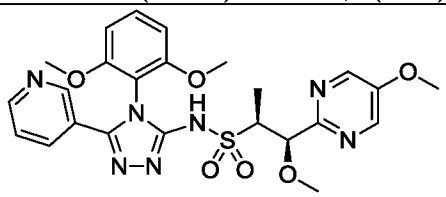
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
44.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 14.1), нікотиногідразид (Aldrich), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,21 (шир.s, 1H), 8,64 (шир.s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 6,62 (dd, J=8,4, 4,3 Гц, 2H), 5,05 (d, J=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, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 526,12 $(M+H)^+$.
45.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0) 4-хлорфенілізотіоціанат (Fluka), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(4-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 5,10 (d, J=3,4 Гц, 1H), 3,68 (dd, J=7,1, 3,3 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,36 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.
46.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 4-метоксифеніл-ізотіоціанат (Sigma-Aldrich), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,65 (s, 2H), 7,65 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 6,88-6,98 (m, 2H), 6,74 (dd, J=8,2, 0,7 Гц, 1H), 5,10 (d, J=3,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (dd, J=7,0, 3,8 Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,38 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 526,1 $(M+H)^+$.

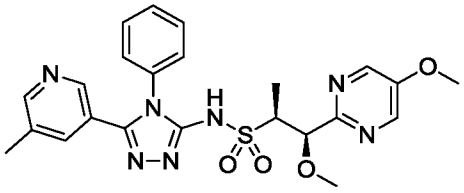
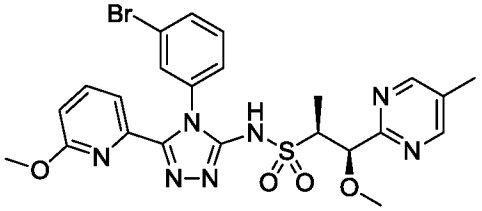
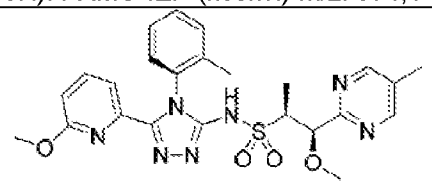
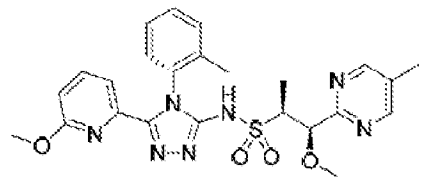
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
47.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-фтор-3-ізотіоціанатобензол (Sigma-Aldrich), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{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, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 5,10 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,69 (dd, J=7,1, 3,7 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,34 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
48.0	(1R,2S)-1-етокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід, (приклад 14.5), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{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, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,5, 3,2 Гц, 2H), 5,02 (d, J=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, J=7,0 Гц, 3H), 1,16 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 574,2 $(M+H)^+$.
49.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 14.8), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 6-метоксипіколіно-гідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 572,2 $(M+H)^+$.

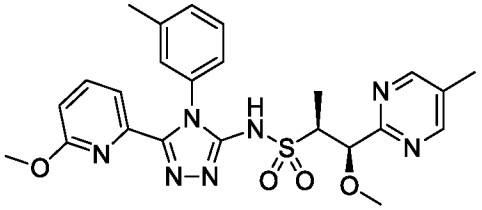
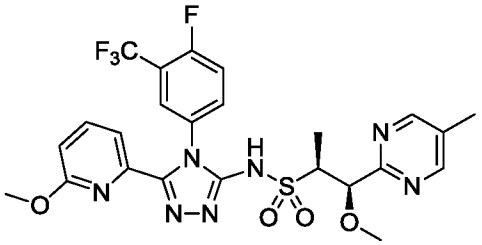
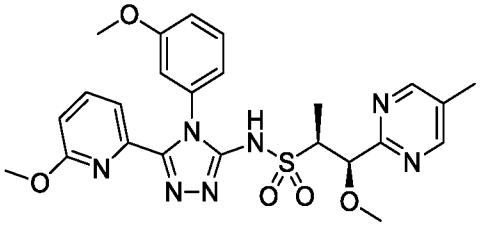
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
50.0	(1R,2S)-1-етокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.5), феніл-ізотіоціанат (Sigma-Aldrich), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
51.0	(1R,2S)-1-етокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.5), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нікотиногідразид (Alfa Aesar)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

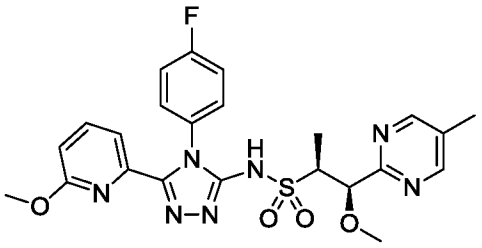
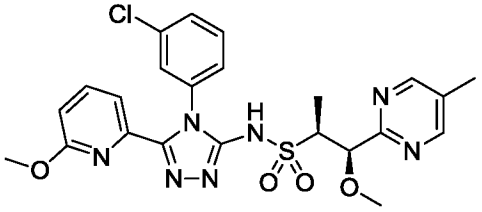
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
52.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-ізотіоціанато-2-метоксибензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 і  (1R,2S, P)-1-метокси-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S, M)-1-метокси-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 526,1 $(M+H)^+$.
53.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 2-ізотіоціанатонафталін (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-нафталінил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 546,2 $(M+H)^+$.

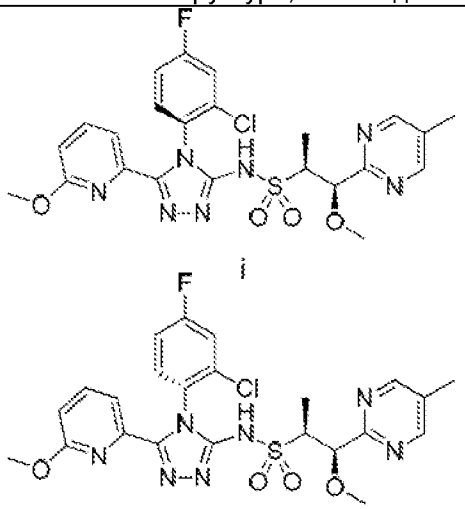
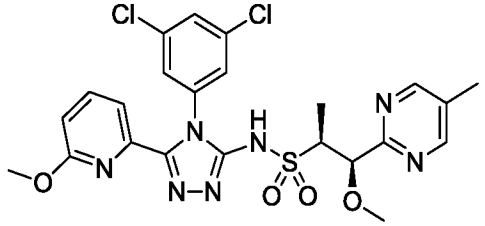
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
54.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), метил-3-ізотіоціанатобензоат (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 метил-3-(3-((((1S,2R)-2-метокси-1-метил-2-(5-метил-2-піримідиніл)етил)-сульфоніл)аміно)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)бензоат ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,2 $(M+H)^+$.
55.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-хлор-3-ізотіоціанато-2-метилбензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 і  (1R,2S,P)-N-(4-(3-хлор-2-метилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(3-хлор-2-метилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,49 (d, J=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, J=3,5 Гц, 0,5H), 5,06 (d, J=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, J=6,9 Гц, 1,5H), 1,30 (d, J=7,0 Гц, 1,5H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

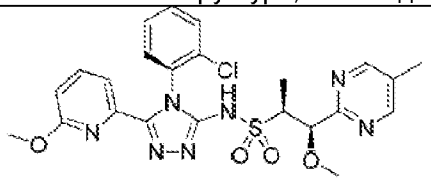
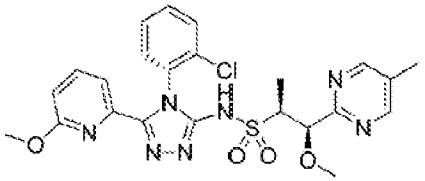
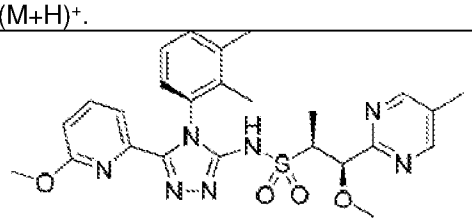
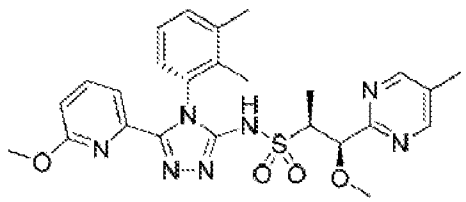
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
56.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 3-ізотіоціанато-бензонітрил (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3-ціанофеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,77 (s, 2H), 7,59-7,79 (m, 6H), 6,79 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 5,12 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,68 (dd, J=7,1, 3,6 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,31 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 521,2 $(M+H)^+$.
57.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.8), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 5-метилнікотино-гідразид (JPM^2 Pharmaceuticals)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,51 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,39 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (s, J=3,0 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,64 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,96 (d, J=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, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 556,3 $(M+H)^+$.
58.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.8), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нікотиногідразид (Alfa Aesar)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 542,2 $(M+H)^+$.

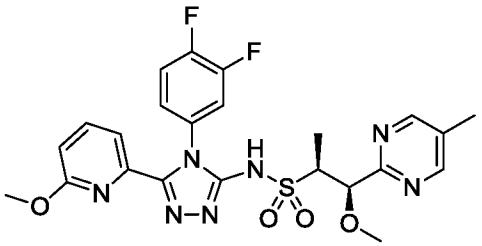
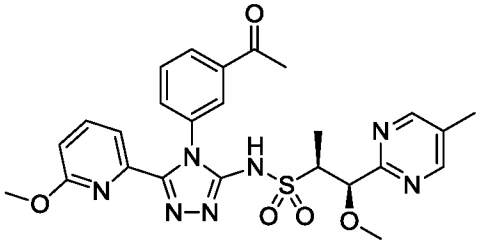
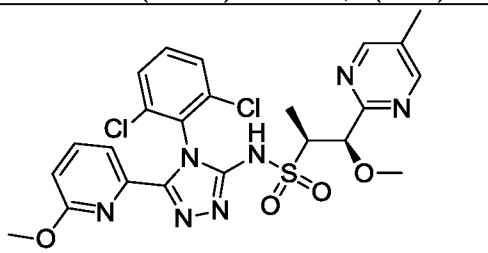
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
59.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.8), феніл-ізотіоціанат (Sigma-Aldrich), 5-метилнікотиногідразид (JPM[2] Pharmaceuticals)	 (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-N-(5-(5-метил-3-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 496,1 $(M+H)^+$.
60.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-бром-3-ізотіоціанатобензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3-бромфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 574,1 $(M+H)^+$.
61.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-ізотіоціанато-2-метилбензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 і  (1R,2S,P)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-метилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-метилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 510,2 $(M+H)^+$.

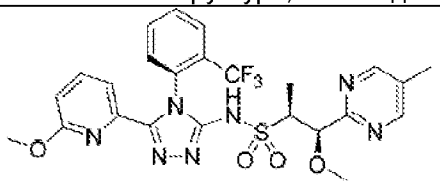
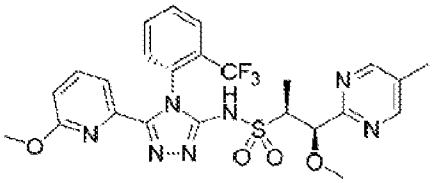
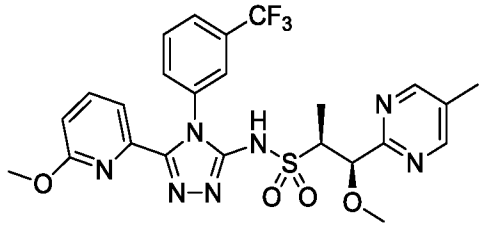
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
62.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-ізотіоціанато-3-метилбензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(3-метилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 510,2 $(M+H)^+$.
63.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-фтор-4-ізотіоціанато-2-(трифторметил)бензол (FSSI) 6-метоксипіколіно-гідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(4-фтор-3-(трифторметил)-феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 582,2 $(M+H)^+$.
64.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-ізотіоціанато-3-метоксибензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-1-метокси-N-(4-(3-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 526,1 $(M+H)^+$.

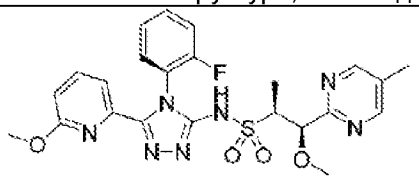
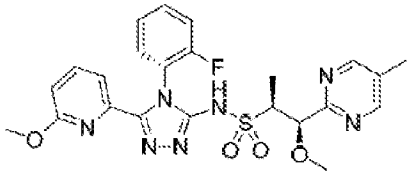
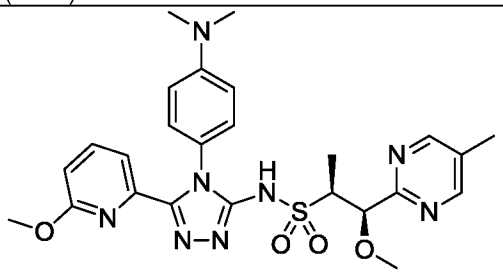
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
65.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-фтор-4-ізотіоціанатобензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(4-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
66.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-хлор-3-ізотіоціанатобензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

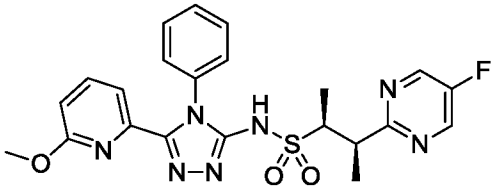
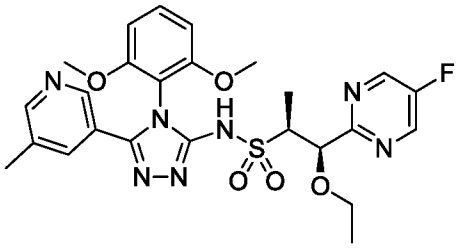
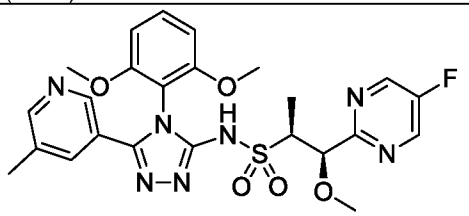
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
67.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 2-хлор-4-фтор-1-ізотіоціанатобензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S,P)-N-(4-(2-хлор-4-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2-хлор-4-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 548,2 $(M+H)^+$.
68.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1,3-дихлор-5-ізотіоціанатобензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3,5-дихлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 564,0 $(M+H)^+$.

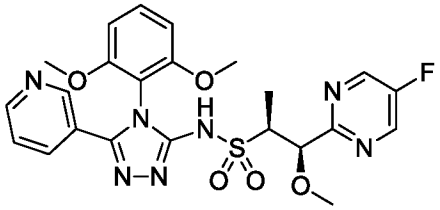
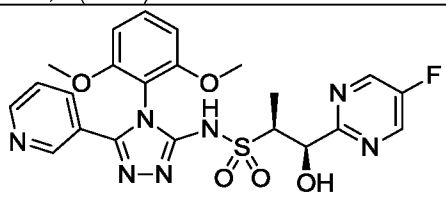
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
69.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-хлор-2-ізотіоціанатобензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 і  (1R,2S,P)-N-(4-(2-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{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, J=3,5 Гц, 0,5H), 5,02 (d, J=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, J=7,0 Гц, 1,5H), 1,32 (d, J=7,2 Гц, 1,5H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.
70.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-ізотіоціанато-2,3-диметилбензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 і  (1R,2S,P)-N-(4-(2,3-диметилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2,3-диметилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{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, J=7,7 Гц, 0,5H), 6,74 (t, J=2,0 Гц, 0,5H), 6,71 (t, J=2,0 Гц, 0,5H), 5,12 (d, J=3,5 Гц, 0,5H), 5,08 (d, J=4,1 Гц, 0,5H), 3,68 (ddd, J=18,9, 7,0, 3,9 Гц, 1H), 3,29 (s, 1,5H), 3,22 (s, 1,5H), 3,13 (d, J=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, J=7,0 Гц, 1,5H), 1,26 (d, J=7,0 Гц, 1,5H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 524,2 $(M+H)^+$.

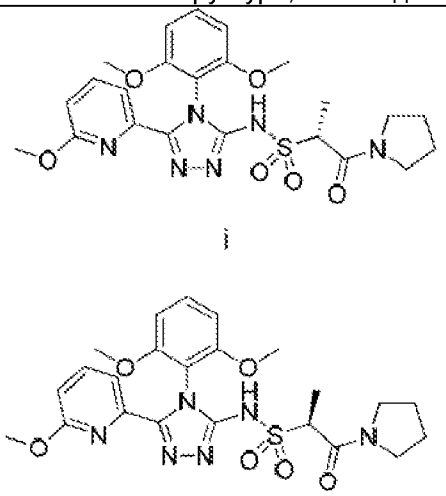
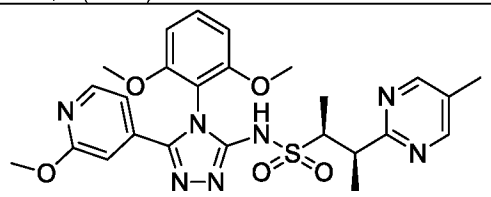
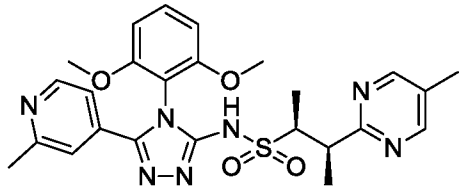
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
71.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1,2-дифтор-4-ізотіоціанатобензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3,4-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 532,1 $(M+H)^+$.
72.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-(3-ізотіоціанатофеніл)-етанон (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(3-ацетилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 538,1 $(M+H)^+$.
73.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1,3-дихлор-2-ізотіоціанатобензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{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, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,01 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,75 (dd, J=7,0, 4,5 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 564,0 $(M+H)^+$.

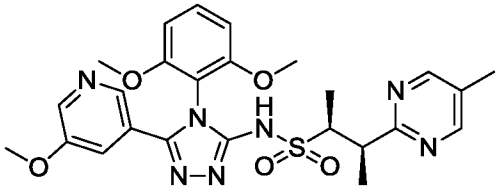
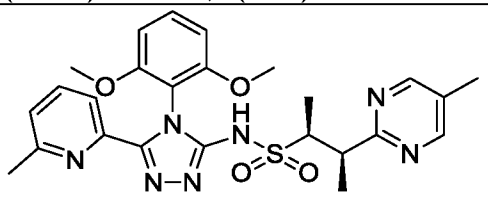
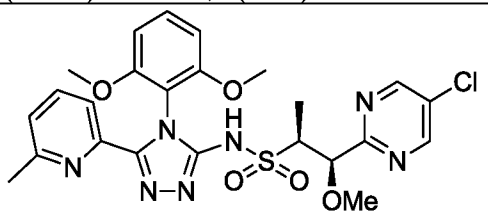
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
74.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-ізотіоціанато-2-(трифторметил)бензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 і  (1R,2S,P)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-(трифторметил)феніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-(трифторметил)феніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,52-7,80 (m, 6H), 6,69-6,74 (m, 1H), 5,09 (d, J=3,5 Гц, 0,5H), 4,94 (d, J=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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 564,2 $(M+H)^+$.
75.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-ізотіоціанато-3-(трифторметил)бензол (FSSI) 6-метоксипіколіно-гідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(3-(трифторметил)феніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 564,2 $(M+H)^+$.

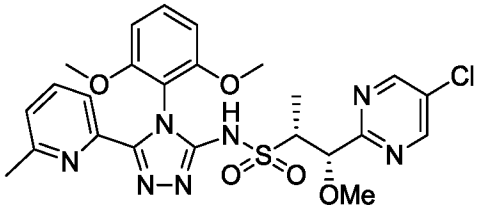
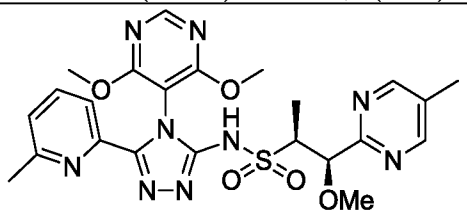
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
76.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-фтор-2-ізотіоціанатобензол (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 і  (1R,2S,P)-N-(4-(2-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2-фторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
77.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 4-ізотіоціанато-N,N-диметиланілін (FSSI), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (1R,2S)-N-(4-(4-(диметиламіно)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 539,2 $(M+H)^+$.

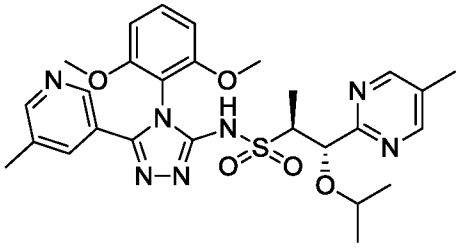
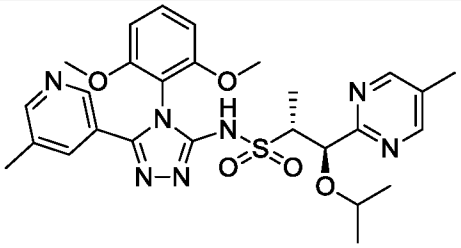
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
78.0	(2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 10.1), феніл-ізотіоціанат, (Sigma-Aldrich), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc)	 (2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід ^{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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 484,1 $(M+H)^+$.
79.0	(1R,2S)-1-етокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, (приклад 14.5), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 5-метилнікотиногідразид (JPM^2 Pharmaceuticals)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 558,2 $(M+H)^+$.
80.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 14.2), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 5-метилнікотиногідразид (JPM^2 Pharmaceuticals)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,10 (шир.s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,46 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,35 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,00 (d, J=5,0 Гц, 1H), 3,71-3,80 (m, 7H), 3,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

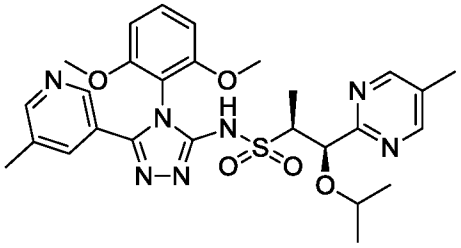
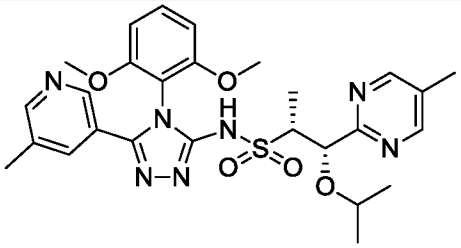
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
81.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.2), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нікотиногідразид (Alfa Aesar)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,11 (шир.s, 1H), 8,61-8,66 (m, 4H), 7,80 (dt, J=5,2 Гц, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,31 (dd, J=7,7, 5,3 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,00 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,71-3,79 (m, 7H), 3,35 (s, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.
82.0	(1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.6), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нікотиногідразид (Alfa Aesar)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід 3149269. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,11 (шир.s, 1H), 8,57-8,70 (m, 4H), 7,76 (dt, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,25-7,31 (m, 4H), 6,66 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,62 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,97 (d, J=3,1 Гц, 1H), 3,84 (dd, J=7,0, 1,6 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,25 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 516,2 $(M+H)^+$.

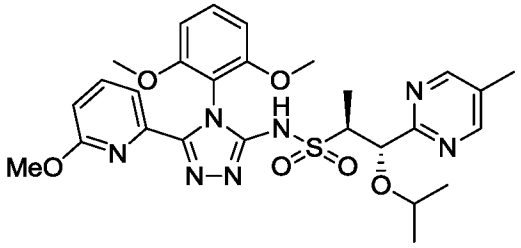
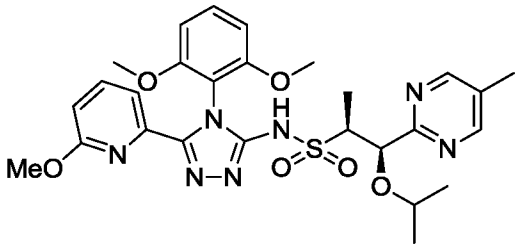
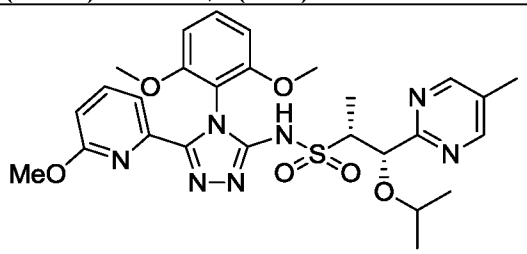
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
83.0	(R)-1-оксо-1-(піролідин-1-іл)пропан-2-сульфонамід і (S)-1-оксо-1-(піролідин-1-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 15.0), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 6-метоксипіколіно-гідразид (Adesis, Inc)	 (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-оксо-1-(1-піролідиніл)-2-пропансульфонамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-оксо-1-(1-піролідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 517,2 $(M+H)^+$.
84.0	(2R,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 2-метил-ізонікотиногідразид (Combi-Blocks Inc.), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метоксипіридин-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.
85.0	(2R,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 2-метил-ізонікотиногідразид (приклад 3.2), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метилпіридин-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 524,2 $(M+H)^+$.

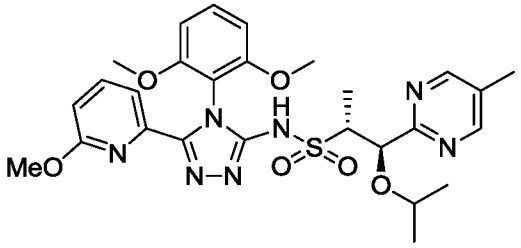
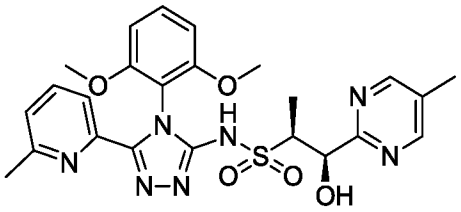
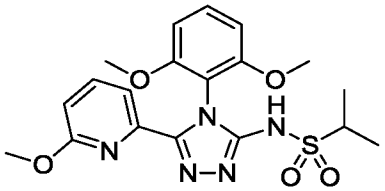
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
86.0	(2R,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 5-метоксинікотиногідразид (приклад 3.43), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метоксипіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.
87.0	(2R,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 6-метилпіколіногідразид (приклад 3.10), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 524,0 $(M+H)^+$.
88.0	(1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, (приклад 14.3), (6-метилпіколіногідразид (приклад 3.4), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 560,0 $(M+H)^+$.

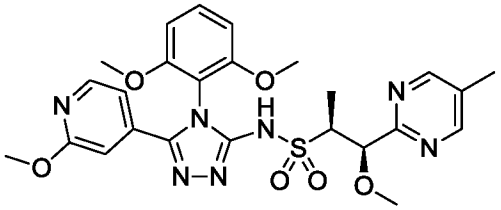
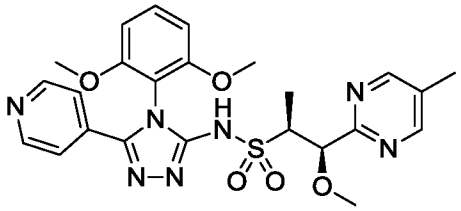
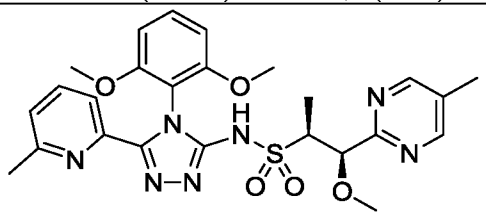
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
89.0	(1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід (приклад 14.3), 6-метилпіколіногідразид (приклад 3.4), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 560,0 $(M+H)^+$.
90.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метилпіколіногідразид (приклад 3.10), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1)	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 542,1 $(M+H)^+$.

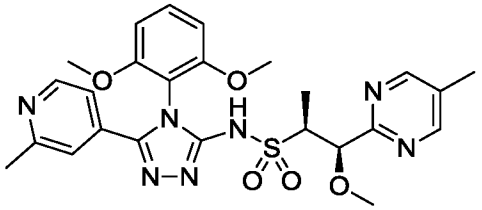
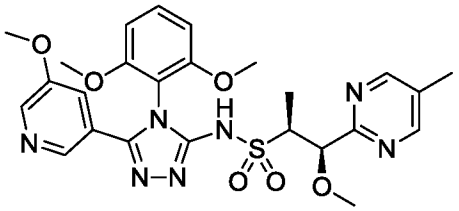
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
91.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.0). Рацемічну суміш очищували за допомогою способу препаративної НФХ №1 (спосіб очищення №1): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250 x 21 мм, 5 мкм) рухома фаза: 80:20 (A:B) A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40C, 220 нм, тиск на вході 179 - 186 бар (17,9-18,6 МПа), потім за допомогою способу препаративної НФХ №2 (спосіб очищення №2): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250 x 21 мм, 5 мкм) рухома фаза: 82:18 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40C, 220 нм, тиск на вході 179 бар (17,9 МПа), одержували пік 1.	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.
92.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2). Рацемічну суміш очищували за допомогою способу препаративної НФХ №1 (спосіб очищення №1): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250 x 21 мм, 5 мкм) рухома фаза: 80:20 (A:B) A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40C, 220 нм, тиск на вході 179 - 186 бар (17,9-18,6 МПа), потім за допомогою способу препаративної НФХ №2 (спосіб очищення №2): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250 x 21 мм, 5 мкм) рухома фаза: 82:18 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40C, 220 нм, тиск на вході 179 бар (17,9 МПа), одержували пік 2.	 (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.

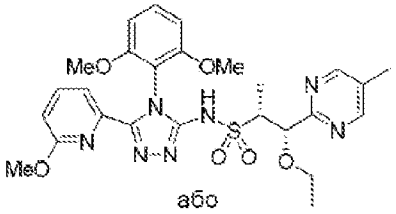
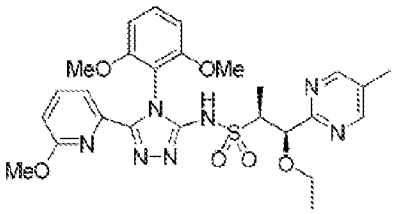
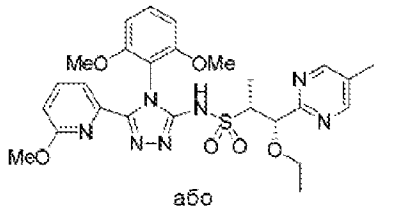
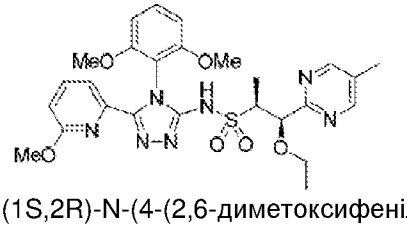
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
93.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2). Рацемічну суміш очищували за допомогою способу препаративної НФХ №1 (спосіб очищення №1): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250 x 21 мм, 5 мкм) рухома фаза: 80:20 (A:B) A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40C, 220 нм, тиск на вході 179 - 186 бар (17,9-18,6 МПа), потім за допомогою способу препаративної НФХ №2 (спосіб очищення №2): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250 x 21 мм, 5 мкм) рухома фаза: 82:18 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40C, 220 нм, тиск на вході 179 бар (17,9 МПа), одержували пік 4.	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.
94.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2). Рацемічну суміш очищували за допомогою способу препаративної НФХ №1 (спосіб очищення №1): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250 x 21 мм, 5 мкм) рухома фаза: 80:20 (A:B) A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40C, 220 нм, тиск на вході 179 - 186 бар (17,9-18,6 МПа), потім за допомогою способу препаративної НФХ №2 (спосіб очищення №2): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250 x 21 мм, 5 мкм) рухома фаза: 82:18 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40C, 220 нм, тиск на вході 179 бар (17,9 МПа), одержували пік 3.	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.

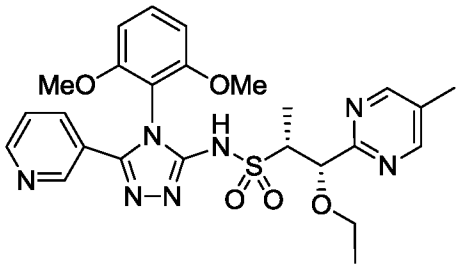
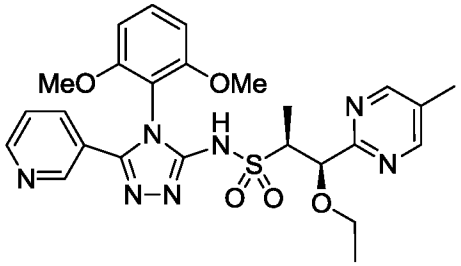
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
95.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.2). Рацемічну суміш очищували шляхом препаративної НФХ, Chiralpak AD-H (250x20), 15% EtOH, 70 мл/хв, 296 нм, 156 бар (15,6 МПа). 100 мг розчиняли в 4 мл MeOH/2 мл ДХМ, одержували пік 1.	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.
96.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.2). Рацемічну суміш очищували шляхом препаративної НФХ, Chiralpak AD-H (250x20), 15% EtOH, 70 мл/хв, 296 нм, 156 бар (15,6 МПа). 100 мг розчиняли в 4 мл MeOH/2 мл ДХМ, одержували пік 4.	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.
97.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.2). Рацемічну суміш очищували шляхом препаративної НФХ, Chiralpak AD-H (250x20), 15% EtOH, 70 мл/хв, 296 нм, 156 бар (15,6 МПа). 100 мг розчиняли в 4 мл MeOH/2 мл ДХМ, одержували пік 2.	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.

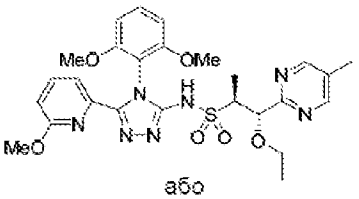
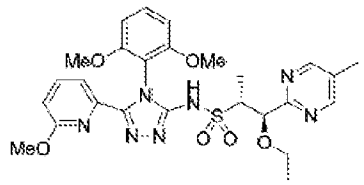
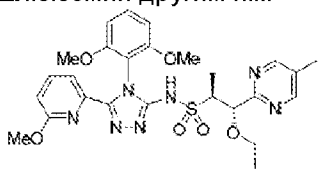
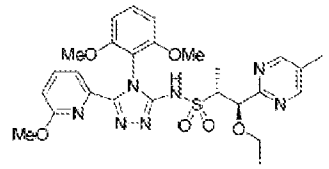
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
98.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.2). Рацемічну суміш очищували шляхом препаративної НФХ, Chiralpak AD-H (250x20), 15% EtOH, 70 мл/хв, 296 нм, 156 бар (15,6 МПа). 100 мг розчиняли в 4 мл MeOH/2 мл ДХМ, одержували пік 3.	 (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.
99.0	(1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 18.0), 6-метилпіколіногідразид (приклад 3.4), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 526,0 $(M+H)^+$.
100.0	пропан-2-сульфонамід (Ark Pharm), 6-метоксипіколіногідразид (Adesis, Inc.), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 433,9 $(M+H)^+$.

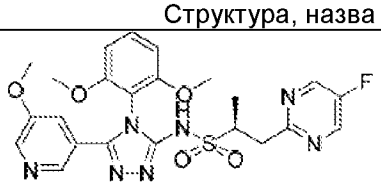
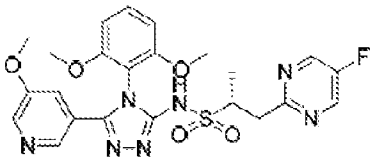
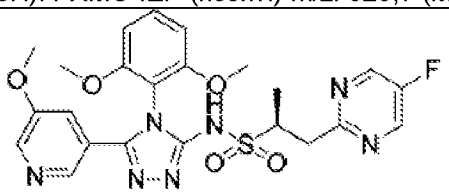
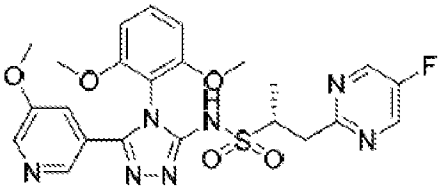
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
101.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 2-метокси-ізонікотиногідразид, (Combi-Blocks, Inc.), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метоксипіридин-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 555,9 $(M+H)^+$.
102.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), ізонікотиногідразид (Frotier Scientific), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 526,1 $(M+H)^+$.
103.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метилпіколіногідразид (проміжну сполуку 3.10), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 540,1 $(M+H)^+$.

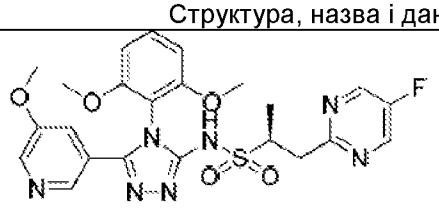
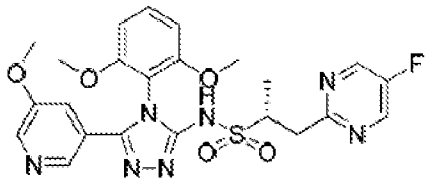
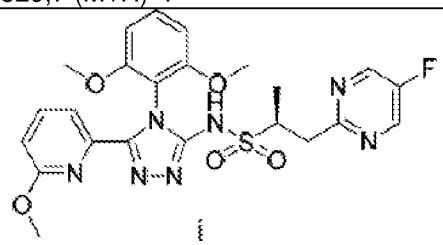
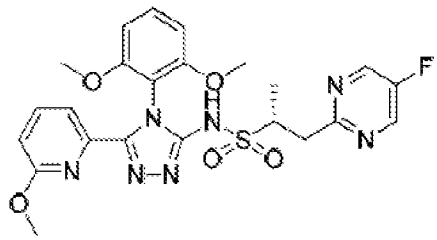
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
104.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 2-метил-ізонікотиногідразид (проміжну сполуку 3.2), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метилпіридин-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{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 спостерігали. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 539,9.
105.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 5-метокси-нікотиногідразид (проміжну сполуку 3.43), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метилпіридин-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 555,9 $(M+H)^+$.

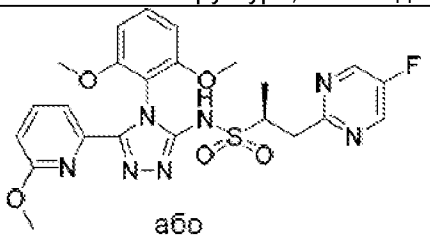
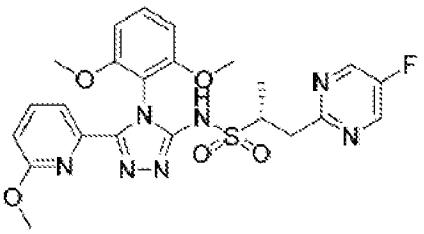
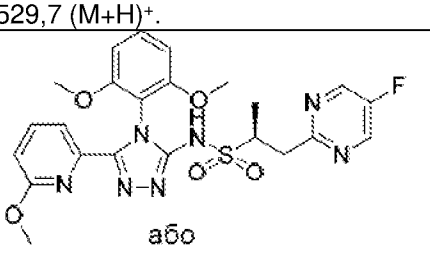
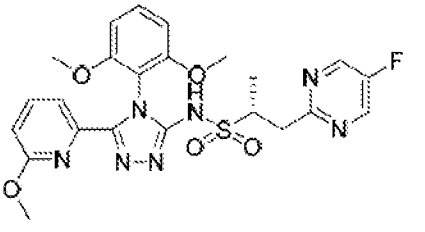
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
106.0	(1S,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 15.0), 6-метокси-піколіногідразид, 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0). Рацемічну суміш очищували шляхом препаративної НФХ на колонці Chiralpak AS-H (250x21 мм, 5 мкм), 20% MeOH, 70 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 186 бар (18,6 МПа).	Елююємий першим пік:  або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 569,9 $(M+H)^+$.
107.0		Елююємий другим пік:  або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.

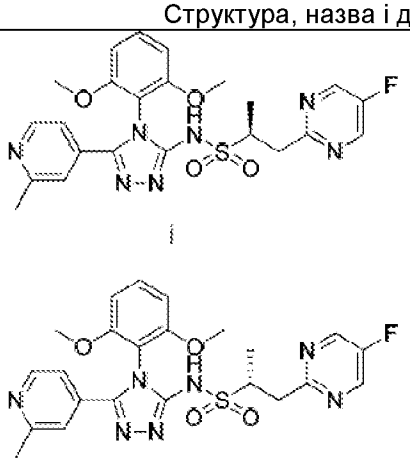
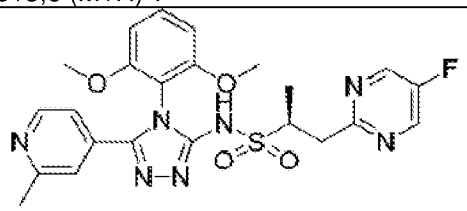
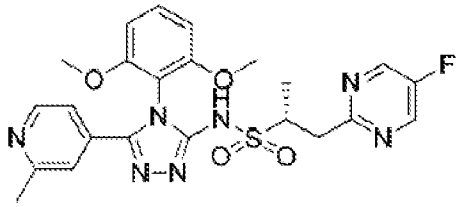
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
108.0	(1S,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 15.0), гідразид нікотинової кислоти (Sigma-Aldrich), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0). Рацемічну суміш очищували шляхом препаративної НФХ на колонці Chiralpak AS-H (250x21 мм, 5 мкм), 15% MeOH, 60 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 206-213 бар (20,6-21,3 МПа).	Елююємий першим пік:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.
109.0		Елююємий другим пік:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.

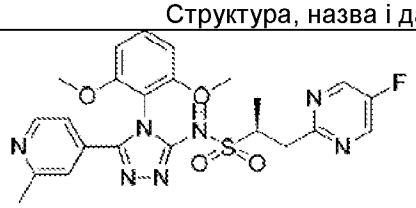
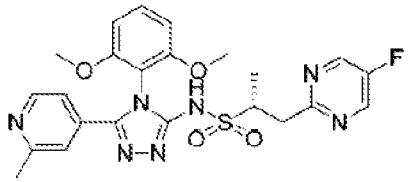
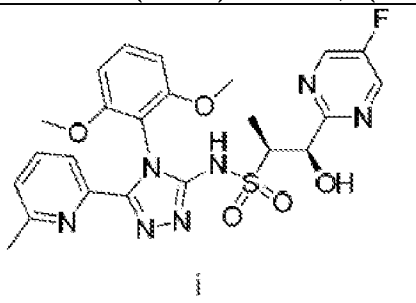
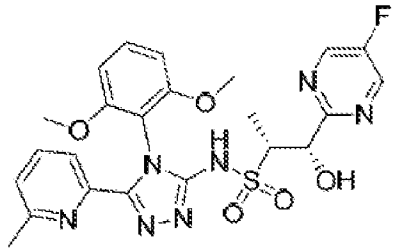
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
110.0	(1S,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 15.1), 6-метокси-піколіногідразид, 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0). Рацемічну суміш очищували шляхом препаративної НФХ на колонці Chiralpak OZ-H (250x21 мм, 5 мкм), 40% MeOH, 70 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 220-227 бар (22,0-22,7 МПа).	Елююємий першим пік:  або  (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,69 (s, 2H), 7,61 (d, J=4,3 Гц, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 6,65-6,72 (m, 1H), 6,59 (dd, J=14,2, 8,5 Гц, 2H), 4,83 (d, J=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, J=7,0 Гц, 3H), 1,11 (t, J=7,1 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.
111.0		Елююємий другим пік:  або  (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.

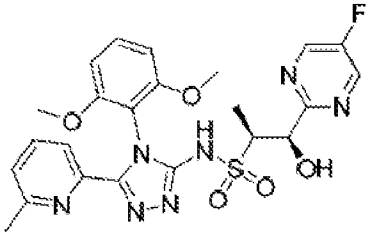
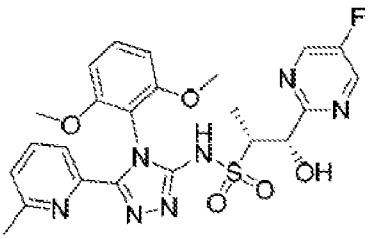
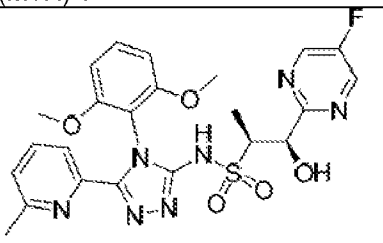
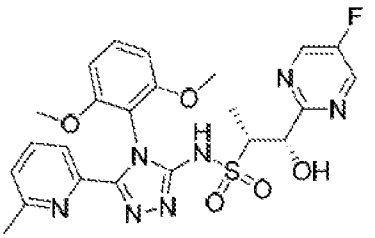
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
112.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0) і 5-метокси-нікотиногідразид (приклад 3.3), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0) і ацетат ртуті (II) (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA), який використовували замість нітрату срібла, ТФО використовували замість метансульфокислоти	 і  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
113.0	Рацемат сполуки 112.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка AD-H, 60 мл/хв 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5-1 мл, 7 мл/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

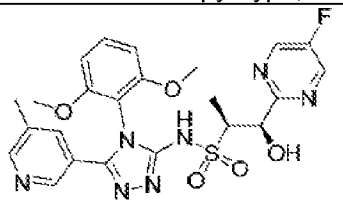
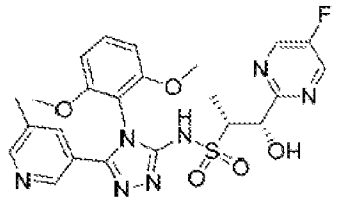
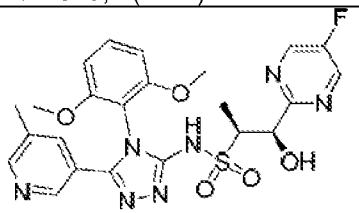
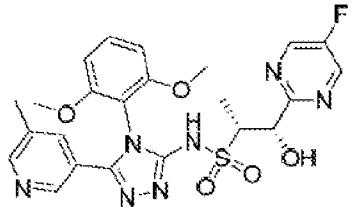
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
114.0	Рацемат сполуки 112.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка AD-H, 60 мл/хв 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5-1 мл, 7 мл/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
115.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0) і 6-метоксипіколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

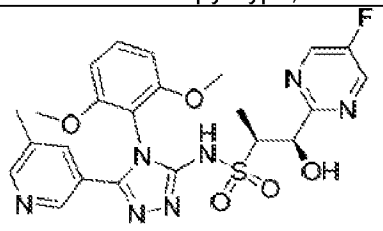
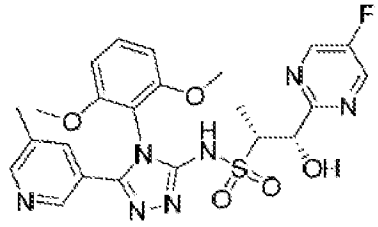
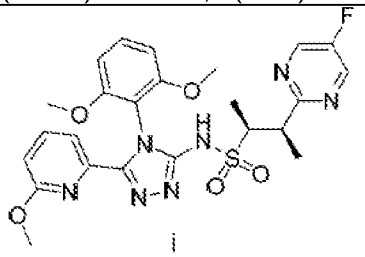
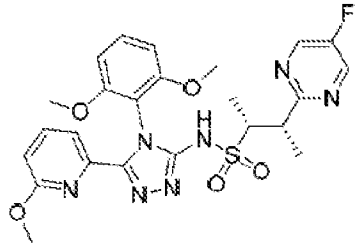
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
116.0	Рацемат сполуки 115.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 20% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 8 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
117.0	Рацемат сполуки 115.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 20% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 8 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

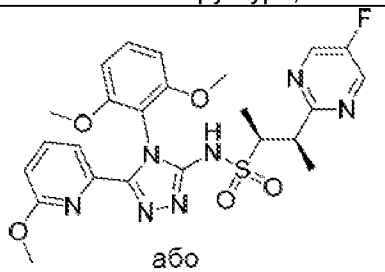
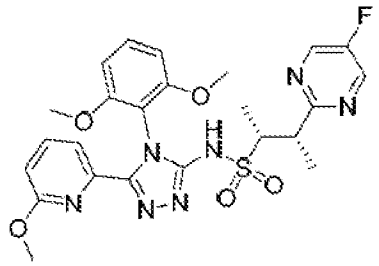
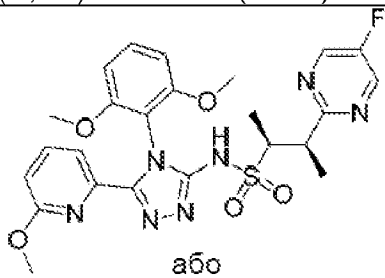
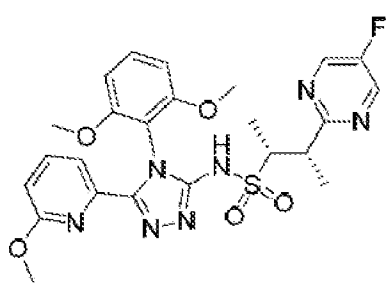
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
118.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0) і 2-метил-ізонікотиногідразид (приклад 3.44), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО застосовували замість метансульфокислоти.	 і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 513,8 $(M+H)^+$.
119.0	Рацемат сполуки 118.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка AD-H, 60 мл/хв 15% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5-1 мл, 6 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 513,8 $(M+H)^+$.

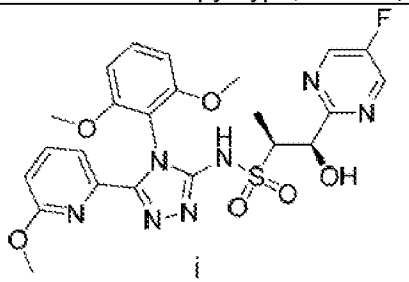
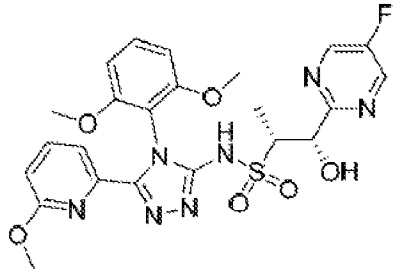
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
120.0	Рацемат сполуки 118.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка AD-H, 60 мл/хв 15% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5-1 мл, 6 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 513,8 $(M+H)^+$.
121.0	(1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 11.0), 6-метил-піколіногідразид (приклад 3.4), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

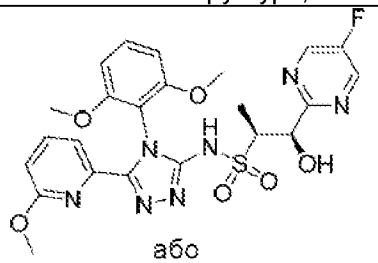
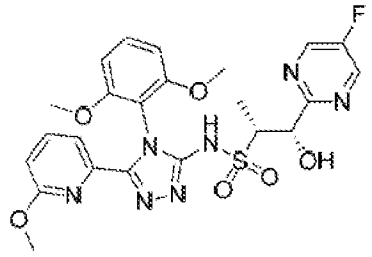
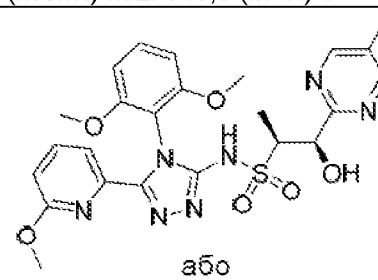
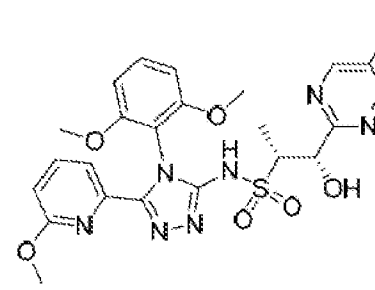
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
122.0	Рацемат сполуки 121.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IC, 60 мл/хв 40% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 6 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
123.0	Рацемат сполуки 121.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IC, 60 мл/хв 40% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 6 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

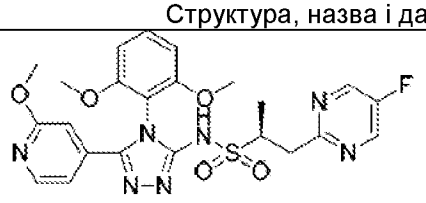
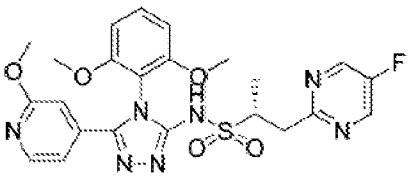
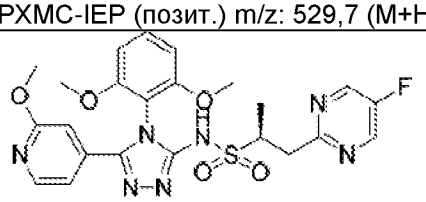
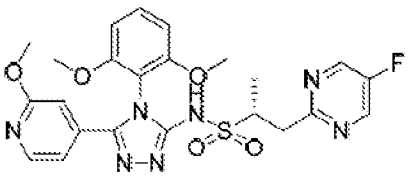
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
124.0	(1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 11.0), 5-метил-нікотиногідразид (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co. ShunYi District, Beijing, China), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
125.0	Рацемат сполуки 124.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка AD-H, 50 мл/хв 50% IPA (0,1% N-пропіламін)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,7 мл, 5 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

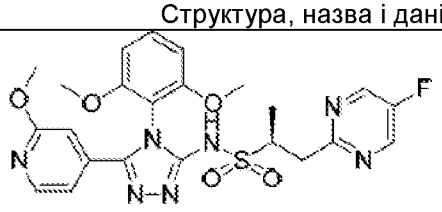
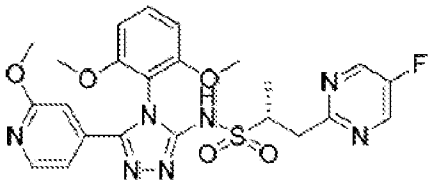
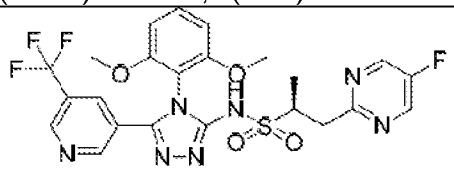
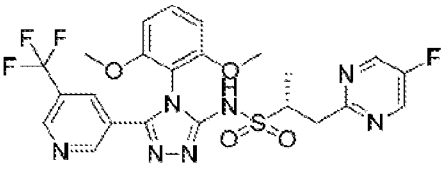
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
126.0	Рацемат сполуки 124.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка AD-H, 50 мл/хв 50% IPA (0,1% N-пропіламін)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,7 мл, 5 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
127.0	(2R,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 543,8 $(M+H)^+$.

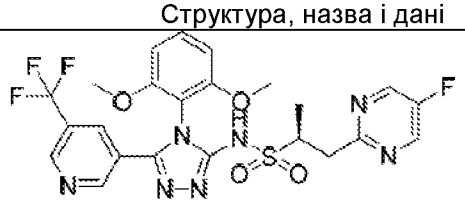
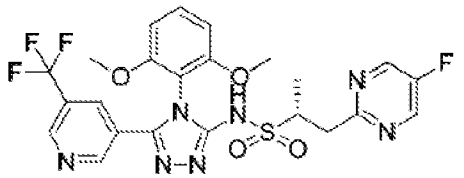
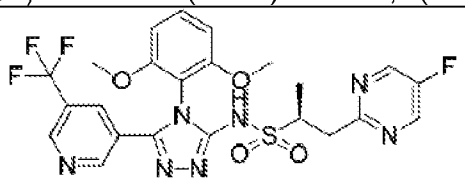
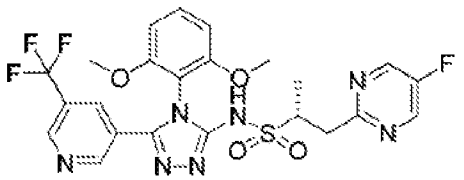
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
128.0	Рацемат сполуки 127.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x25 см колонка AS-H, 60 мл/хв 15% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,8 мл, 6 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 543,8 $(M+H)^+$.
129.0	Рацемат сполуки 127.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x25 см колонка AS-H, 60 мл/хв 15% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,8 мл, 6 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 543,8 $(M+H)^+$.

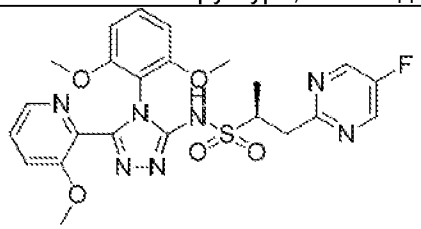
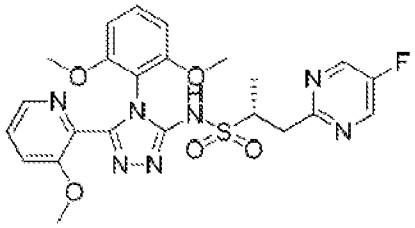
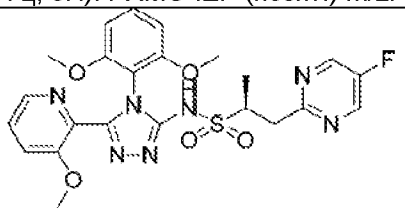
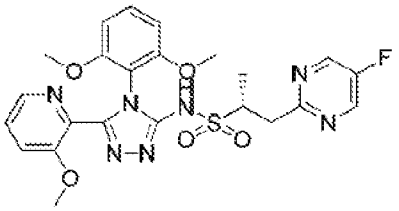
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
130.0	(1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 11.0), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,8 $(M+H)^+$.

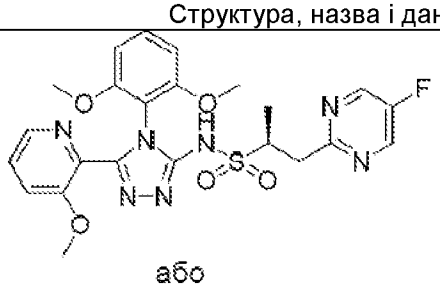
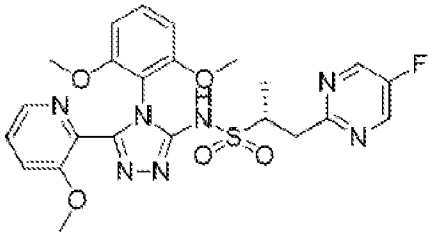
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
131.0	Рацемат сполуки 130.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка AD-H Thar 80, 25 г/хв EtOH (чистий) + 30 г/хв CO_2, 45% співрозчинника, 55 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 297 нм; об'єм проби = 0,8 мл, 130 мг зразка розчиняли в 19 мл суміші (1:1) MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,8 $(M+H)^+$.
132.0	Рацемат сполуки 130.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка AD-H Thar 80, 25 г/хв EtOH (чистий) + 30 г/хв CO_2, 45% співрозчинника, 55 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 297 нм; об'єм проби = 0,8 мл, 130 мг зразка розчиняли в 19 мл суміші (1:1) MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,8 $(M+H)^+$.

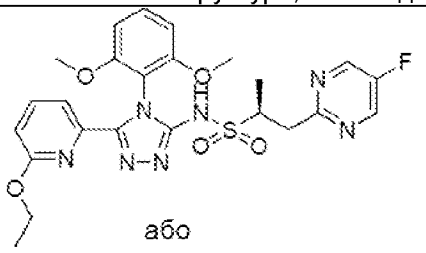
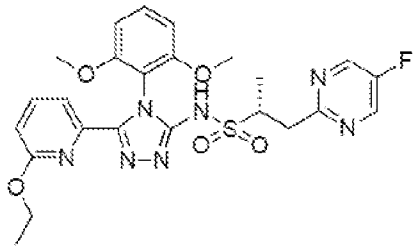
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
133.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 2-метоксиизонікотино-гідразид (комерційно доступний в Combi-Blocks Inc, San Diego, CA, USA), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
134.0	Рацемат сполуки 133.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 70 мл/хв 18% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1,5 мл, 5 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

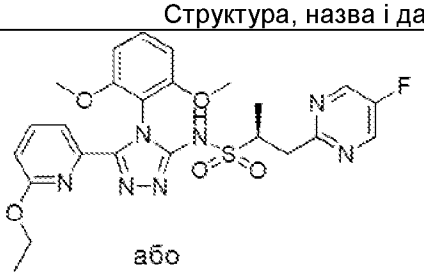
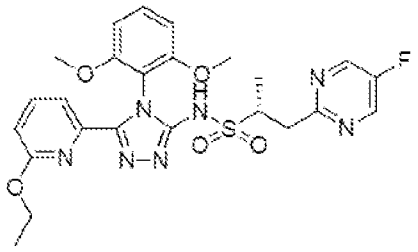
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
135.0	Рацемат сполуки 133.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 70 мл/хв 18% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1,5 мл, 5 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
136.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 5-(трифторметил)-нікотиногідразид (приклад 3.45), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 567,8 $(M+H)^+$.

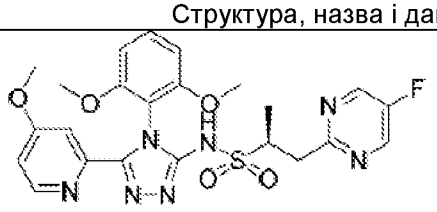
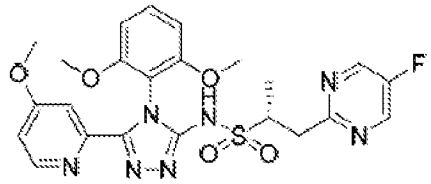
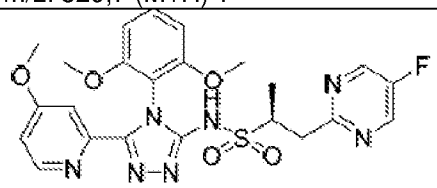
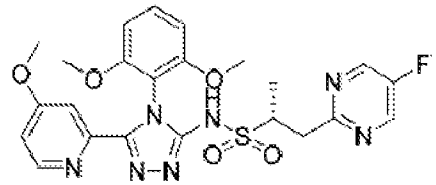
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
137.0	Рацемат сполуки 136.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 15% MeOH (0,1% NH_4OH/CO_2). Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 7 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 567,8 $(M+H)^+$.
138.0	Рацемат сполуки 136.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 15% MeOH (0,1% NH_4OH/CO_2). Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 7 мг/мл 1:2 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 567,7 $(M+H)^+$.

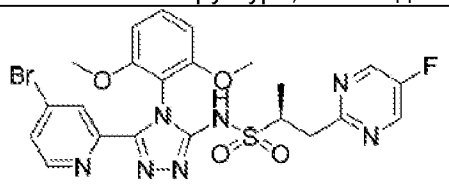
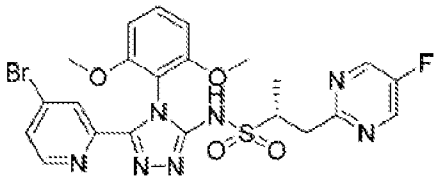
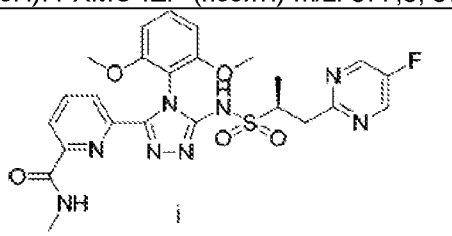
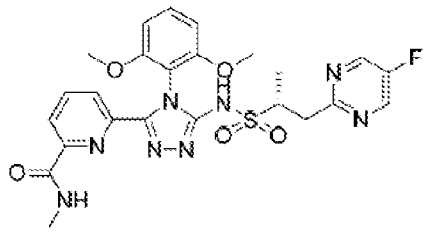
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
139.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 3-метоксипіколіно-гідразид (приклад 3.5), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
140.0	Рацемат сполуки 139.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x25 см колонка OD-H, 50 мл/хв 35% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 4 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,19 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,10 (dd, J=4,50, 1,37 Гц, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,17 - 7,21 (m, 1H), 6,49 (dd, J=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, J=14,67, 9,78 Гц, 1H), 1,35 (d, J=6,65 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

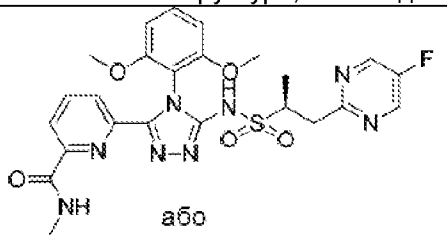
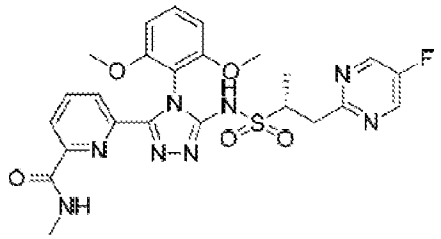
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
141.0	Рацемат сполуки 139.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x25 см колонка OD-H, 50 мл/хв 35% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 4 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

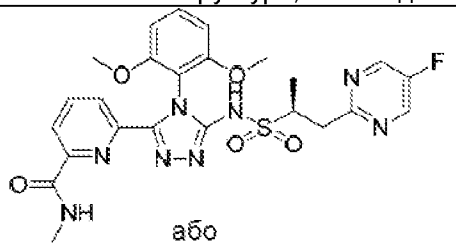
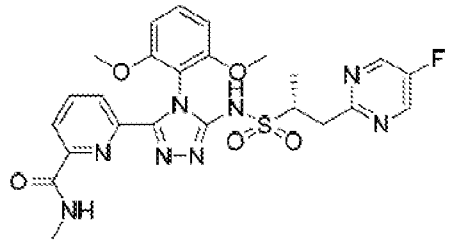
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
142.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 6-етокси-піколіногідразид (приклад 3.46), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти. Рацемат сполуки розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15x3 мл колонка IA Thar 80, 36,0 г/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 44 г/хв CO_2, 45% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 24 °C; тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 215 нм; об'єм проби = 0,35 мл, 115 мг зразка розчиняли в 13 мл MeOH (25% ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 543,8 $(M+H)^+$.

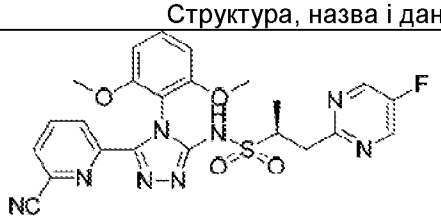
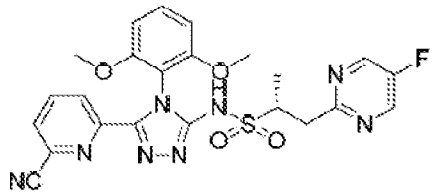
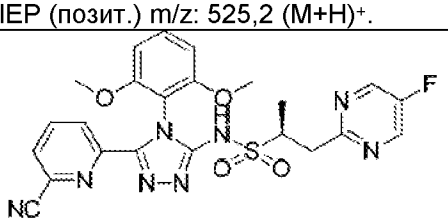
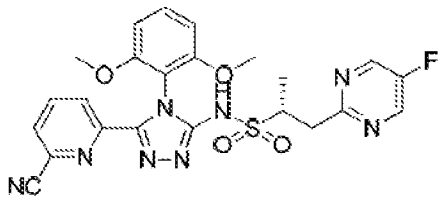
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
143.0	Рацемат сполуки розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15x3 мл колонка IA Thar 80, 36,0 г/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 44 г/хв CO_2, 45% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 24 °C; тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 215 нм; об'єм проби = 0,35 мл, 115 мг зразка розчиняли в 13 мл MeOH (25% ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 543,7 $(M+H)^+$.

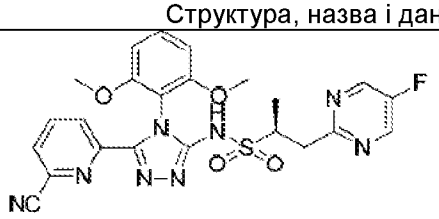
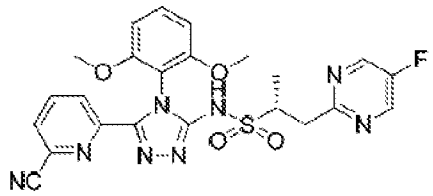
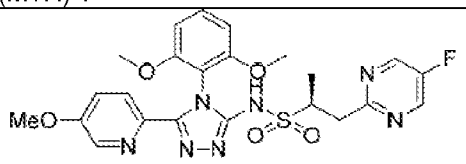
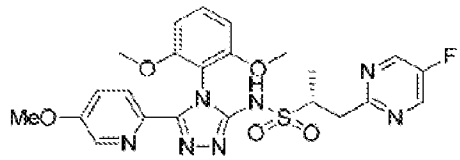
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
144.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 4-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Matrix Scientific, Columbia, SC, USA), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти. Рацемат сполуки розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка IA Thar 200, 20 г/хв MeOH (чистий) + 60 г/хв CO_2, 25% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 22 °C; довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 30 мг зразка розчиняли в 11 мл MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
145.0	Рацемат сполуки розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка IA Thar 200, 20 г/хв MeOH (чистий) + 60 г/хв CO_2, 25% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 22 °C; довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 30 мг зразка розчиняли в 11 мл MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

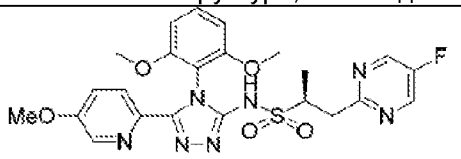
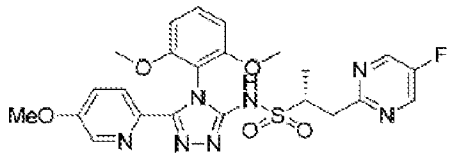
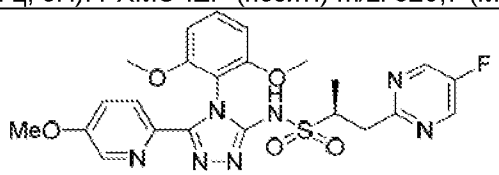
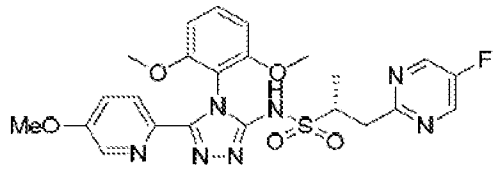
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
146.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 5-бромнікотиногідразид (приклад 3.6), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2R)-N-(5-(5-бром-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2S)-N-(5-(5-бром-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,68 (d, J=2,15 Гц, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,47 (d, J=1,76 Гц, 1H), 7,99 (t, J=2,05 Гц, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 1H), 6,64 (dd, J=8,61, 0,98 Гц, 2H), 3,78 - 3,87 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (dd, J=15,06, 4,50 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=14,77, 9,88 Гц, 1H), 1,32 (d, J=6,85 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 577,5, 579,5 $(M+H)^+$.
147.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 6-(гідразинкарбоніл)-N-метилпіколінамід (приклад 3.7), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід і 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)-аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,51 - 8,61 (m, 2H), 8,23 (dd, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,94 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,5, 1,3 Гц, 2H), 3,81 - 3,90 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,05 - 3,19 (m, 2H), 2,74 (d, J=5,1 Гц, 3H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 556,7 $(M+H)^+$.

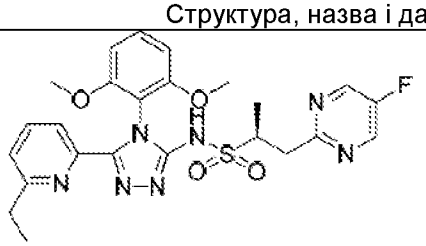
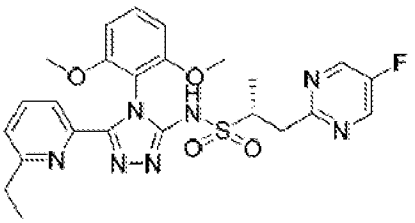
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
148.0	Рацемат сполуки 147.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 25% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 2 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід або 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)-аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 556,7 $(M+H)^+$.

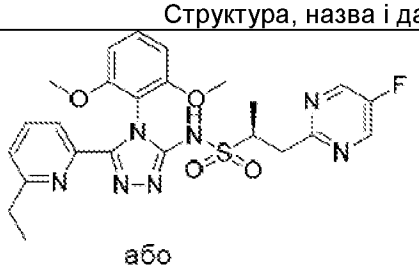
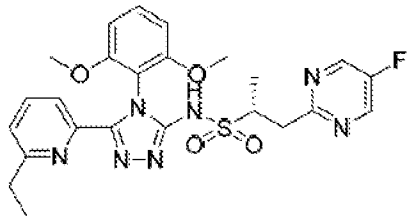
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
149.0	Рацемат сполуки 147.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 25% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 2 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід або 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)-аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 556,7 $(M+H)^+$.

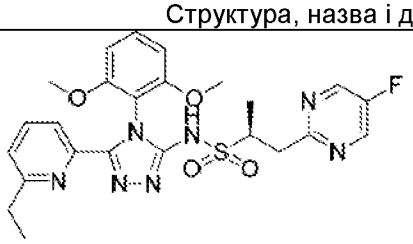
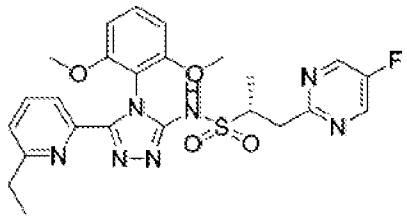
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
150.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 6-ціано-піколіногідразид (приклад 3.8), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2S)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 525,2 $(M+H)^+$.
151.0	Рацемат сполуки 150.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x30 мм колонка AD Thar 80, 28 г/хв MeOH (+ 20 мМ NH_3) + 52 г/хв CO_2, 35% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 23 °C; тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 218 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 40 мг зразка розчиняли в 10 мл MeOH:ДХМ (7:3). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 525,2 $(M+H)^+$.

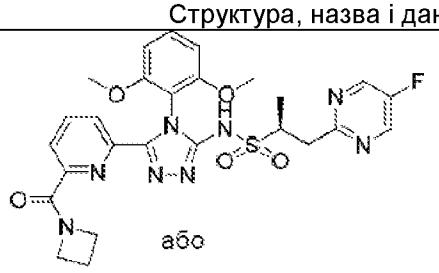
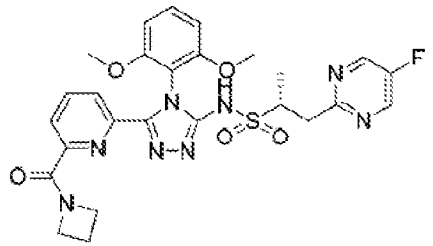
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
152.0	Рацемат сполуки 150.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x30 мм колонка AD Thar 80, 28 г/хв MeOH (+ 20 мМ NH_3) + 52 г/хв CO_2, 35% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 23 °C; тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 218 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 40 мг зразка розчиняли в 10 мл MeOH:ДХМ (7:3). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 525,2 $(M+H)^+$.
153.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 5-метокси-піколіногідразид (приклад 3.49), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

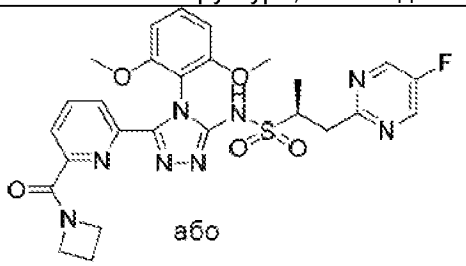
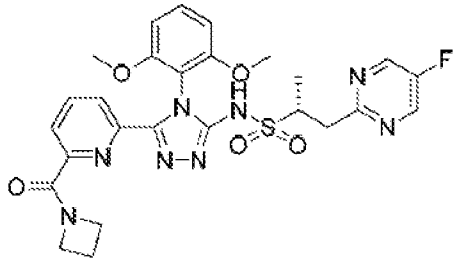
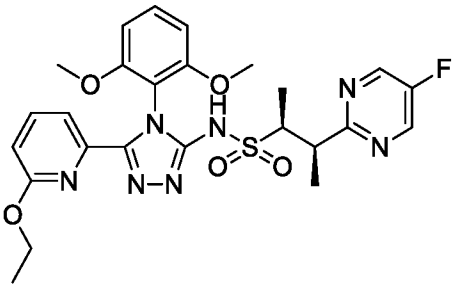
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
154.0	Рацемат сполуки 153.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 70 мл/хв 25% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 3 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
155.0	Рацемат сполуки 153.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 70 мл/хв 25% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 3 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

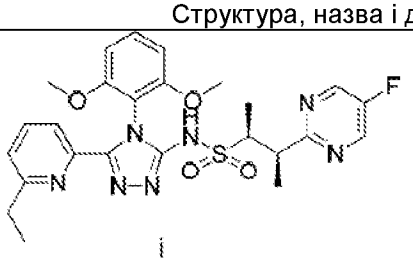
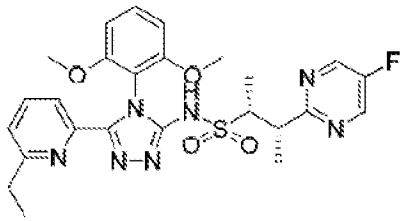
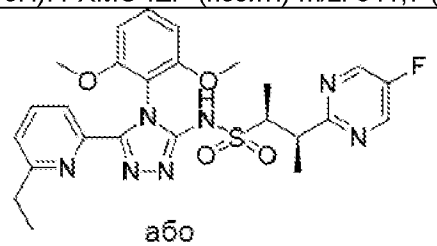
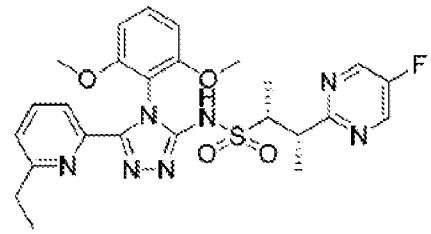
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
156.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 6-етил-піколіногідразид (приклад 3.50), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 527,8 $(M+H)^+$.

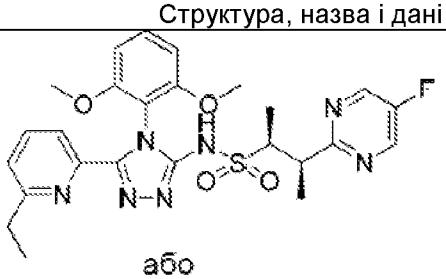
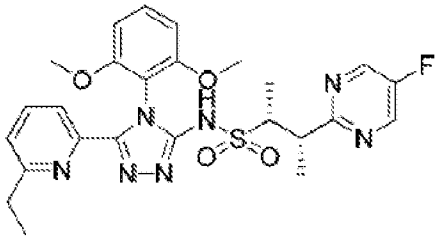
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
157.0	Рацемат сполуки 156.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 65 мл/хв 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 6 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідин)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 527,8 $(M+H)^+$.

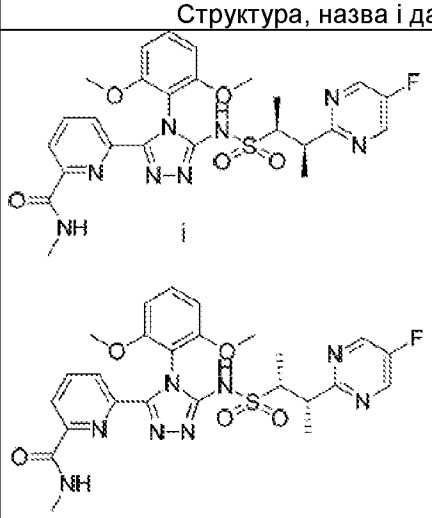
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
158.0	Рацемат сполуки 156.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 65 мл/хв 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 6 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 527,8 $(M+H)^+$.

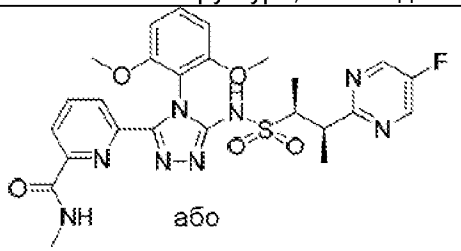
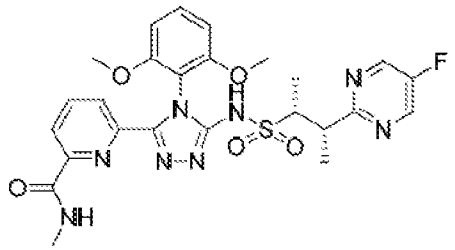
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
159.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 6-(азетидин-1-карбоніл)піколіно-гідразид (приклад 3.9), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО застосовували замість метансульфокислоти. Рацемат сполуки розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 65 мл/хв 25% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 4 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 582,8 $(M+H)^+$.

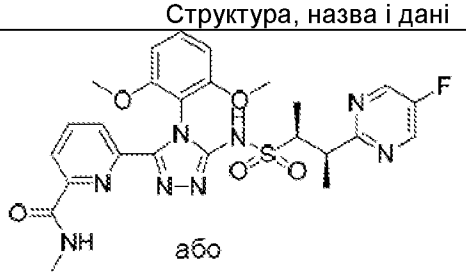
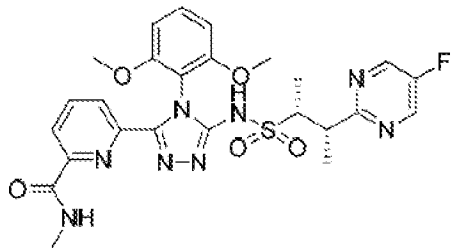
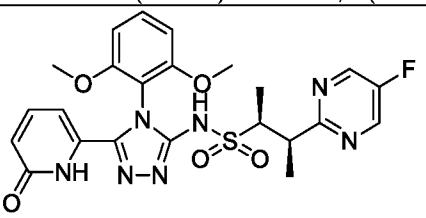
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
160.0	Рацемат сполуки розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 65 мл/хв 25% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 4 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (квинт., J=7,73 Гц, 2H), 1,34 (d, J=6,65 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 582,7 $(M+H)^+$.
161.0	(2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 10.1), 6-етокси-піколіногідразид (приклад 3.46), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО застосовували замість метансульфокислоти.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 557,8 $(M+H)^+$.

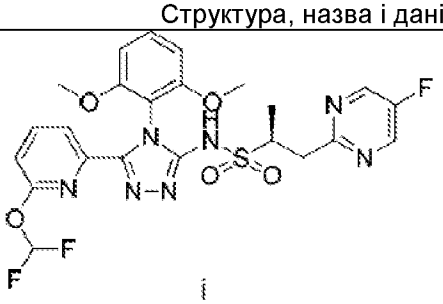
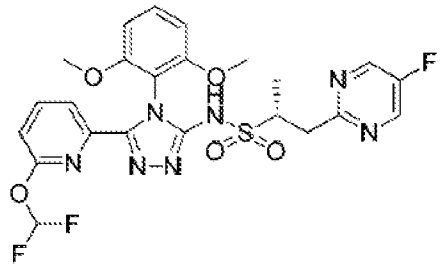
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
162.0	(2R,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 6-етил-піколіногідразид (приклад 3.50), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід ^{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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 541,7 $(M+H)^+$.
163.0	Рацемат сполуки 162.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка AS-H, 65 мл/хв 25% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,75 мл, 5 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 541,7 $(M+H)^+$.

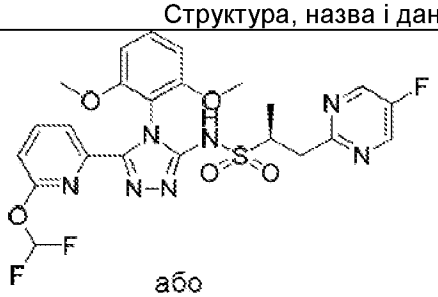
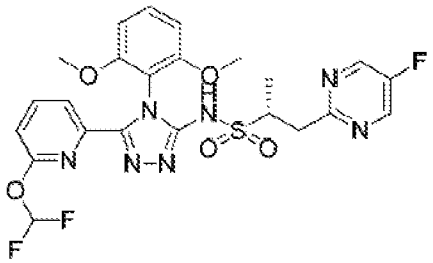
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
164.0	Рацемат сполуки 162.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка AS-H, 65 мл/хв 25% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,75 мл, 5 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 541,7 $(M+H)^+$.

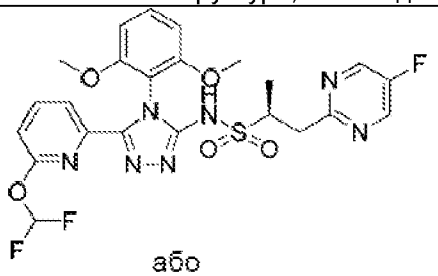
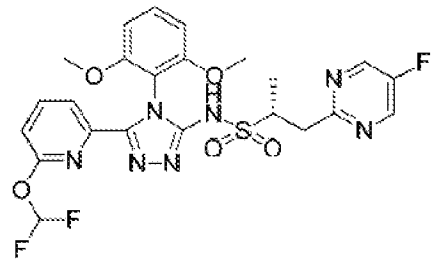
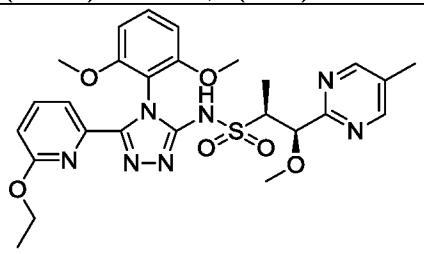
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
165.0	(2R,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 6-(гідразинкарбоніл)-N-метилпіколінамід (приклад 3.7), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО застосовували замість метансульфокислоти.	 і 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R,2S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід і 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)-сульфоніл) аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.

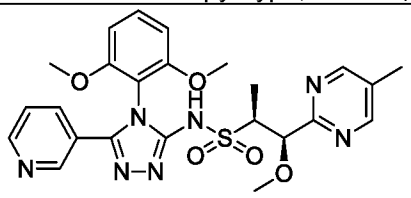
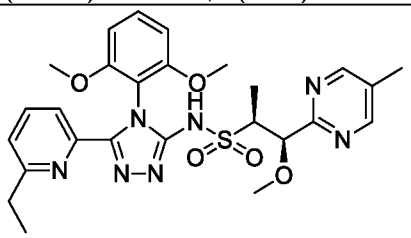
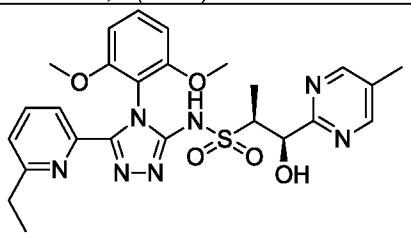
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
166.0	Рацемат сполуки 165.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 см колонка AS-H, 15 г/хв MeOH + 45 г/хв CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 21 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R,2S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід або 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.

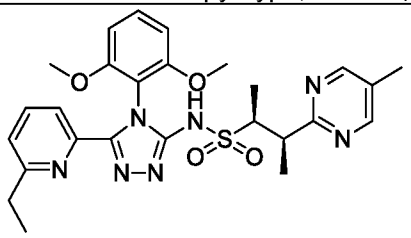
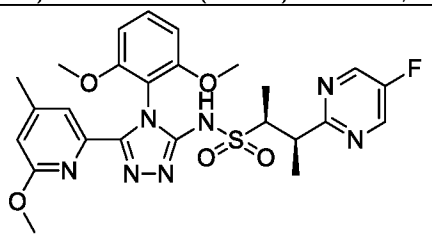
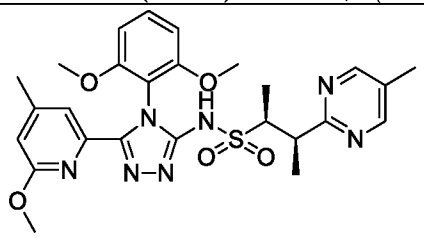
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
167.0	Рацемат сполуки 165.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 см колонка AS-H, 15 г/хв MeOH + 45 г/хв CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 21 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R,2S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід або 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.
168.0	(2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 10.1), 6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбогідразид (приклад 3.10), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО застосовували замість метансульфокислоти.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-оксо-1,6-дигідро-2-піридин)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

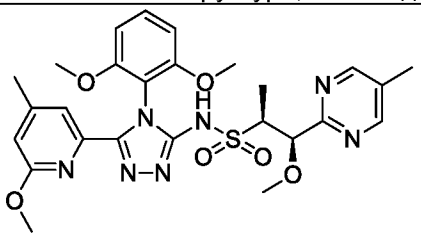
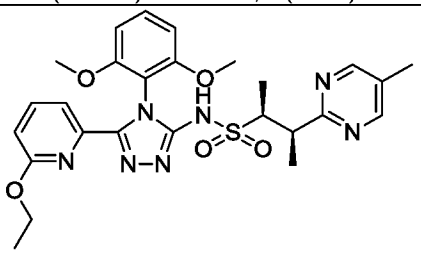
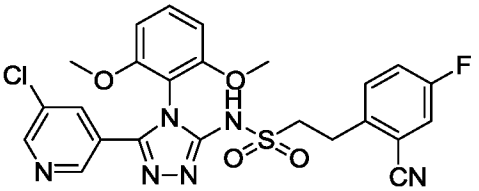
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
169.0	S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0), 6-(дифторметокси)-піколіногідразид (приклад 3.0), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ТФО застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2S)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 565,7 $(M+H)^+$.

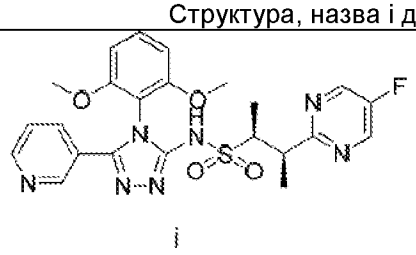
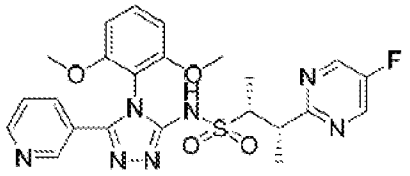
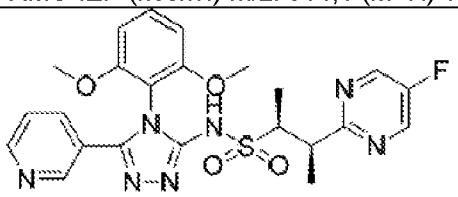
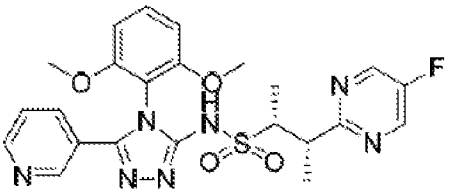
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
170.0	Рацемат сполуки 169.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка AS-H Thar 80, 9 г/хв MeOH + 41 г/хв CO_2, 18% співрозчинника, 50 г/хв. Температура = 22 °C; тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 295 нм; об'єм проби = 0,22 мл, 35 мг зразка розчиняли в 4 мл MeOH:ДХМ 1:1). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 565,7 $(M+H)^+$.

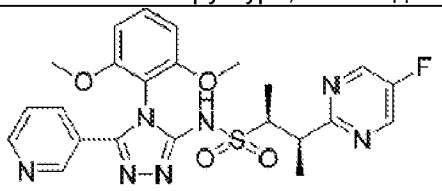
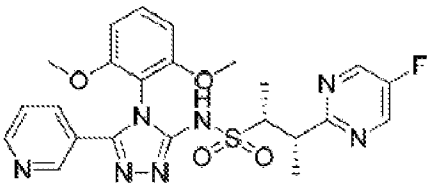
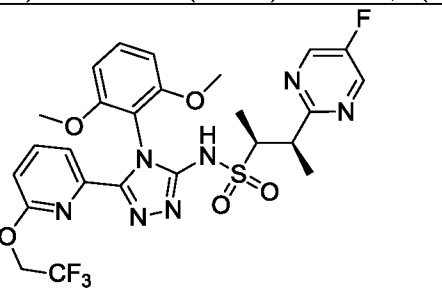
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
171.0	Рацемат сполуки 169.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка AS-H Thar 80, 9 г/хв MeOH + 41 г/хв CO_2, 18% співрозчинника, 50 г/хв. Температура = 22 °C; тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 295 нм; об'єм проби = 0,22 мл, 35 мг зразка розчиняли в 4 мл MeOH:ДХМ 1:1). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 565,7 $(M+H)^+$.
172.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-етокси-піколіногідразид (приклад 3.46), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,2 $(M+H)^+$.

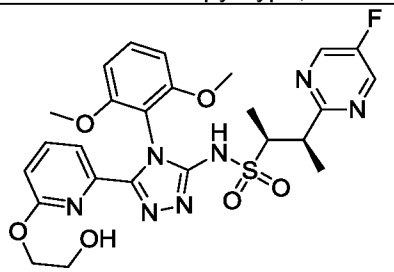
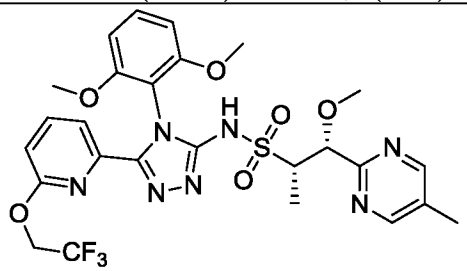
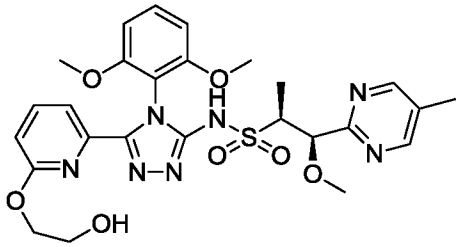
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
173.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), гідразид нікотинової кислоти (комерційно доступний в Acros Organics, NJ, USA), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 526,3 $(M+H)^+$.
174.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-етил-піколіногідразид (приклад 3.50), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,0 $(M+H)^+$.
175.0	(1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 11.0), 6-етилпіколіногідразид (приклад 3.50), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.

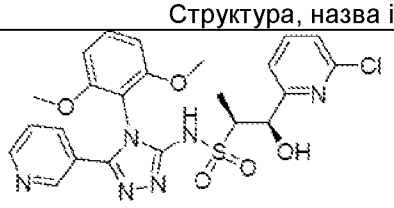
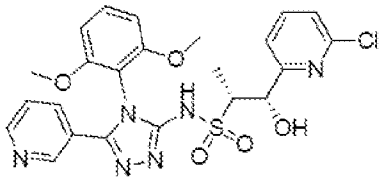
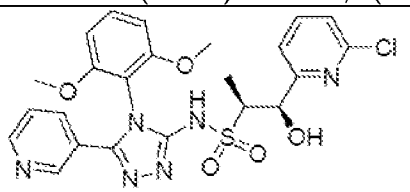
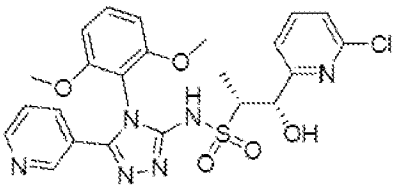
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
176.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 6-етилпіколіногідразид (приклад 3.50), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 538,0 $(M+H)^+$.
177.0	(2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 10.1), 6-метокси-4-метилпіколіногідразид (приклад 3.51), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 557,9 $(M+H)^+$.
178.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 6-метокси-4-метилпіколіногідразид (приклад 3.51), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,25 (шир.s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,46 (d, J=0,73 Гц, 1H), 7,30 (t, J=8,56 Гц, 1H), 6,58 (ddd, J=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, J=7,09 Гц, 3H), 1,36 (d, J=7,09 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 554,3 $(M+H)^+$.

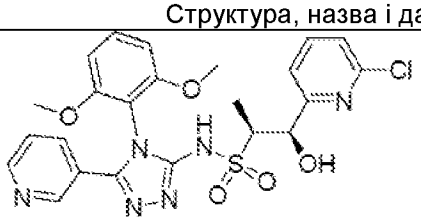
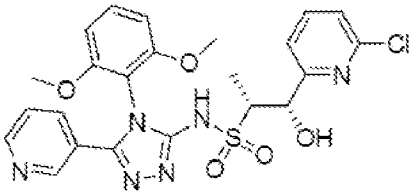
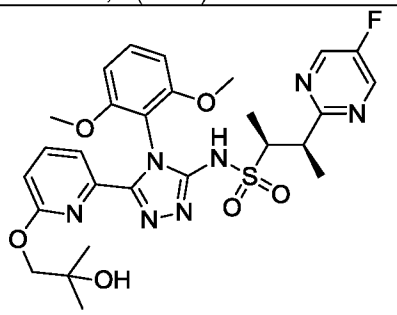
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
179.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метокси-4-метилпіколіногідразид (приклад 3.51), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,19 (шир.s, 1H), 8,60 (d, J=0,73 Гц, 2H), 7,45 (d, J=1,22 Гц, 1H), 7,30 (t, J=8,56 Гц, 1H), 6,58 (d, J=8,56 Гц, 2H), 6,47 – 6,53 (m, 1H), 4,97 (d, J=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, J=7,09 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.
180.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 6-етокси-піколіногідразид (приклад 3.46), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,67 (s, 2H), 7,55 – 7,64 (m, 2H), 7,33 (t, J=8,44 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=7,95, 1,10 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=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, J=6,77 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,09 Гц, 3H), 1,38 (d, J=7,09 Гц, 3H), 1,08 (t, J=7,09 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,9 $(M+H)^+$.
181.0	2-(2-ціано-4-фторфеніл)-етансульфонамід (приклад 8.0), 5-хлор-нікотиногідразид (приклад 3.15) 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ацетат ртуті (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) застосовували замість нітрату срібла, ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)етансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.): m/z: 543,0 $(M+H)^+$.

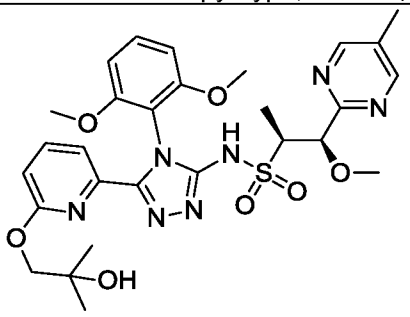
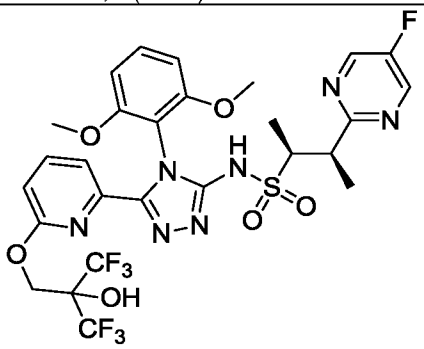
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
182.0	(2R,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), гідразид нікотинової кислоти (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ацетат ртуті (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) застосовували замість нітрату срібла, ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 і  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
183.0	Рацемат сполуки 182.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x30 мм колонка AS-H Thar 80, 16 мл/хв 20 мМ NH_3 в EtOH + 64 г/хв CO_2, 20% співрозчинника, 80 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 21°C; довжина хвилі = 265 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 11,4 мг/мл 2:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,2 $(M+H)^+$.

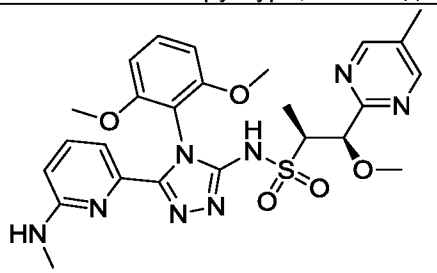
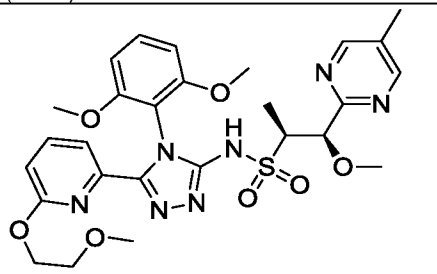
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
184.0	Рацемат сполуки 182.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x30 мм колонка AS-H Thar 80, 16 мл/хв 20 мМ NH_3 в EtOH + 64 г/хв CO_2, 20% співрозчинника, 80 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 21 °C; довжина хвилі = 265 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 11,4 мг/мл 2:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,2 $(M+H)^+$.
185.0	(2R,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 10.1), 6-(2,2,2-трифторетокси)піколіно-гідразид (приклад 3.21) 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ацетат ртуті (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) застосовували замість нітрату срібла, ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 612,0 $(M+H)^+$.

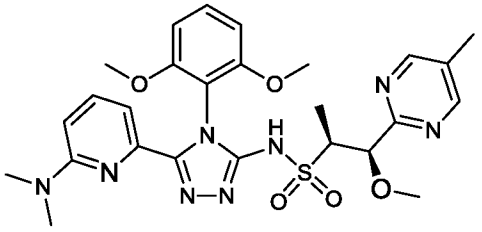
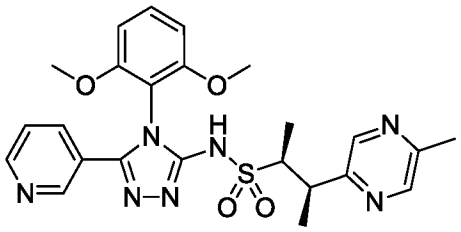
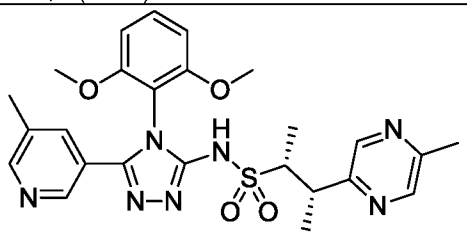
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
186.0	(2R,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 10.1), 6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-етокси)піколіногідразид (приклад 3.22), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ацетат ртуті (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) застосовували замість нітрату срібла, ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) застосовували замість метансульфокислоти.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідроксіетокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 574,1 $(M+H)^+$.
187.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), (трифторетокси)піколіно-гідразид (приклад 3.21), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нітрат срібла (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 624,2 $(M+H)^+$.
188.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-етокси)піколіногідразид (приклад 3.22), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нітрат срібла (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідроксіетокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 586,1 $(M+H)^+$.

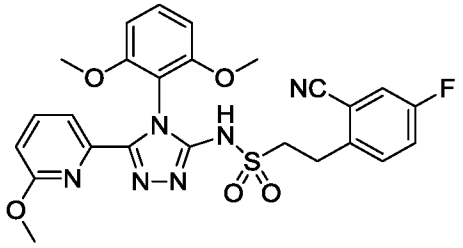
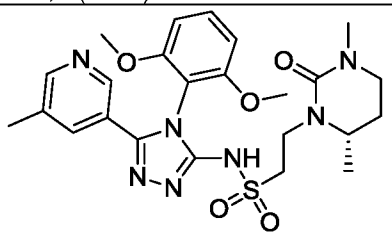
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
189.0	(1R,2S)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід (приклад 262.0), гідразид нікотинової кислоти (ALFA AESAR), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нітрат срібла (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 і  (1S,2R)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.
190.0	Рацемат 189.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка IC Thar 80, 20,4 г/хв MeOH + 20 мМ NH_3 + 40 г/хв CO_2, 34% співрозчинника, 60 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 24 °C; довжина хвилі = 282 нм; об'єм проби = 0,4 мл, 7,8 мг/мл 4:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (1S,2R)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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 (прихований m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,13 (d, J = 7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

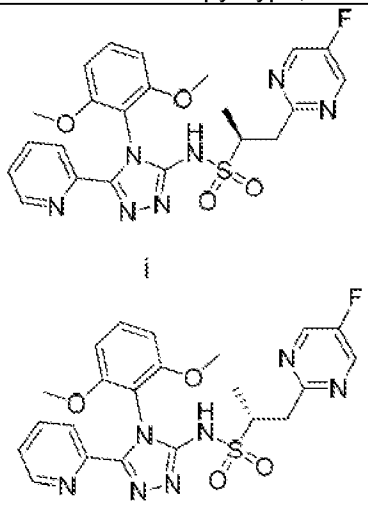
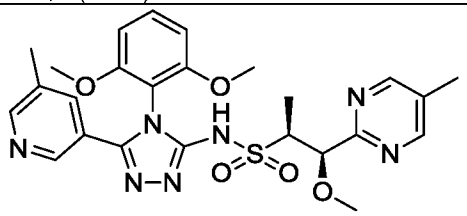
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
191.0	Рацемат 189.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка IC Thar 80, 20,4 г/хв MeOH + 20 мМ NH_3 + 40 г/хв CO_2, 34% співрозчинника, 60 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 24 °C; довжина хвилі = 282 нм; об'єм проби = 0,4 мл, 7,8 мг/мл 4:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (1S,2R)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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 (прихований m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,13 (d, J = 7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.
192.0	(2R,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 10.1), 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піколіно-гідразид (приклад 3.23), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нітрат срібла (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{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 (прихований 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 602,2 $(M+H)^+$.

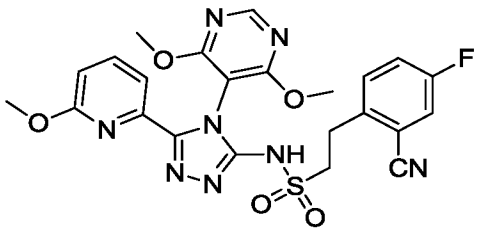
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
193.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0) 6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піколіно-гідразид (приклад 3.23), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нітрат срібла (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 614,2 $(M+H)^+$.
194.0	(2R,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 10.1), 6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-піколіногідразид (приклад 3.24), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нітрат срібла (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 8,3 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,60 (dd, J = 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, J = 6,7, 6,7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 710,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
195.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0) 6-(метиламіно)піколіно-гідразид (приклад 3.25), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нітрат срібла (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,32 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,96 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 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, J = 5,1 Гц, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,38 (d, J = 7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 555,2 $(M+H)^+$.
196.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0) 6-(2-метоксіетокси)піколіно-гідразид (приклад 3.26), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0) нітрат срібла (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,17 (d, J = 9,17 Гц, s 2H), 7,60 – 7,65 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,4, 8,4 Гц, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 600,2 $(M+H)^+$.

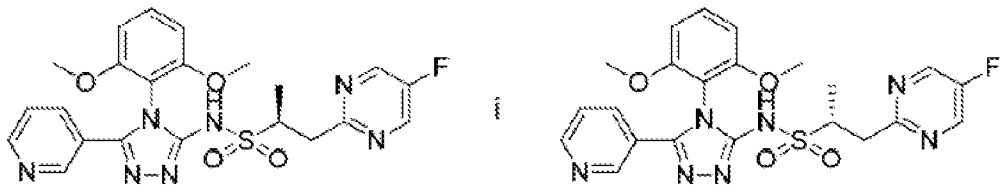
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
197.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0) 6-(диметиламіно)піколіно-гідразид (приклад 3.27), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нітрат срібла (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(диметиламіно)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 569,2 $(M+H)^+$.
198.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (48 мг, 0,21 ммоль) (приклад 10.2), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (45 мг, 0,23 ммоль) (приклад 1.0), нітрат срібла (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 510,1 $(M+H)^+$.
199.0	(2R,3S)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (48 мг, 0,21 ммоль) (приклад 10.3), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (45 мг, 0,23 ммоль) (приклад 1.0), нітрат срібла (I) (Sigma Aldrich), метансульфокислота (Sigma Aldrich).	 (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 524,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
200.0	Сполука згідно з прикладом 8.0 і 6-метоксипіколіногідразид (комерційно доступний в Aldrich)	 2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл) етансульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 539,2 $(M+H)^+$.
201.0	(S)-2-(3,6-диметил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)етансульфонамід (одержаний аналогічно 460.5 із застосуванням (S)-трет-бутил-(3-амінобутил)карбамату (0,053 г, 0,23 ммоль), 5-метилнікотиноїлгідразид (0,037 г, 0,25 ммоль), сполука згідно з прикладом 1.0 (0,048 г, 0,25 ммоль) і ТФО (0,104 мл, 1,35 ммоль).	 N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-((6S)-3,6-диметил-2-оксотетрагідро-1(2H)-піримідиніл)етансульфонамід (0,011 г, вихід 9,25%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,3 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
202.0	(S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0, 0,400 г, 1,82 ммоль), піколіногідразид (0,25 г, 1,823 ммоль), сполука згідно з прикладом 1.0 (0,392 г, 2,01 ммоль) і ТФО (0,842 мл, 10,93 ммоль).	 (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід (0,245 г, вихід 26,9%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.
203.0	(1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0, 336 мг, 1,37 ммоль), 5-метилнікотино-гідразид (207 мг, 1,37 ммоль), приклад 1.0 (281 мг, 1,44 ммоль) і ТФО (1018 мкл, 13,70 ммоль).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід (0,27 г, 0,50 ммоль, вихід 37%). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 540,3 $(M+H)^+$.

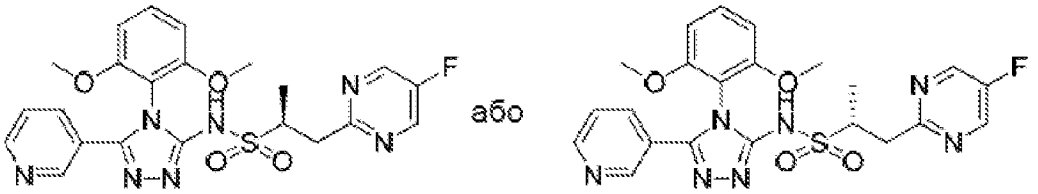
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
204.0	Приклад 1.8 (0,071 г, 0,36 ммоль) і 2-(2-ціано-4-фторфеніл)-етансульфонамід (приклад 8.0, 0,075 г, 0,33 ммоль) 6-метокси-піколіногідразид (Adesis, 0,055 г, 0,33 ммоль), ТФО (0,16 мл, 2,01 ммоль).	 2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл) етансульфонамід (0,02 г, вихід 11%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 541,1 $(M+H)^+$.

[0471] Приклад 205.0: Одержання (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



205.1

[0472] (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 205.1. В суміш N-((2,6-диметоксифеніл)карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду (приклад 431.0) (0,200 г, 0,48 ммоль) і гідразиду нікотинової кислоти (0,199 г, 1,45 ммоль, Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) в ДМФ (2,0 мл) додавали ацетат ртуті (0,049 мл, 0,51 ммоль, VWR International) при КТ. Суміш перемішували при КТ протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали ТФО (0,223 мл, 2,90 ммоль, Sigma-Aldrich Corp). Потім перемішували одержану суміш при 110 °С і відслідковували шляхом РХМС. Після завершення взаємодії охолоджували суміш до КТ і безпосередньо проводили очищення шляхом обернено-фазової ВЕРХ з одержанням титульної сполуки 205.1 (187 мг, 0,37 ммоль, 78%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.

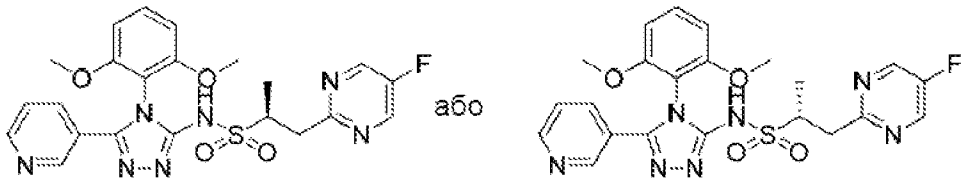


205.0

[0473] (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-

піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 205.0. Рацемат сполуки (приклад 205.1) розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка AD-H, 60 мл/хв 22% MeOH (0,1% NH_3)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 23 °C; довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,6 мл, 9 мг/мл 2:1 MeOH:ДХМ). Одержували два енантіомера. Титульна сполука 205.0 являла собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.

[0474] Приклад 206.0: Одержання (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

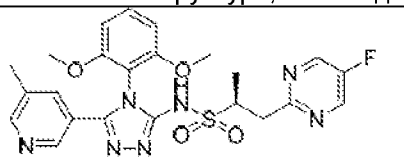
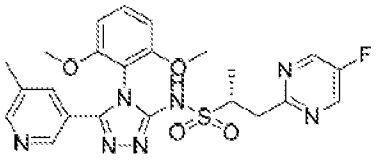


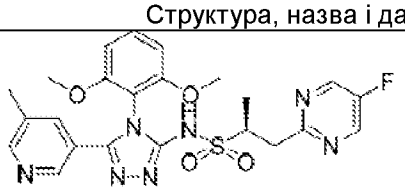
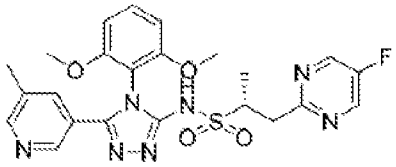
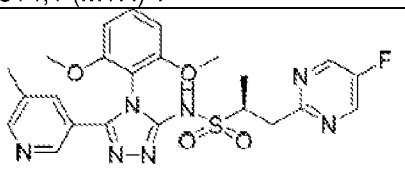
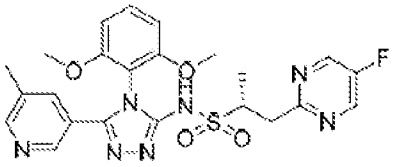
206.0

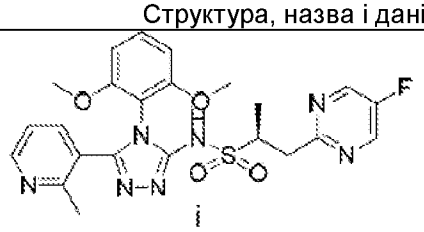
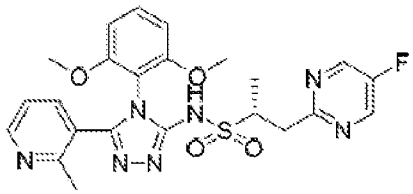
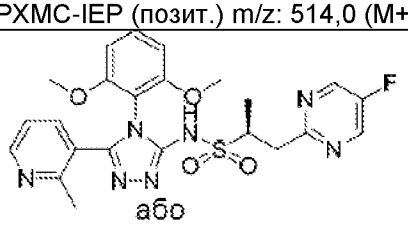
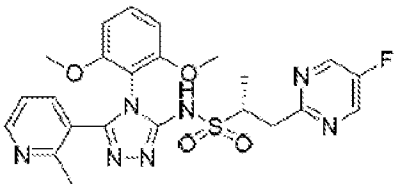
[0475] Сполука згідно з прикладом 206.0 являє собою енантіомер сполуки згідно з прикладом 205.0. Титульна сполука 206.0 являє собою ізомер, елююємий другою при обробці 205.1 в умовах НФХ, що описані в прикладі 205.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 - 8,64 (m, 2H), 8,54 (s, 2H), 7,70 - 7,77 (m, 1H), 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.

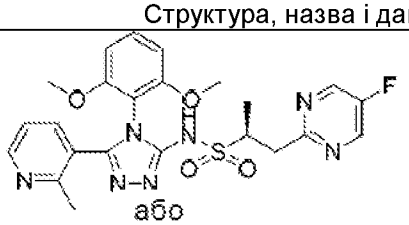
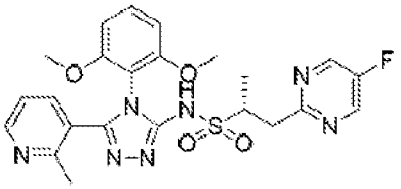
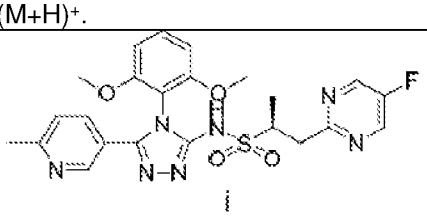
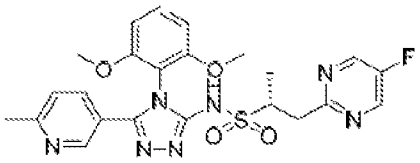
[0476] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 205.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

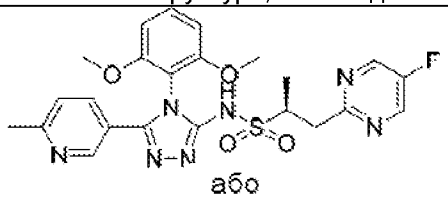
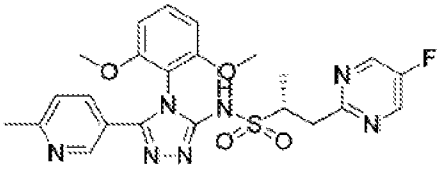
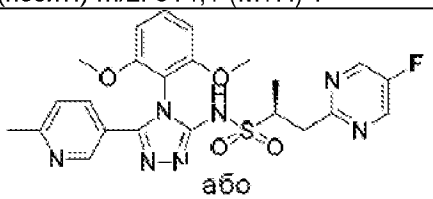
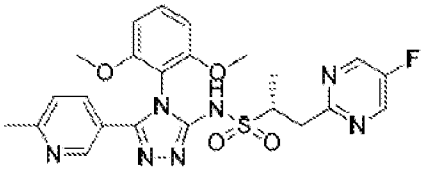
Таблиця 11

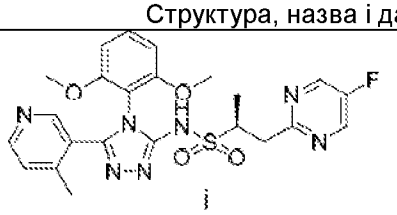
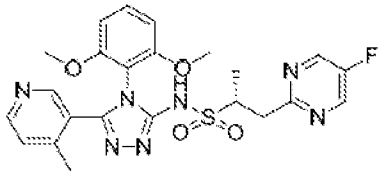
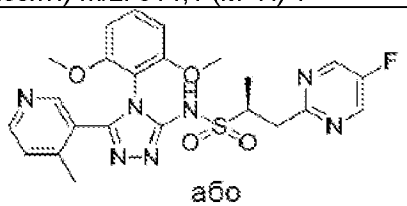
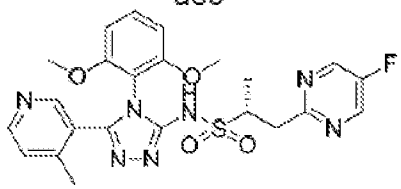
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
207.0	(S)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (R)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 431.0) 5-метил-нікотиногідразид (приклад 3.11) ацетат ртуті (II) (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 і  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.

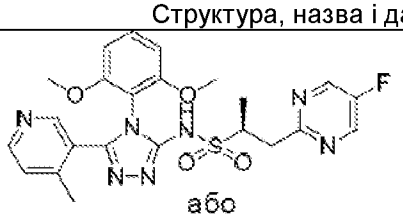
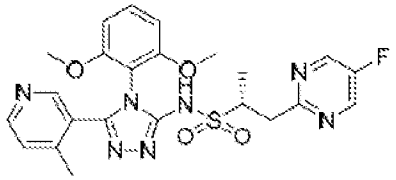
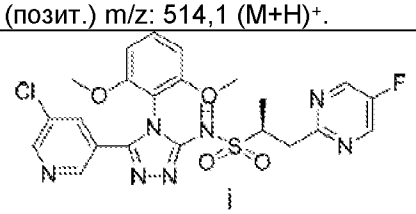
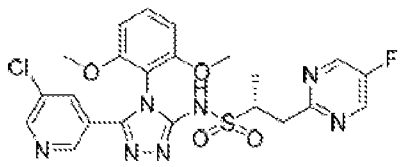
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
208.0	Рацемат сполуки 207.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x30 мм колонка IA Thar 80, 21 г/хв MeOH (NH_3) + 49 г/хв CO_2, 30% співрозчинника, 70 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 22 °C; довжина хвилі = 265 нм; об'єм проби = 0,8 мл розчину, одержаного при розчиненні 110 мг зразка в 10 мл MeOH:ДХМ 6:4). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
209.0	Рацемат сполуки 207.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x30 мм колонка IA Thar 80, 21 г/хв MeOH (NH_3) + 49 г/хв CO_2, 30% співрозчинника, 70 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 22 °C; довжина хвилі = 265 нм; об'єм проби = 0,8 мл розчину, одержаного при розчиненні 110 мг зразка в 10 мл MeOH:ДХМ 6:4). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.

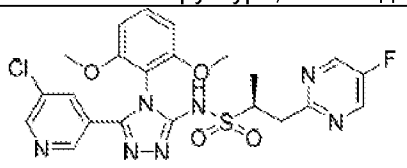
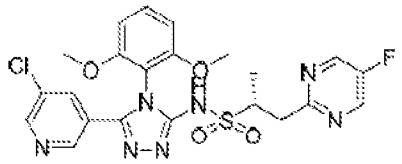
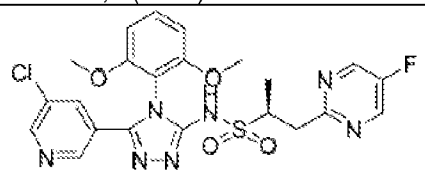
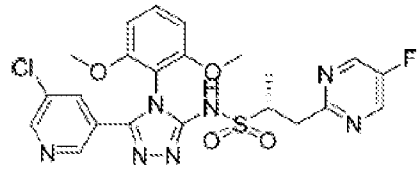
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
210.0	(S)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (R)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 431.0), 2-метилнікотиногідразид (приклад 3.12) ацетат ртуті (II) (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 і  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,0 $(M+H)^+$.
211.0	Рацемат 210.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 20% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 10 мл, 11 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.

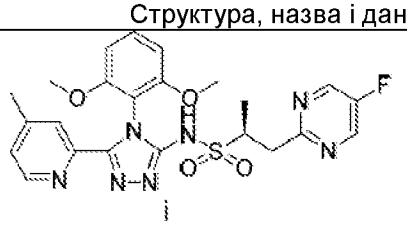
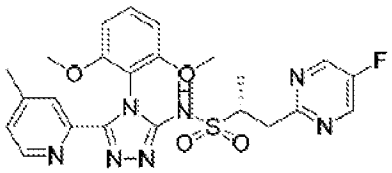
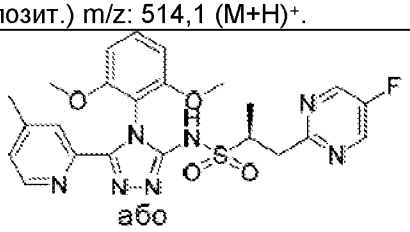
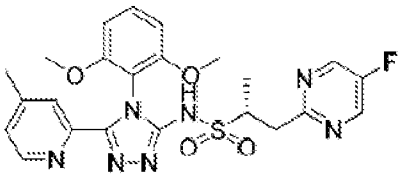
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
212.0	Рацемат 210.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 20% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 10 мл, 11 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
213.0	(S)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (R)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 431.0) 6-метил-нікотиногідразид (приклад 3.13) ацетат ртуті (II) (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 і  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.

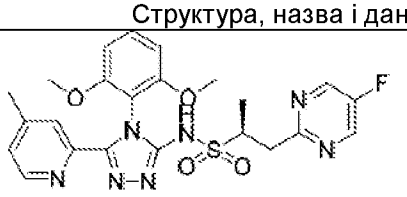
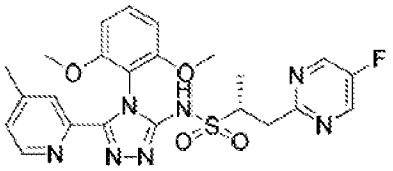
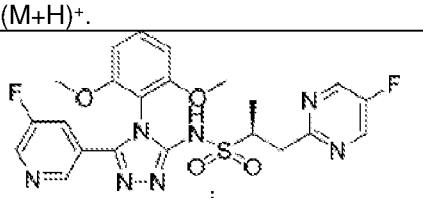
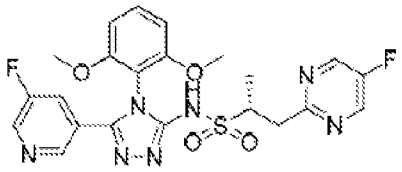
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
214.0	Рацемат сполуки 213.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 25% MeOH (0,1% NH_3)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,6 мл, 5 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
215.0	Рацемат сполуки 213.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 25% MeOH (0,1% NH_3)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,6 мл, 5 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.

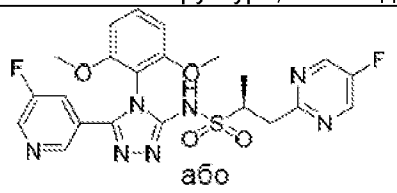
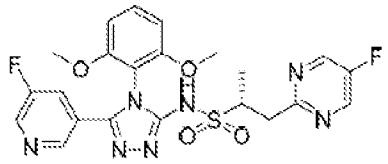
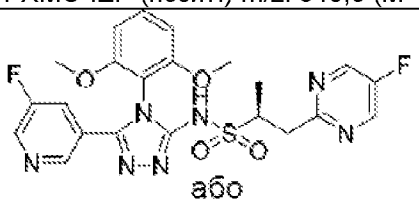
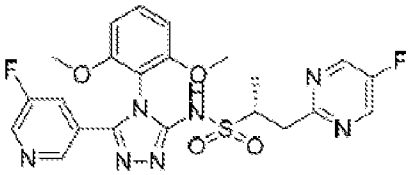
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
216.0	(S)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (R)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 431.0) 4-метил-нікотиногідразид (приклад 3.14) ацетат ртуті (II) (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 і  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
217.0	Рацемат сполуки 216.0 розділяли шляхом хіральної хроматографії. (проводили на системі НФХ Thar 80, 150x30 мм колонка IA, 24 г/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 56 г/хв CO_2, 30% співрозчинника, 80 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); темп. = 22С; довжина хвилі = 280 нм. Вводили 0,3 мл розчину, одержаного при розчиненні 59 мг зразка в 5,5 мл MeOH (що містить 2 мл ДХМ), с= 10,7 мг/мл; 3,2 мг на пробу. Цикл 6 хв, час аналізу 12 хв. Продукт являв собою ізомер, елююємий першим.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.

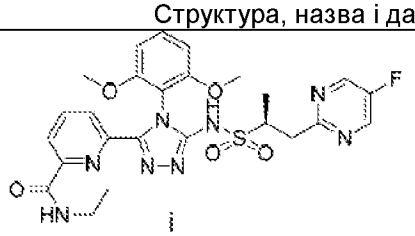
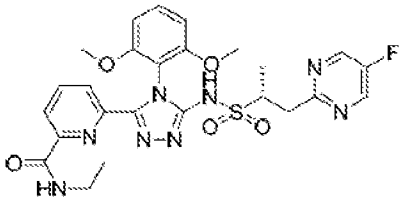
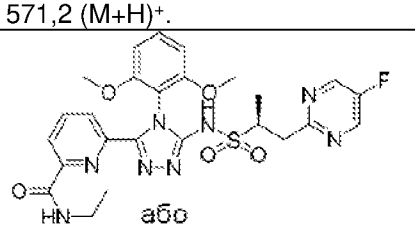
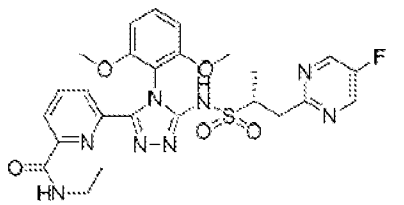
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
218.0	Рацемат сполуки 216.0 розділяли шляхом хіральної хроматографії. (проводили на системі НФХ Thar 80, 150x30 мм колонка IA, 24 г/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 56 г/хв CO_2, 30% співрозчинника, 80 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); темп. = 22С; довжина хвилі = 280 нм. Вводили 0,3 мл розчину, одержаного при розчиненні 59 мг зразка в 5,5 мл MeOH (що містить 2 мл ДХМ), с= 10,7 мг/мл; 3,2 мг на пробу. Цикл 6 хв, час аналізу 12 хв. Продукт являв собою ізомер, елююємий другим.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
219.0	(S)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (R)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 431.0) 5-хлор-нікотиногідразид (приклад 3.15) ацетат ртуті (II) (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 і  (2S)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.

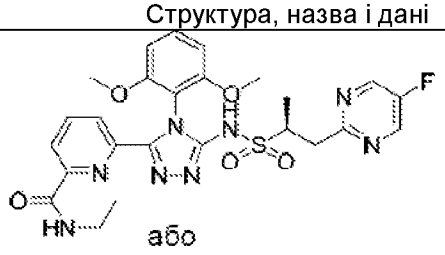
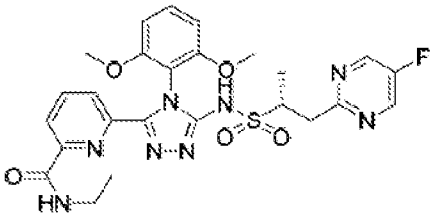
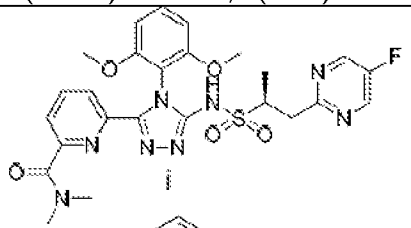
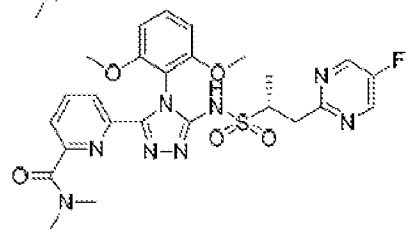
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
220.0	Рацемат сполуки 219.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (150x30 мм колонка IA Thar 80, 24 г/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 56 г/хв CO_2, 30% співрозчинника, 80 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 22 °C; довжина хвилі = 280 нм; об'єм проби = 0,3 мл розчину, одержаного при розчиненні 59 мг зразка в 5,5 мл MeOH + 2 мл ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 534,0 $(M+H)^+$.
221.0	Рацемат сполуки 219.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (150x30 мм колонка IA Thar 80, 24 г/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 56 г/хв CO_2, 30% співрозчинника, 80 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 22 °C; довжина хвилі = 280 нм; об'єм проби = 0,3 мл розчину, одержаного при розчиненні 59 мг зразка в 5,5 мл MeOH + 2 мл ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 534,0 $(M+H)^+$.

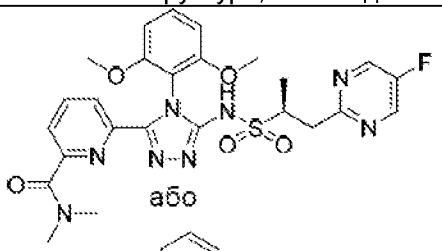
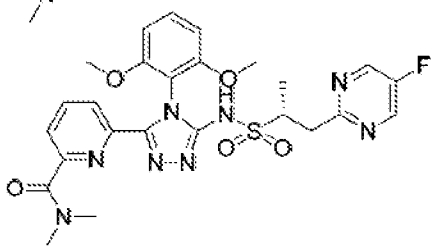
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
222.0	(S)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (R)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 431.0), 4-метилпіколіногідразид приклад 3.16, ацетат ртуті (II) (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 і  2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
223.0	Рацемат сполуки 222.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (300x30 мм колонка IA Thar 200, 31 г/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 94 г/хв CO_2, 25% співрозчинника, 125 г/хв. Довжина хвилі = 276 нм; об'єм проби = 0,3 мл). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.

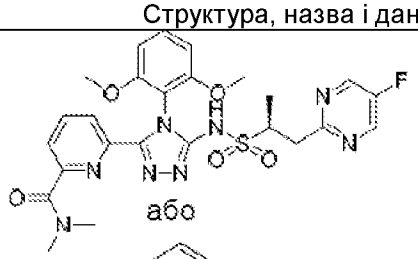
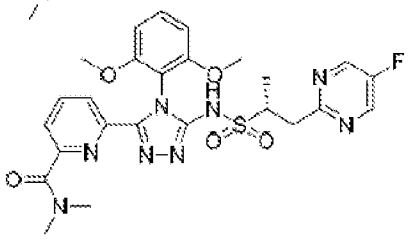
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
224.0	Рацемат сполуки 222.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (300x30 мм колонка IA Thar 200, 31 г/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 94 г/хв CO_2, 25% співрозчинника, 125 г/хв. Довжина хвилі = 276 нм; об'єм проби = 0,3 мл). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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 (прихований 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
225.0	(S)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (R)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 431.0), 5-фторнікотиногідразид приклад 3.17, ацетат ртуті (II) (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФО (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 і  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 518,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
226.0	Рацемат сполуки 225.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 20% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 5 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 540,3 $(M+H)^+$.
227.0	Рацемат сполуки 225.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 20% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 5 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 540,3 $(M+H)^+$.

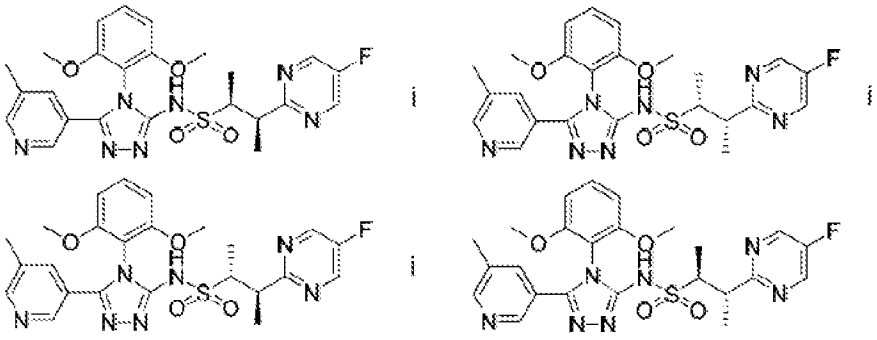
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
228.0	(S)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (R)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 431.0) N-етил-6-(гідразинкарбоніл)-піколінамід (приклад 3.19) ацетат ртуті (II) (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 і  6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід і 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)-аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 571,2 $(M+H)^+$.
229.0	Рацемат 228.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 28% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,75 мл, 10 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід або 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)-аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
230.0	Рацемат 228.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 28% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,75 мл, 10 мг/мл MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід або 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)-аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.
231.0	(S)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (R)-N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 431.0), 6-(гідразинкарбоніл)-N,N-диметилпіколінамід (приклад 3.20), ацетат ртуті (II) (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) ТФО (Sigma-Aldrich).	 і  6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід і 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід. РХМС-IEP (позит.) m/z: 571,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
232.0	Рацемат 231.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка IC Thar 80, 20,4 г/хв MeOH + 20 мМ NH_3 + 40 г/хв CO_2, 34% співрозчинника, 60 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 24 °C; довжина хвилі = 282 нм; об'єм проби = 0,4 мл, 7,8 мг/мл 4:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід або 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
233.0	Рацемат 231.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка IC Thar 80, 20,4 г/хв MeOH + 20 мМ NH_3 + 40 г/хв CO_2, 34% співрозчинника, 60 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 24 °C; довжина хвилі = 282 нм; об'єм проби = 0,4 мл, 7,8 мг/мл 4:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід або 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.

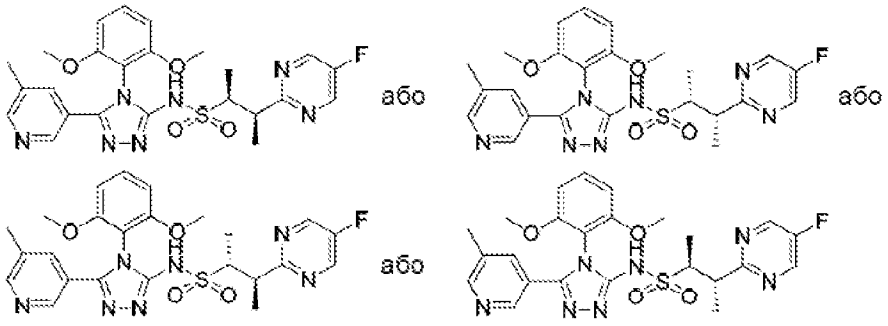
[0477] Приклад 234.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



234.1

[0478] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід і (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-

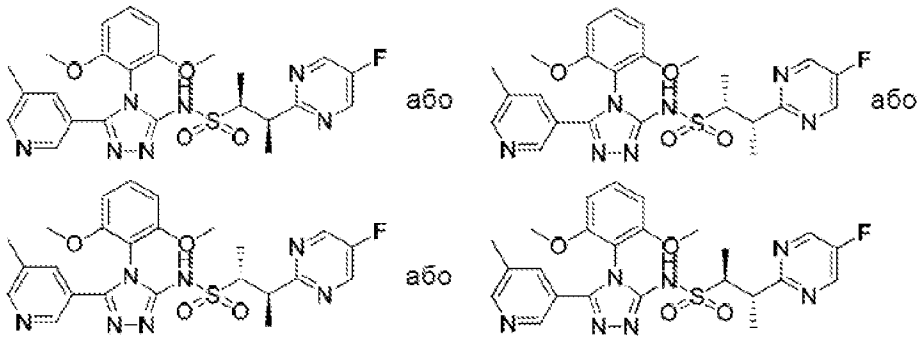
триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 234.1. В розчин 4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-аміну (0,696 г, 2,24 ммоль) (приклад 2.04) в ТГФ (10 мл, 123 ммоль) на льодяній бані по краплях додавали LHMDS (1,0M в ТГФ, 2,24 мл, 2,24 ммоль) (Sigma Aldrich). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, потім додавали розчин 432.0 (0,264 г, 1,12 ммоль) в ТГФ (5 мл). Одержану суміш нагрівали до КТ і перемішували протягом 18 годин. Концентрували суміш і поміщали залишок в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (24 г), елюючи з градієнтом від 0% до 100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 234.1 (0,091 г, 0,172 ммоль, вихід 15%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,1 $(M+H)^+$.



234.0

[0479] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 234.0. Рацемічну суміш 234.1 очищували шляхом препаративної НФХ, що потребує декілька циклів очищення, за допомогою способів, що включають: (a) колонку ChiralPak AS-H (Sepax) (150x21 мм, 5 мкм), 75:25 (рідкий CO_2: IPA (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв; (b) колонку Chiralpak AD-H (Sepax) (150x21 мм, 5 мкм), 60:40 рідкий CO_2 : IPA (20 мМ NH_3); витрата: 70 мл/хв, і (c) колонку Chiralpak AS-H (250x21 мм, 5 мкм), 88:12 (рідкий CO_2/MeOH (20 мМ NH_3)), витрата: 70 мл/хв, відповідно. Одержували чотири ізомера. Титульна сполука 234.0 являє собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

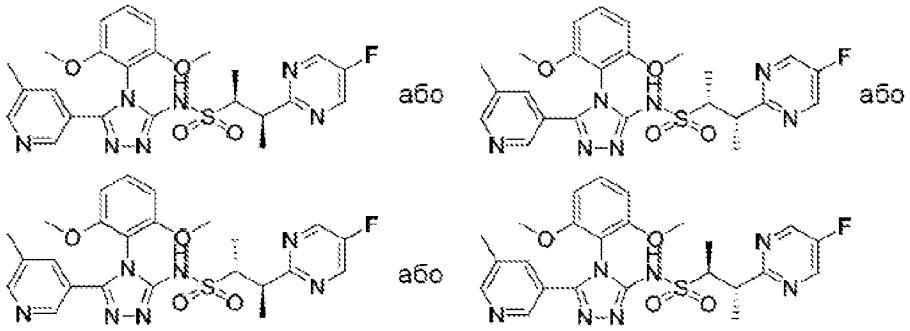
[0480] Приклад 235.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



235.0

[0481] Титульну сполуку згідно з прикладом 235.0 являє собою ізомер, елююємий другим при обробці 234.1 в умовах НФХ, що описані в прикладі 234.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

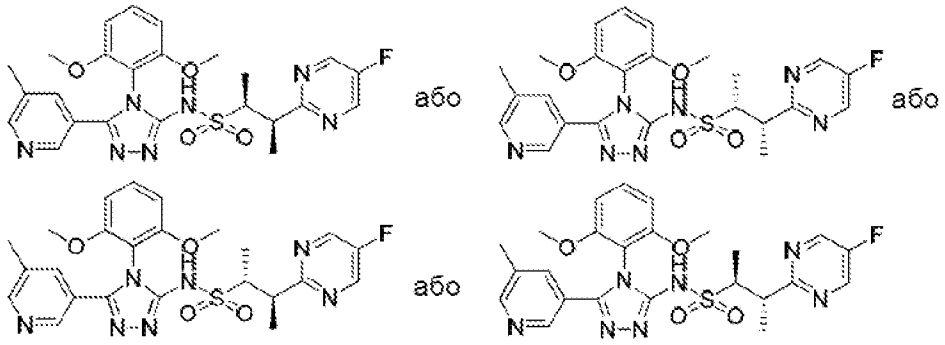
[0482] Приклад 236.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



236.0

[0483] Титульна сполука згідно з прикладом 236.0 являє собою ізомер, елююємий третім при обробці 234.1 в умовах НФХ, що описані в прикладі 234.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

[0484] Приклад 237.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.

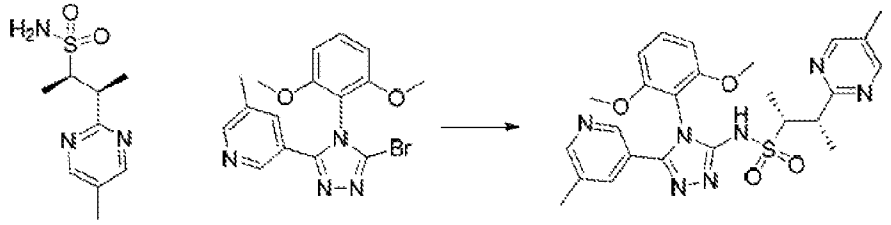


237.0

[0485] Титульна сполука згідно з прикладом 237.0 являє собою ізомер, елююємий четвертим при обробці 234.1 в умовах НФХ, що описані в прикладі 234.0. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

[0486] Приклад В

[0487] Приклад 238.0: Одержання (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.

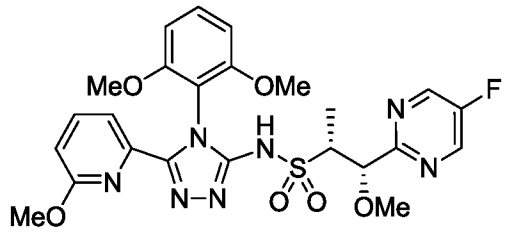
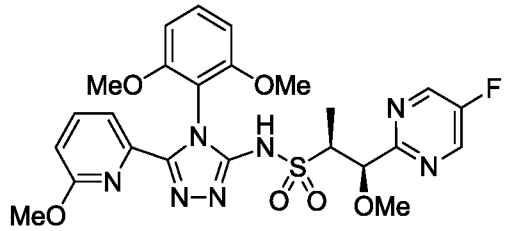


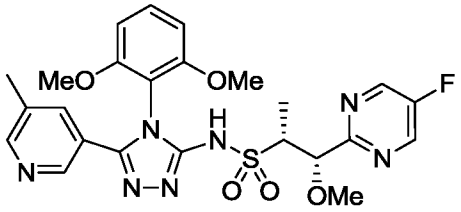
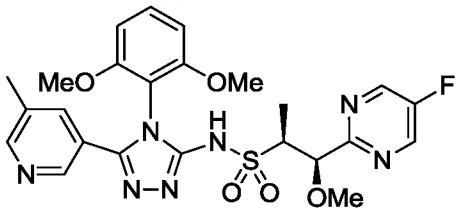
2.0 238.0

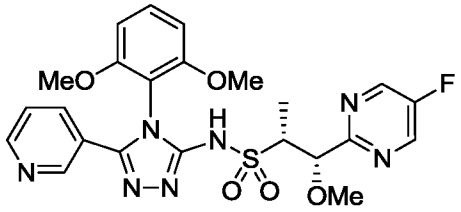
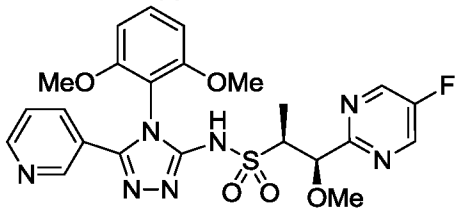
[0488] (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 238.0. Пробірку, що містить (2R,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (378 мг, 1,65 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.0, 809 мг, 2,16 ммоль), йодид міді (I) (161 мг, 0,85 ммоль), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександіамін (0,53 мл, 3,36 ммоль) і карбонат цезію (1,36 г, 4,18 ммоль), дегазували і потім повторно заповнювали побутовим азотом. Операцію вакуумування і повторного заповнення повторювали тричі. В суміш додавали безводний 1,4-діоксан (3,3 мл) і потім гріли темно-синій гетерогенний розчин на попередньо нагрітій плитці-мішалці при 80 °С і відслідковували шляхом РХ-МС. Через 20 годин охолоджували реакційну суміш до КТ і потім розводили водою. В темно-синій гетерогенний розчин обережно додавали водний розчин 1н. HCl до pH ~7. Після чотирьохкратної екстракції ДХМ об'єднували органічні шари, потім промивали один раз 1М водним тіосульфатом натрію. Після сушіння органічного шару над безводним сульфатом магнію, фільтрування і концентрування при зниженому тиску поміщали синьо-зелений залишок в колонку із силікагелем (0-75% 3:1 EtOAc: EtOH в гептанах) з одержанням (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду 238.0 (401 мг) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 524,3 $(M+H)^+$.

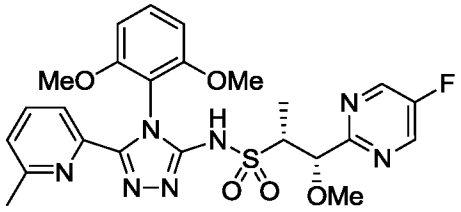
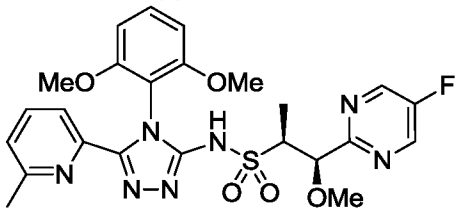
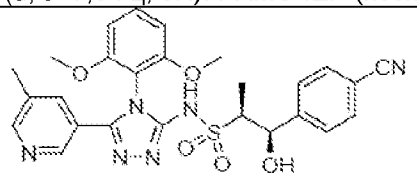
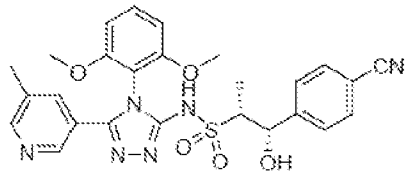
[0489] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі В, з використанням відомих вихідних сполук, таких які зазначені в описі.

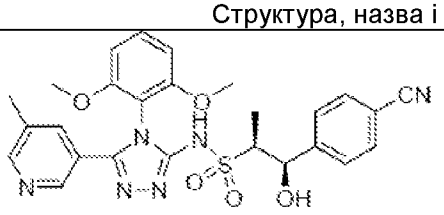
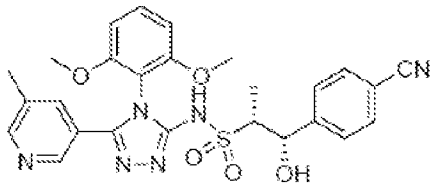
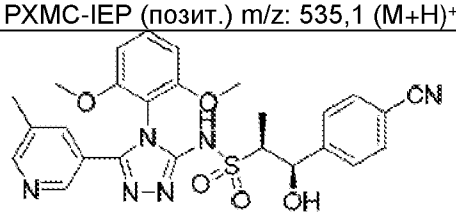
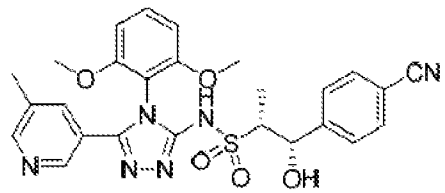
Таблиця 12

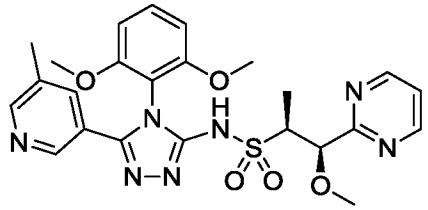
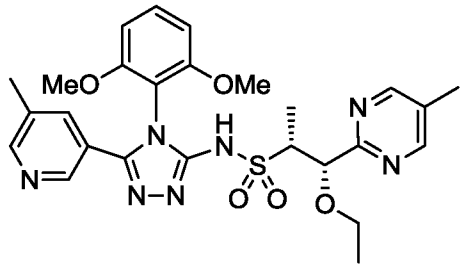
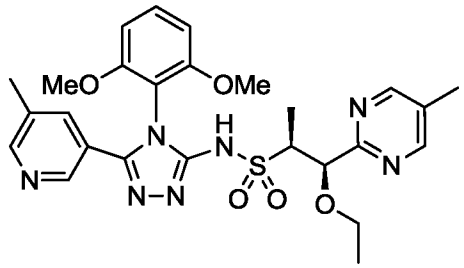
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
239.0 40.0	2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-метоксипіридин (приклад 2.2), (1S,2R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід (приклад 22.0). Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralpak AS (10 мкм) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 80:20 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH, витрата: 70 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 151 бар (15,1 МПа).	Елююємий першим пік:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,61 (s, 2H) 7,54 - 7,65 (m, 2H) 7,26 - 7,38 (m, 1H) 6,68 (d, J=7,0 Гц, 1H) 6,59 (d, J=8,6 Гц, 2H) 4,96 (d, J=4,9 Гц, 1H) 3,65 - 3,80 (m, 7H) 3,33 (s, 3H) 3,16 (s, 3H) 1,39 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 560,2 $(M+H)^+$. Елююємий другим пік:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 560,2 $(M+H)^+$.

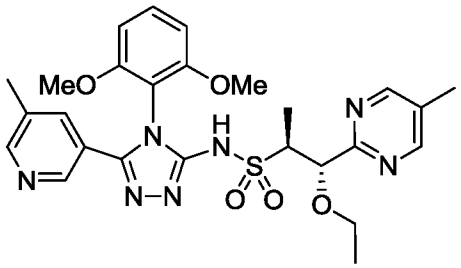
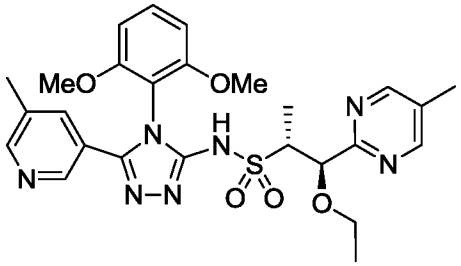
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
241.0 242.0	3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.0), (1S,2R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід (приклад 22.0). Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralpak AS-H (2x25 см), 20% EtOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, 220 нм, об. проби: 0,7 мл, 5 мг/мл, (1:1) EtOH:ДХМ.	Елююємий першим пік:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,1 $(M+H)^+$. Елююємий другим пік:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
243.0 244.0	3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл) піридин (приклад 2.1), (1S,2R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід (приклад 22.0). Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralpak AS-H (2x25 см), 20% EtOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, 220 нм, об. проби: 0,7 мл, 5 мг/мл, (1:1) EtOH:ДХМ.	Елююємий першим пік:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід ^{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), 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$. Елююємий другим пік:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід ^{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), 7,22-7,30 (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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
245.0 246.0	2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-метилпіридин (приклад 2.3), (1S,2R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід (приклад 22.0). Проводили НФХ Thar 80 на 250x30 мм колонці AS-H, 17 мл/хв EtOH (чистий) + 58 г/хв CO_2, 22% співрозчинника, 75 г/хв. Темп. = 37°C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 281 нм. Вводили 0,4 мл розчину 30 мг зразка в 3,0 мл MeOH:ДХМ 2:1; c= 10 мг/мл, 4,0 мг на пробу. Цикл 7,5 хв, час аналізу 14 хв.	Елююємий першим пік:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$. Елююємий другим пік:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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, 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
247.0	(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід (приклад 261.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.0).	 і  (1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 535,1 $(M+H)^+$.

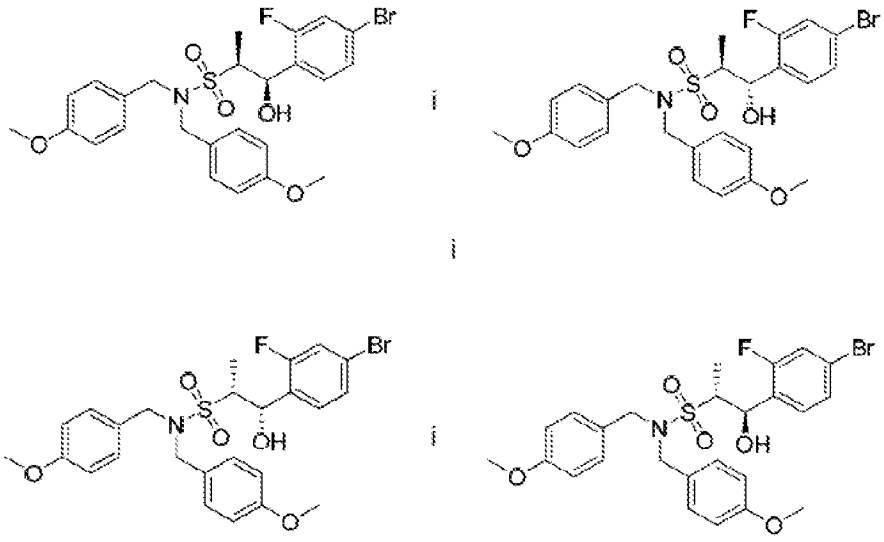
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
248.0	Рацемат 247.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 11 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 535,1 $(M+H)^+$.
249.0	Рацемат 247.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 0,5 мл, 11 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 535,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
250.0	3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.0), (1R,2S)-1-метокси-1-(піримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.4)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(піримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 526,0 (M+H)+.
251.0 252.0	3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.0), (1S,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 15.0), спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralpak AD-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 81:19 (A:B), A: рідкий CO_2, B: MeOH, витрата: 70 мл/хв, 220 гм, тиск на вході 179 бар (17,9 МПа).	Елююємий першим пік:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 554,0 $(M+H)^+$. Елююємий другим пік:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 554,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
253.0 254.0	3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.0), (1S,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 15.1), спосіб препаративної НФХ: колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 80:20 (A:B), A: рідкий CO2, B: EtOH, витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40C, 220 нм, тиск на виході 186 бар (18,6 МПа).	Елююємий першим пік:  (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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), 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,2 $(M+H)^+$. Елююємий другим пік:  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,2 $(M+H)^+$.

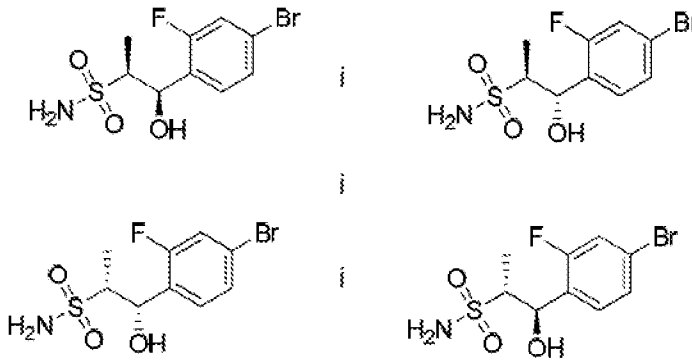
[0490] Приклад C

[0491] Приклад 255.0: Одержання (1S,2R)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



255.1

[0492] (1S,2R)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 255.1. В колбу поміщали N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонамід 12.0 (600 мг, 1,72 ммоль, Jubilant), який переганяли у вигляді азеотропу з толуолом, додавали ТГФ (7 мл) і охолоджували до – 78 °С. Повільно додавали н-бутиллітій (0,72 мл, 1,80 ммоль) і перемішували суміш протягом 10 хвилин. Потім по краплях додавали 4-бром-2-фторбензальдегід (383 мг, 1,89 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакційну суміш додатково перемішували при -78 °С протягом 45 хвилин і потім збільшували температуру реакційної суміші до КТ і перемішували ще 3 години. Реакцію гасили насиченим NH_4Cl і екстрагували суміш EtOAc. Сушили шар в EtOAc, концентрували і очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом 0-40% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням 1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду 255.1 (811 мг, 85%) у вигляді рацемічної суміші чотирьох ізомерів. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 573,9 $(M+H)^+$.



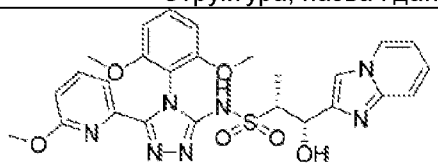
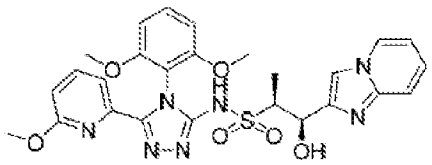
255.0

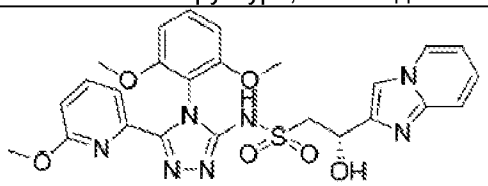
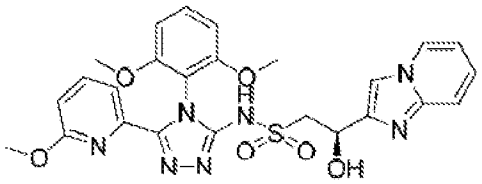
[0493] (1S,2R)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 255.0: В колбу, що містить 1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід 255.1 (603 мг, 1,09 ммоль), додавали ТФО (10,9 мл), потім анізол (0,477 мл, 4,37 ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом ночі і потім концентрували у вакуумі і переганяли у вигляді азеотропу з толуолом для видалення залишкової ТФО. Одержану таким

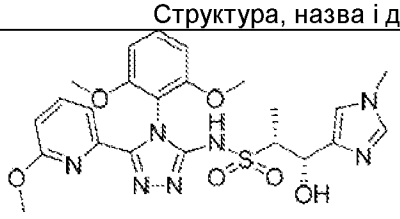
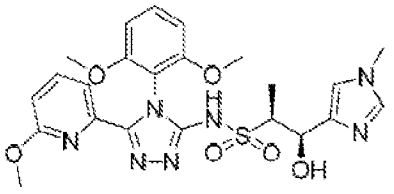
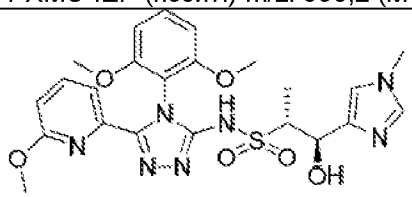
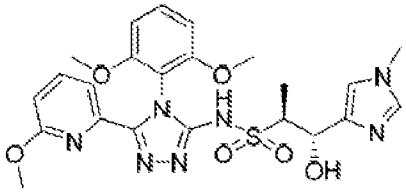
чином речовину очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом 0-8% сумішами MeOH в ДХМ, з одержанням 1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду 255.0 (308 мг, 90%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 336,0 $(M+H)^+$.

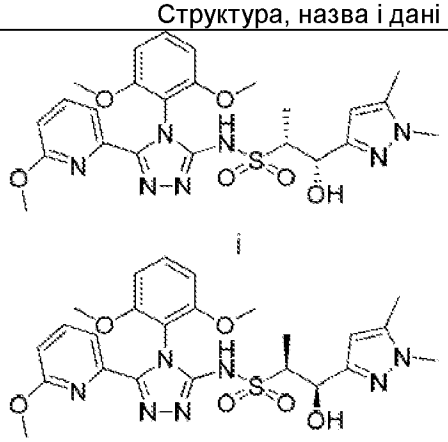
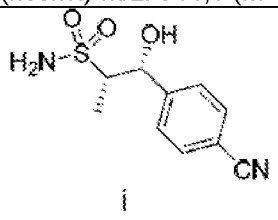
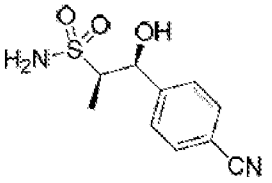
[0494] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі С, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

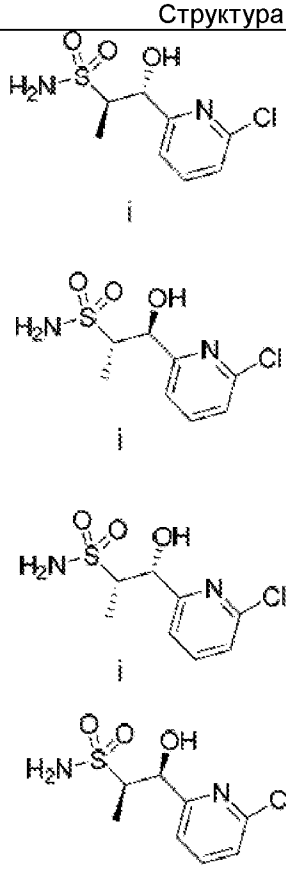
Таблиця 13

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
256.0	імідазо[1,2-a]піридин-2-карбальдегід і сполука згідно з прикладом 5.0	 і  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 566,2 $(M+H)^+$.

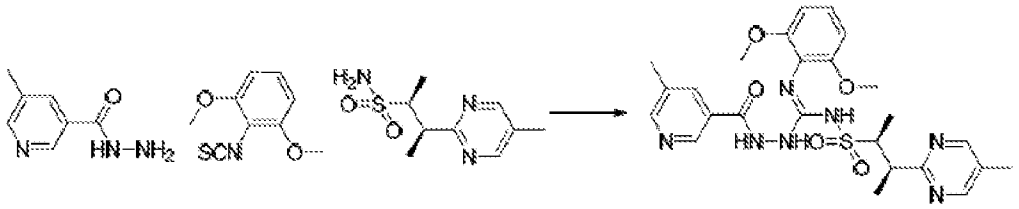
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
257.0	імідазо[1,2-a]піридин-2-карбальдегід, сполука згідно з прикладом 4.0	 і  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)етансульфонамід і (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)етансульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 552,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
258.0	1-метил-1H-імідазол-4-карбальдегід, сполука згідно з прикладом 5.0	 і  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл) пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.
259.0	1-метил-1H-імідазол-4-карбальдегід, сполука згідно з прикладом 5.0	 і  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
260.0	1,5-диметил-1H-піразол-3-карбальдегід, сполуку згідно з прикладом 5.0	 і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
261.0	Сполуку згідно з прикладом 12.0, 4-формілбензонітрил. Син- і анти-діастереомери розділяли шляхом очищення на системі Isco CombiFlash з використанням колонки Redi з 220 г силікагелю, 0-100% EtOAc/гексани в якості елюента, після альдольної реакції.	 і  (1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 263,0 $(M+Na)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
262.0	Сполука згідно з прикладом 12.0, 6-хлорпіколінальдегід	 (1R,2S)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід РХМС-IEP (позит.) m/z: 251,0 $(M+H)^+$.

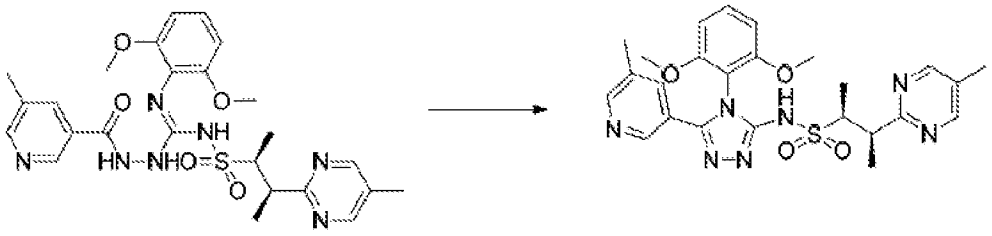
[0495] Приклад 263.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.



1.0 10.0 263.1

[0496] (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-N-(((2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)гідразинкарбоксимідамід, приклад 263.1. В колбу, що містить сполуку згідно з прикладом 10.0 (1,10 г, 4,82 ммоль), додавали ACN (23 мл). Через 3 хвилини обережно частинами додавали сполуку згідно з прикладом 1.0 (981 мг, 5,03 ммоль). Суміш охолоджували на льодяній бані до 10 °C і потім обережно частинами додавали карбонат цезію (2,07 г, 6,34 ммоль). Після завершення додавання карбонату цезію залишали суміш нагріватися до 23 °C і відслідковували шляхом РХ-МС. Через 22 години охолоджували суміш на бані лід-вода. Через 20 хвилин обережно частинами додавали 5-метилнікотиногідразид (773 мг, 4,86 ммоль) (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co.) і потім нітрат срібла (1,65 г, 9,73 ммоль). Суміш залишали нагріватися до 23 °C і відслідковували шляхом РХ-МС. Ще через 30 хвилин

концентрували суміш при зниженому тиску. Чорний залишок розводили хлороформом і потім поміщали в колонку із силікагелем (0-85% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах). Об'єднували фракції, що містять цільовий продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням світло-жовтої плівки, яка тужавіла з утворенням (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-N-(((2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-іл) сульфоніл)гідразинкарбоксимідаміду 263.1 (2,58 г, 4,76 ммоль, вихід 99%) у вигляді білуватої клейкої піни, яку використовували без додаткового очищення. Мас-спектр (позит.) m/z: 542,2 $(M+H)^+$.



263.1 263.0

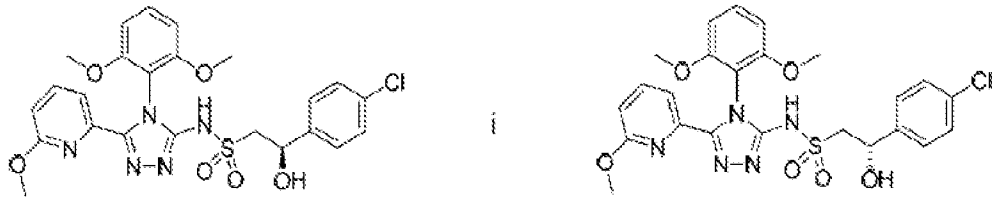
[0497] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 263.0. В колбу, що містить (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-N-(((2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)гідразинкарбоксимідамід 263.1 (2,58 г, 4,76 ммоль) в 1,4-діоксані (19 мл), по краплях додавали метансульфокислоту (0,93 мл, 14,3 ммоль). Після завершення додавання метансульфокислоти гріли суміш на попередньо нагрітій плитці-мішалці при 100 °C і відслідковували шляхом РХ-МС. Через 7,5 години охолоджували реакційну суміш до КТ і потім розводили 15 мл води. pH обережно доводили, додаючи по краплях насичений водний розчин бікарбонату натрію, до pH~7. Потім тричі екстрагували суміш ДХМ. Об'єднували органічні шари і потім концентрували при зниженому тиску. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (80 г), елюючи з градієнтом 0-75% сумішами (3:1 EtOAc: EtOH) в гептанах. Об'єднували фракції, що містять цільовий продукт, потім концентрували з одержанням (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду 263.0 (1,63 г, 3,13 ммоль, вихід 66%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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 (позит.) m/z: 524,2 $(M+H)^+$.

[0498] Приклад 264.0: Одержання (R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.

264.1

[0499] (R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід і (S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід, приклад 264.1. N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл) етил)метансульфонамід (приклад 4.0, 210 мг, 0,415 ммоль) переганяли у вигляді азеотропу з толуолом і потім розчиняли

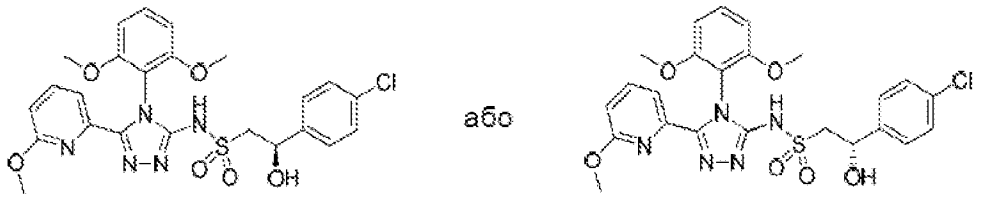
в ТГФ (2 мл). Потім охолоджували розчин до – 78 °С. В суміш по краплях додавали розчин бутиллітію (2,5М в гексанах (0,183 мл, 0,46 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) і перемішували протягом 10 хвилин при -78 °С. По краплях додавали розчин 4-хлорбензальдегіду (0,059 мл, 0,50 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ТГФ (1 мл) і продовжували перемішувати при -78 °С протягом 45 хвилин. Потім залишали суміш нагріватися до КТ на 1 годину. Реакцію гасили насиченим NH_4Cl (5 мл), розводили суміш водою (10 мл) і ДХМ (10 мл). Розділяли два шари. Водний шар екстрагували ДХМ (2х10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-50% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 264.1 (247 мг, 0,38 ммоль, вихід 92%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 646,3 $(M+H)^+$.



264.0

[0500] (R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід і (S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 264.0. Суміш 264.1 (243 мг, 0,376 ммоль) і дифтортриметилсиліката трис(диметиламіно)сульфонію (311 мг, 1,13 ммоль) (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ДМФ (2 мл) гріли при 60 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc (20 мл) і 0,1н. HCl (водна) (20 мл). Органічний шар додатково промивали 0,1н. HCl (водна) (3х20 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами (3:1 EtOAc: EtOH) в гексанах, з одержанням титульної сполуки 264.0 (186 мг, 0,341 ммоль, вихід 91%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 546,1 $(M+H)^+$.

[0501] Приклад 265.0: Одержання (R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.

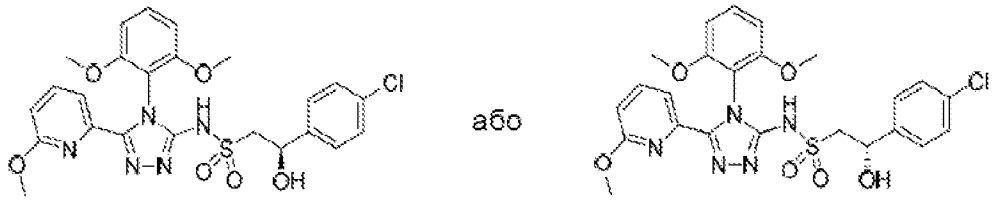


265.0

[0502] (R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4Н-1,2,4-

триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 265.0. Титульна сполука 265.0 являє собою ізомер, елююємий першим при обробці 264.0 в наступних умовах НФХ: колонка OJ-H (2x25 см), 20% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 70 мл/хв, довжина хвилі = 220 нм, об. проби: 1 мл, 5 мг/мл розчину 264.0 в MeOH. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 546,0 $(M+H)^+$.

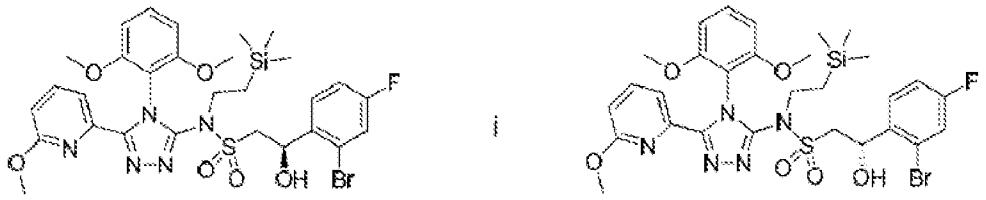
[0503] Приклад 266.0: Одержання (R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



266.0

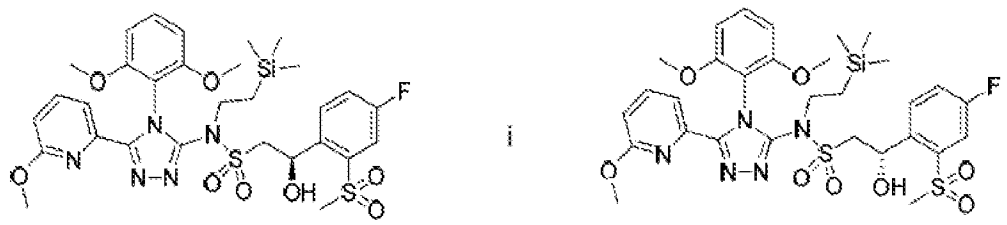
[0504] (R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 266.0. Сполука згідно з прикладом 266.0 являє собою енантіомер 265.0. Сполука 266.0 являє собою ізомер, елююємий другим при обробці 264.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 265.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 546,2 $(M+H)^+$.

[0505] Приклад 267.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



267.1

[0506] (R)-2-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил) етансульфонамід і (R)-2-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил)етансульфонамід, приклад 267.1. Титульну сполуку одержували зі сполуки згідно з прикладом 4.0 (1,52 г, 3,01 ммоль) і 2-бром-4-фторбензальдегіду (комерційно доступний в Oakwood Products, Inc.) (0,732 г, 3,61 ммоль) за допомогою способу, що описаний в прикладі 264.0, одержували титульну сполуку 267.1 (1,77 г, 2,50 ммоль, вихід 83%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 708,0 $(M+H)^+$.



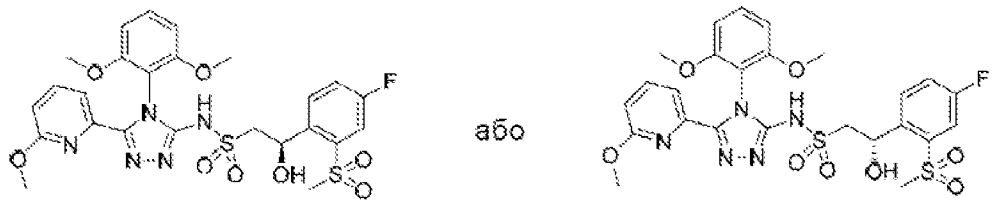
267.2

[0507] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл) етил)етансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід, приклад 267.2. Суміш метансульфінату натрію (508 мг, 4,23 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), йодиду міді (I) (81 мг, 0,42 ммоль, комерційно доступний в Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA, USA) і N,N'-диметилетилендіаміну (91 мкл, 0,85 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ДМСО (8,5 мл) продували азотом протягом 2 хвилин. В суміш додавали 2-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл) етил)етансульфонамід (267.1, 600 мг, 0,85 ммоль) і через суміш ще хвилину продували N_2. Потім гріли суміш при 110 °C протягом 22 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили насиченим NH_4Cl (водний) (80 мл) і EtOAc (80 мл). Розділяли два шари. Органічний шар промивали насиченим NH_4Cl (3x80 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (24 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 267.2 (380 мг, 0,54 ммоль, вихід 63%) у вигляді білої твердої речовини, РХМС-IEP (позит.) m/z: 708,2 $(M+H)^+$; і побічного продукту N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонаміду (приклад 267.3) (118 мг, 0,19 ммоль, вихід 22%) у вигляді білої твердої речовини.

267.0

[0508] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 267.0. Титульну сполуку одержували з 267.2 (150 мг, 0,212 ммоль) за допомогою способу, що описаний в прикладі 264.0, одержували титульну сполуку згідно з прикладом 267.0 (45 мг, 0,074 ммоль, вихід 35%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

[0509] Приклад 268.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.

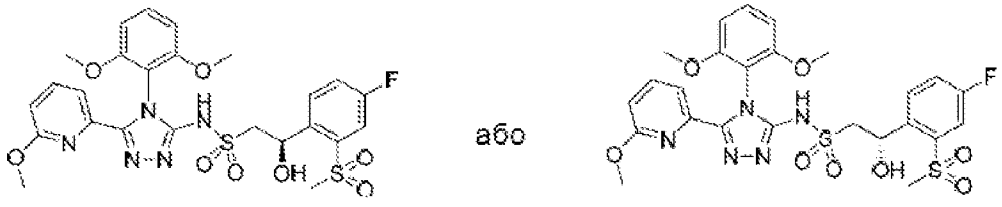


або

268.0

[0510] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 268.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим в наступних умовах НФХ: система НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка AS, 24 г/хв EtOH (чистий) + 56 г/хв CO_2, 30% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 23 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 293 нм. Вводили 0,35 мл розчину, одержаного при розчиненні 40 мг зразка 267.0 в 10 мл MeOH, c= 4,0 мг/мл, 1,4 мг на пробу. Цикл 8 хв, час аналізу = 14 хв. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

[0511] Приклад 269.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.

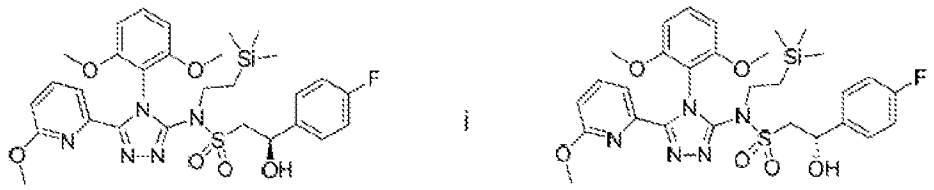


або

269.0

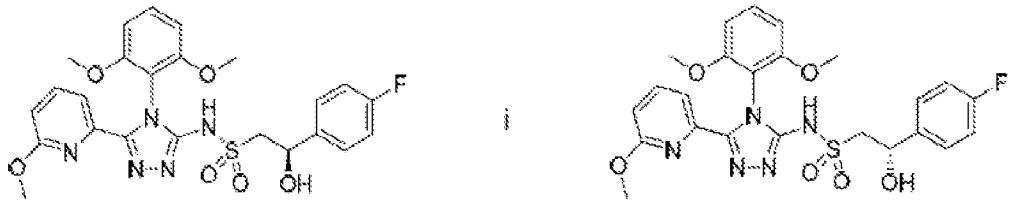
[0512] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 269.0. Сполука згідно з прикладом 269.0 являє собою енантіомер сполуки згідно з прикладом 268.0. Сполука згідно з прикладом 269.0 являє собою ізомер, елююємий другим при обробці 267.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 268.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

[0513] Приклад 270.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



270.1

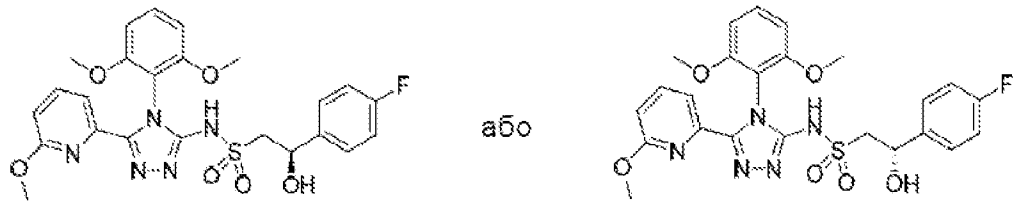
[0514] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід і (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід, приклад 270.1. Титульну сполуку одержували в якості побічного продукту синтезу згідно з прикладом 267.2. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 630,2 $(M+H)^+$.



270.0

[0515] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 270.0. Титульну сполуку одержували з 270.1 (113 мг, 0,179 ммоль) і дифтортриметилсилікату трис(диметиламіно)-сульфонію (148 мг, 0,538 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) за допомогою способу, що описаний в прикладі 264.0. Одержували титульну сполуку 270.0 (64 мг, 0,12 ммоль, вихід 88%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

[0516] Приклад 271.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.

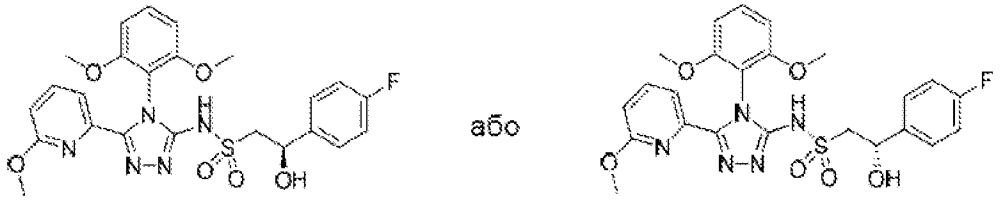


271.0

[0517] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 271.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим в наступних умовах НФХ: НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка AD, 40 г/хв EtOH (чистий) + 40 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 22 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 295 нм. Вводили 1,0

мл розчину, одержаного при розчиненні 63 мг зразка сполуки згідно з прикладом 270.0 в 10 мл MeOH, c= 6,3 мг/мл, 6,3 мг на пробу. Цикл 8,2 хв, час аналізу = 14 хв. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

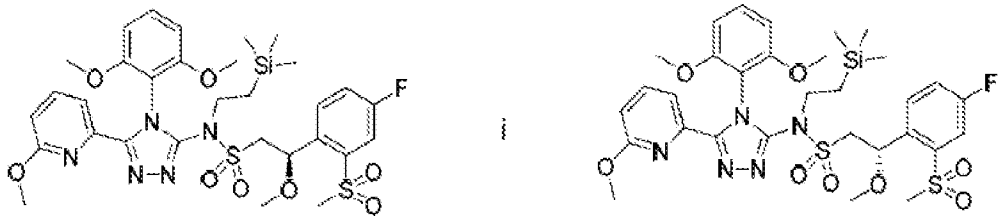
[0518] Приклад 272.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



272.0

[0519] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 272.0. Сполука згідно з прикладом 272.0 являє собою енантіомер сполуки згідно з прикладом 271.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим при обробці 270.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 271.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

[0520] Приклад 273.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонаміду і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонаміду.



273.1

[0521] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил) етансульфонамід і (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метокси-N-(2-(триметилсиліл) етил)етансульфонамід, приклад 273.1. В розчин N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонаміду 267.2 (224 мг, 0,32 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) при 0 °C додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральній олії (15,2 мг, 0,38 ммоль)) (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Суміш нагрівали до КТ протягом 15 хвилин. По краплях вводили розчин йодметану (стабілізований, 0,026 мл, 0,41 ммоль, комерційно доступний в Acros Organics, NJ, USA) в ДМФ (0,50 мл). Через 30 хвилин гасили реакцію шляхом додавання водного насиченого NH_4Cl (25 мл) і потім екстрагували EtOAc (25 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (3x25 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину

наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-50% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 273.1 (166 мг, 0,23 ммоль, вихід 73%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 722,2 $(M+H)^+$.

273.0

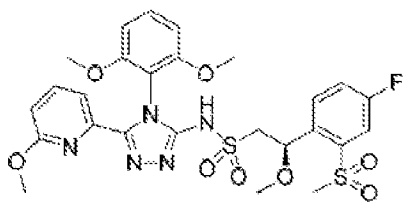
[0522] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 273.0. Титульну сполуку одержували з 273.1 (162 мг, 0,22 ммоль) і дифтортриметилсилікату (IV) трис(диметиламіно)сульфонію (185 мг, 0,67 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) за допомогою способу, що описаний в прикладі 264.0. Одержували титульну сполуку 273.0 (133 мг, 0,21 ммоль, вихід 95%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 622,1 $(M+H)^+$.

[0523] Приклад 274.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонаміду або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонаміду.

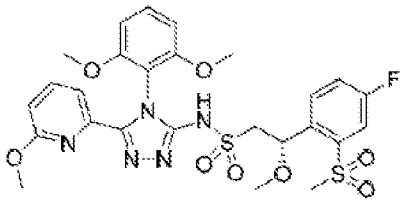
274.0

[0524] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 274.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим в наступних умовах НФХ: колонка IA (2x15 см), 30% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, довжина хвилі = 220 нм. Об. проби: 1,0 мл 4 мг/мл розчину 273.0 в 1:1 ДХМ : MeOH на пробу. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 622,1 $(M+H)^+$.

[0525] Приклад 275.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонаміду або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонаміду.



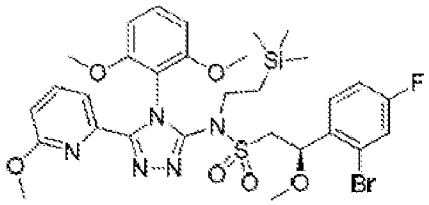
або



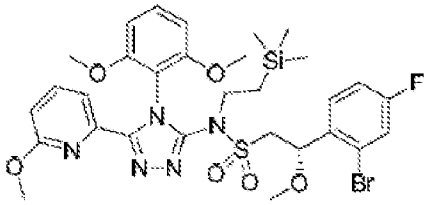
275.0

[0526] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 275.0. Сполука згідно з прикладом 275.0 являє собою енантіомер 274.0. Зазначена сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки IA в умовах, що описані в прикладі 274.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 622,1 $(M+H)^+$.

[0527] Приклад 276.0: (R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід і (S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід.

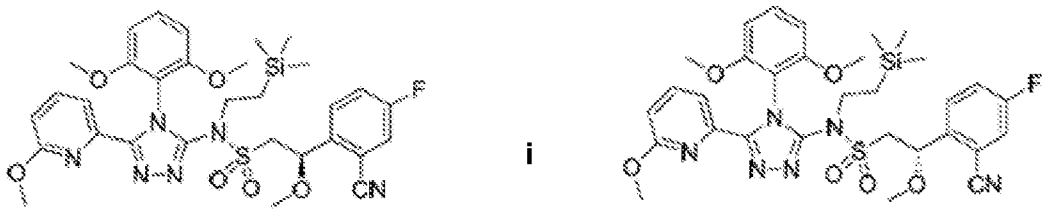


і



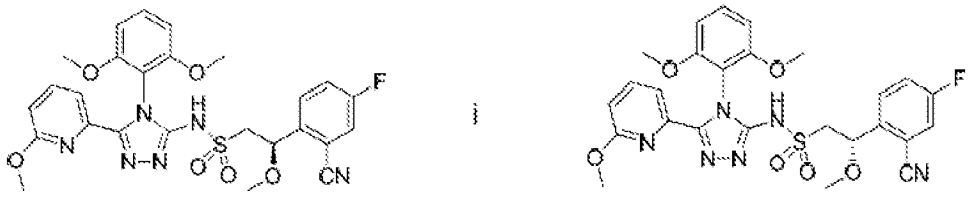
276.1

[0528] (R)-2-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід і (S)-2-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід, приклад 276.1. В розчин 2-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонаміду 267.1 (881 мг, 1,24 ммоль) в ДМФ (6 мл) при 0 °C додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральній олії (59,7 мг, 1,49 ммоль), комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Суміш нагрівали до КТ протягом 15 хвилин. В одержану суміш по краплях додавали йодметан (стабілізований (0,100 мл, 1,62 ммоль), комерційно доступний в Acros Organics, NJ, USA) в ДМФ (1,5 мл). Через 50 хвилин гасили реакцію насиченим водним розчином NH_4Cl (50 мл), розводили суміш EtOAc (50 мл). Розділяли шари. Органічний шар промивали сольовим розчином (3x50 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-50% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 276.1 (875 мг, 1,21 ммоль, вихід 97%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 722,2 $(M+H)^+$.



276.2

[0529] (R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід і (S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід, приклад 276.2. В пробірку для мікрохвильового реактора поміщали 2-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід 276.1 (199 мг, 0,28 ммоль), ціанід цинку (53,3 мг, 0,45 ммоль, комерційно доступний в Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company, Ward Hill, MA, USA) і ДМФ (3 мл) і потім через суміш продували N_2 протягом 3 хвилин. В суміш додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій (0) (63,6 мг, 0,055 ммоль, комерційно доступний в Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA, USA) і знову дегазували суміш азотом. Реакційну суміш гріли при 120 °C протягом години в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розводили водою (30 мл) і EtOAc (30 мл). Розділяли шари. Органічний шар промивали сольовим розчином (3x30 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-70% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 276.2 (141 мг, 0,211 ммоль, вихід 77%) у вигляді безбарвної плівки. РХМС-IEP (позит.), m/z: 669,2 $(M+H)^+$.



276.0

[0530] (R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід і (S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 276.0. Титульну сполуку одержували з 276.2 (137 мг, 0,205 ммоль) і дифтортриметилсилікату (IV) трис(диметиламіно)сульфонію (169 мг, 0,615 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) за допомогою способу, що описаний в прикладі 264.0. Одержували титульну сполуку 267.0 (90 мг, 0,16 ммоль, вихід 77%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 569,2 $(M+H)^+$.

[0531] Приклад 277.0: Одержання (R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду або (S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду.

277.0

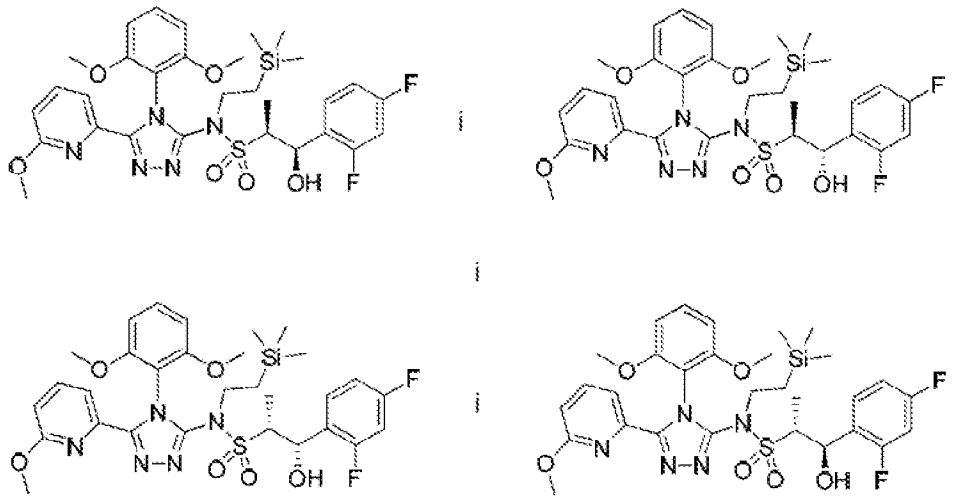
[0532] (R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід або (S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 277.0. Титульна сполука 277.0 являє собою ізомер, елююємий першим в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка CC4, 40 г/хв MeOH (чистий) + 40 г/хв CO_2, 50% співрозчинника 80 г/хв. Температура = 26 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 297 нм. Вводили 0,6 мл розчину, одержаного при розчиненні 77 мг зразка 276.0 в 14 мл MeOH : ДХМ, 8:6, c= 5,5 мг/мл, 3,3 мг на пробу. Цикл 6,2 хв, час аналізу = 15 хв. РХМС-IEP (позит.), m/z: 569,2 $(M+H)^+$.

[0533] Приклад 278.0: Одержання (R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду або (S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду.

278.0

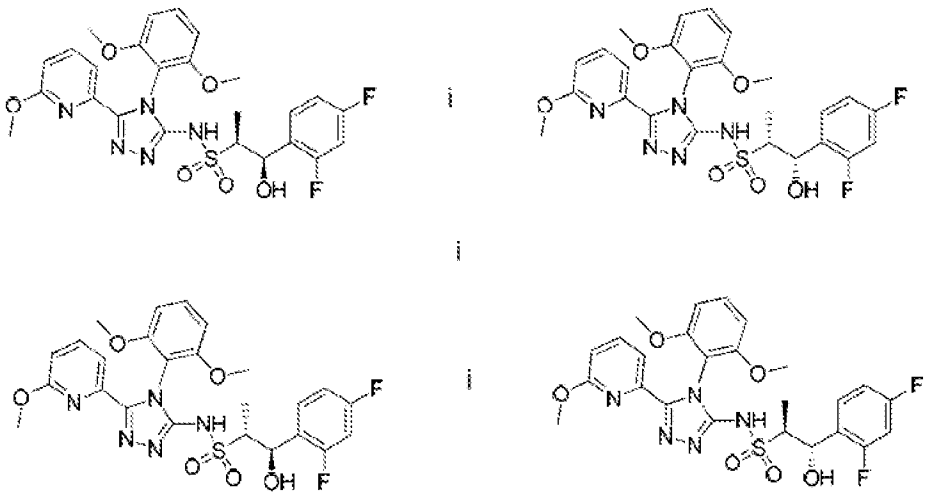
[0534] (R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід або (S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 278.0. Сполука згідно з прикладом 278.0 являє собою енантіомер сполуки згідно з прикладом 277.0. Сполука згідно з прикладом 278.0 являє собою ізомер, елююємий другим з колонки CC4 в умовах, що описані в прикладі 277.0. РХМС-IEP (позит.), m/z: 569,2 $(M+H)^+$.

[0535] Приклад 279.0: Одержання (1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



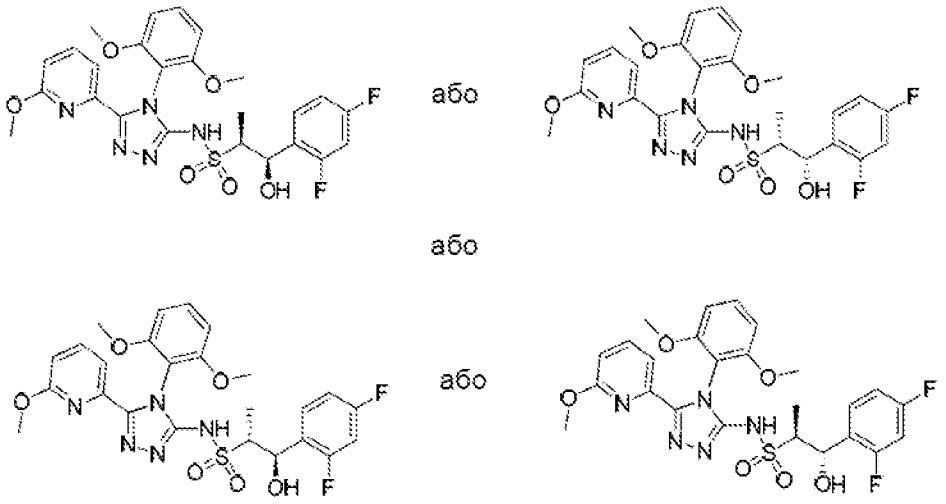
279.1

[0536] (1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 279.1. N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід (приклад 5.0) (311 мг, 0,598 ммоль) переганяли у вигляді азеотропу з толуолом і потім розчиняли в ТГФ (3 мл). Розчин охолоджували до -78 °C. В суміш по краплях додавали розчин н-бутиллітію (2,5M в гексанах (0,24 мл, 0,60 ммоль), комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), після чого перемішували реакційну суміш при -78 °C протягом 10 хвилин. Потім по краплях вводили розчин 2,4-дифторбензальдегіду (102 мг, 0,718 ммоль, комерційно доступний в Fluka Chemie GmbH, Buchs, Switzerland) в ТГФ (1,0 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 15 хвилин і потім нагрівали до КТ протягом 1 години. Реакцію гасили насиченим NH_4Cl (водний) і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином залишок наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо упакованій колонці із силікагелем Redi-Sep (24 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 279.1 (266 мг, 0,402 ммоль, вихід 67%) у вигляді безбарвної густої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 662,3 $(M+H)^+$.



279.2

[0537] (1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 279.2. Суміш 279.1 (263 мг, 0,397 ммоль) і дифтортриметилсилікату (IV) трис(диметиламіно)сульфонію (438 мг, 1,59 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ДМФ (3 мл) гріли при 60 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc (30 мл), промивали 0,1н. HCl (30 мл), потім сольовим розчином (3x30 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-50% сумішами EtOAc в ДХМ, з одержанням титульної сполуки 279.2 (102 мг, 0,18 ммоль, вихід 46%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 562,1 $(M+H)^+$.

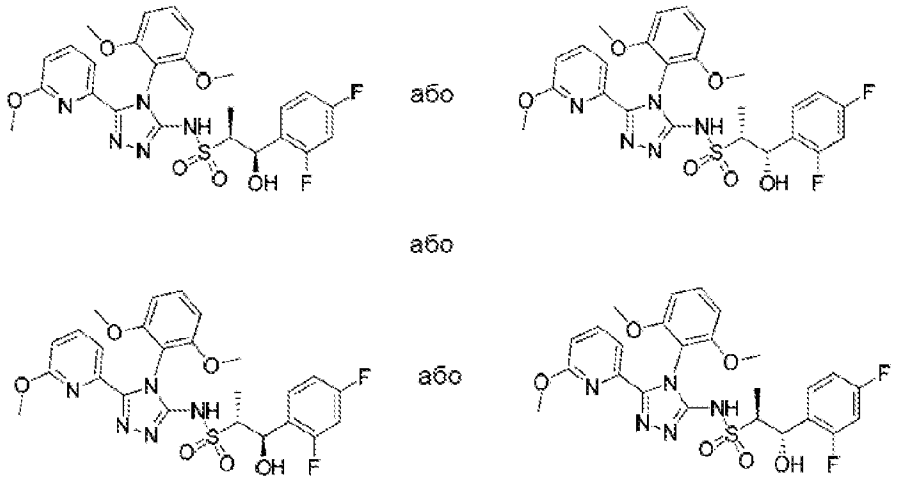


279.0

[0538] (1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-

2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 279.0. Сполука згідно з прикладом 279.0 являє собою енантіомер, елююємий першим з колонки AD-H в наступних умовах: проводили НФХ на Thar 80, колонка 250x30 мм AD-H, 32 г/хв EtOH (чистий) + 48 г/хв CO_2, 40% співрозчинника, 80 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 21 °C; довжина хвилі = 215 нм. Вводили 0,5 мл розчину 279.2 в 1:1 MeOH/ДХМ (c= 12,5 мг/мл, для розчинения зразка використовували краплю аміаку), 6,2 мг на пробу. цикл 18 хв, час аналізу 22 хв. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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, 1 H) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 562,1 $(M+H)^+$.

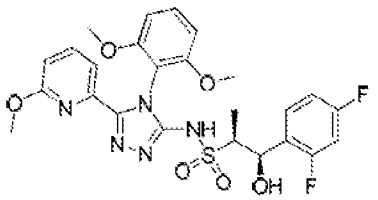
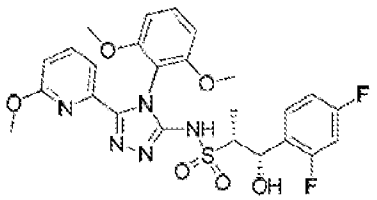
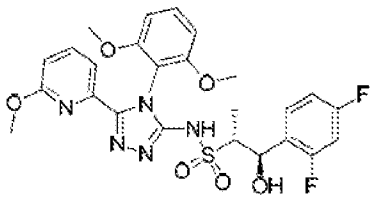
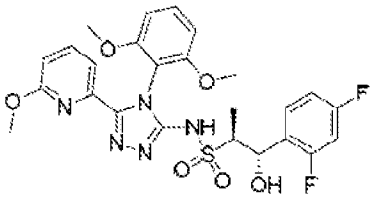
[0539] Приклад 280: Одержання (1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



280.0

[0540] (1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 280.0. Сполука згідно з прикладом 280.0 являє собою енантіомер 279.0. Сполука згідно з прикладом 280.0 являє собою діастереомер, елююємий четвертим з колонки AD-H в умовах, що описані в прикладі 279.0. РХМС-IEP (позит.), m/z: 562,1 $(M+H)^+$.

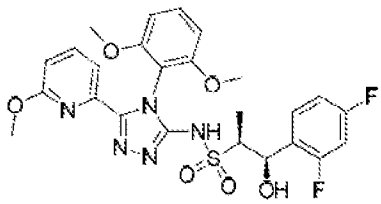
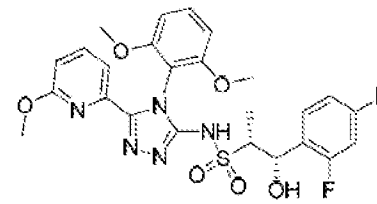
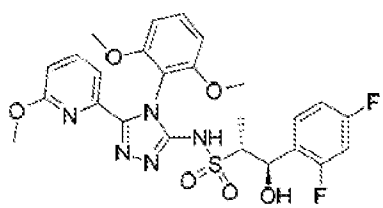
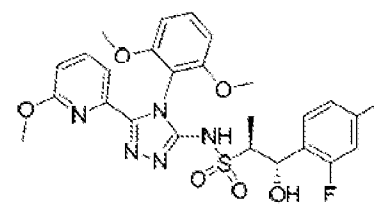
[0541] Приклад 281.0: Одержання (1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.


або

або

або


281.0

[0542] (1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 281.0. Сполука згідно з прикладом 281.0 являє собою діастереомер, елююємий другим з колонки AD-H в умовах, що описані в прикладі 279.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 562,3 $(M+H)^+$.

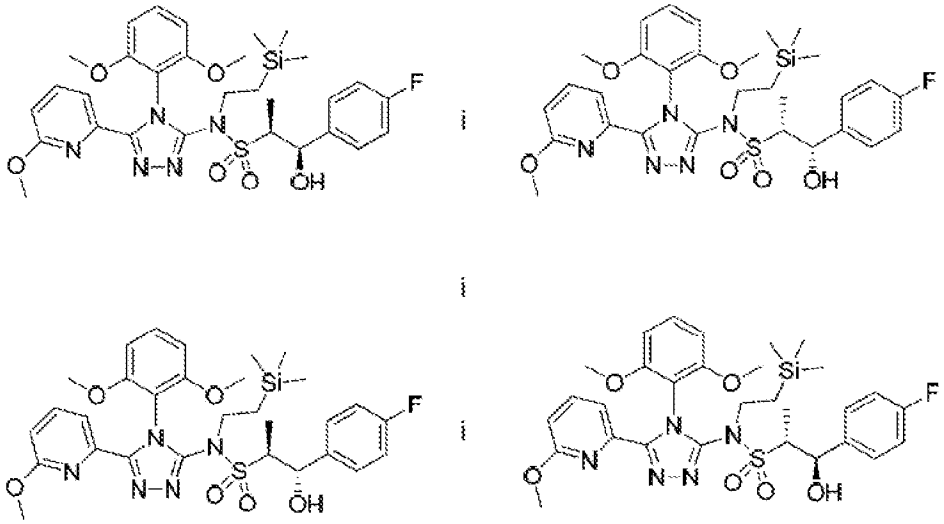
[0543] Приклад 282.0: Одержання (1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.


або

або

або


282.0

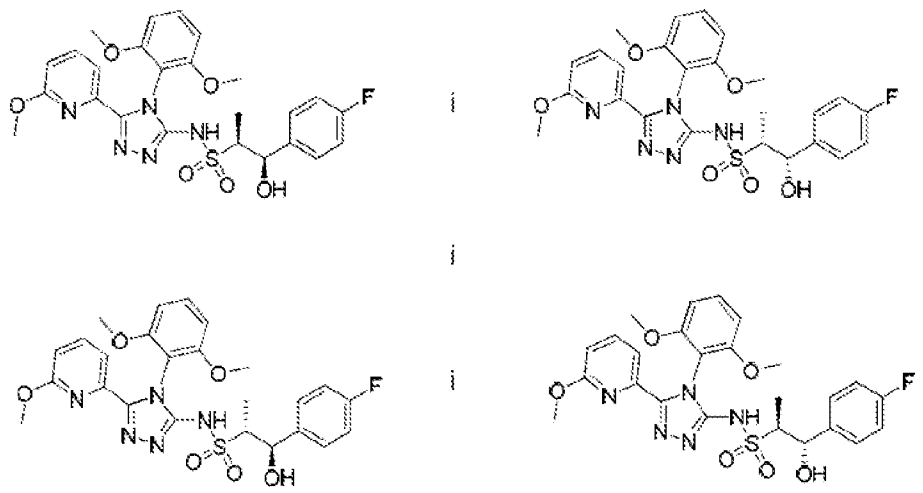
[0544] (1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 282.0. Сполука згідно з прикладом 282.0 являє собою енантіомер 281.0. Сполука згідно з прикладом 282.0 являє собою діастереомер, елююємий третім з колонки AD-H в умовах, що описані в прикладі 279.0. РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 562,1 $(M+H)^+$.

[0545] Приклад 283.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



283.1

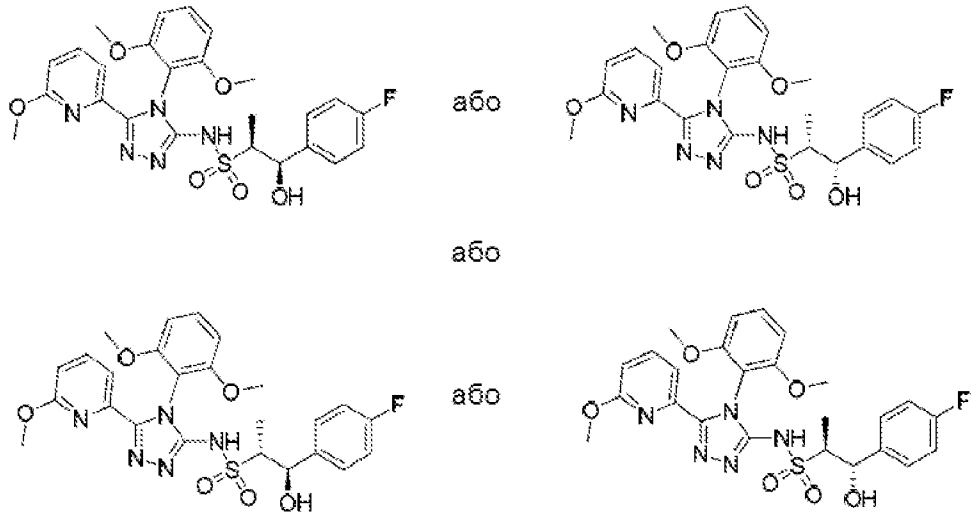
[0546] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід, приклад 283.1. Титульну сполуку одержували зі сполуки згідно з прикладом 5.0 (401 мг, 0,77 ммоль) і 4-фторбензальдегіду (115 мг, 0,93 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) за допомогою способу, що описаний в прикладі С. Титульну сполуку 283.1 (451 мг, 0,701 ммоль, вихід 91%) одержували у вигляді білуватої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 644,3 $(M+H)^+$.



283.0

[0547] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 283.0. Титульну сполуку одержували з 283.1 (445 мг, 0,69 ммоль) за допомогою способу, що описаний в прикладі 279.2. Одержували титульну сполуку 283.0 (236 мг, 0,43 ммоль, вихід 63%) у вигляді білої кристалічної твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 544,2 $(M+H)^+$.

[0548] Приклад 284.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



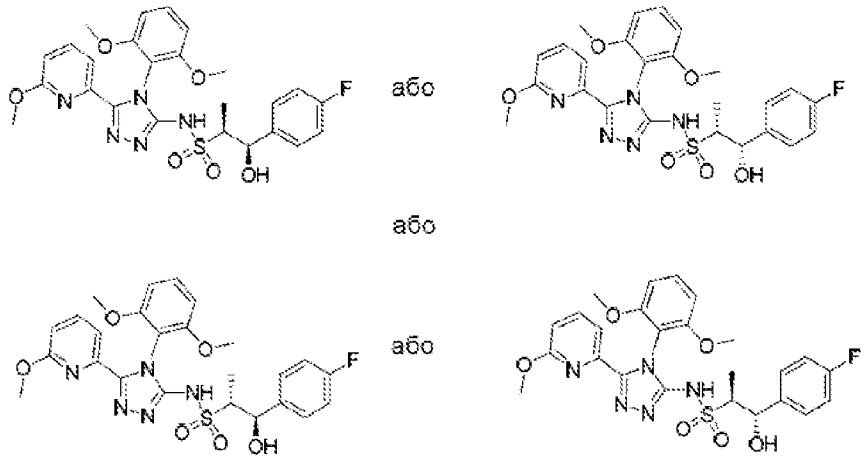
284.0

[0549] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-

(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 284.0. Суміш чотирьох ізомерів (приклад 283.0) очищували за допомогою хірального розділення шляхом НФХ в три стадії, одержували чотири чистих енантіомера. Стадія 1. Відділення 284.0 (ізомер, елююємий першим з колонки OD-H в способі аналітичної хіральної ВЕРХ) і 285.0 (ізомер, елююємий другим з колонки OD-H в способі аналітичної хіральної ВЕРХ) від 286.0 (ізомер, елююємий третім з колонки OD-H в способі аналітичної хіральної ВЕРХ) і 287.0 (ізомер, елююємий четвертим з колонки OD-H в способі аналітичної хіральної ВЕРХ) за допомогою способу препаративного розділення: колонка OD-H (2x25 см – 3x15 см), 15% EtOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 65 мл/хв, 220 нм. Об'єм проби 0,75 мл, 4 мг/мл 1:4 ДХМ/MeOH. Стадія 2. Відділення сполуки згідно з прикладом 286.0 від сполуки згідно з прикладом 287.0 за допомогою способу препаративного розділення: колонка IC (2x15 см), 20% EtOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 65 мл/хв, 220 нм. Стадія 3. Повторна обробка сполуки згідно з прикладом 285.0 за допомогою способу препаративного розділення: колонка AD-H (2x15 см), 35% EtOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 65 мл/хв.

[0550] Сполука згідно з прикладом 284.0 являє собою енантіомер, елююємий першим з колонки OD-H (стадія 1), що описано вище. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

[0551] Приклад 285.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.

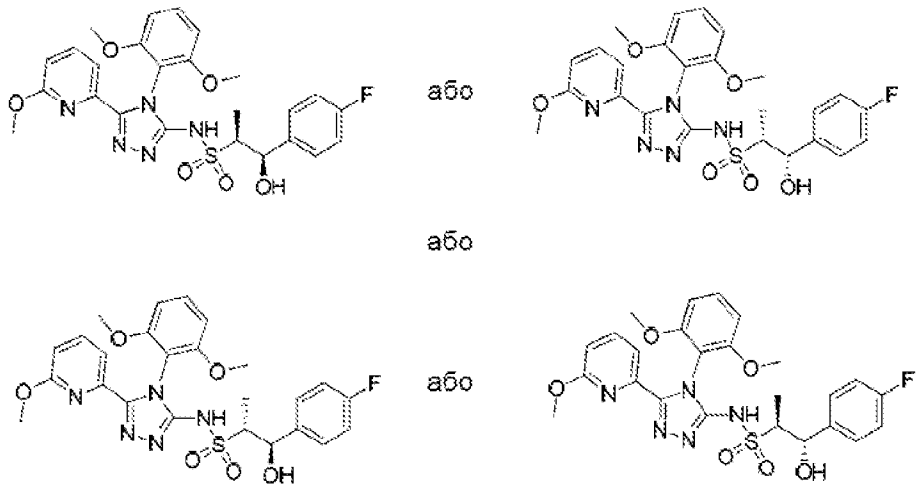


285.0

[0552] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 285.0. Сполука згідно з прикладом 285.0 являє собою енантіомер 284.0. Сполука згідно з прикладом 285.0 являє собою енантіомер, елююємий другим з колонки OD-H (стадія 1), який потім очищували на колонці AD-H (стадія 3), як описано вище в прикладі 284.0. РХМС-ІЕР

(позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

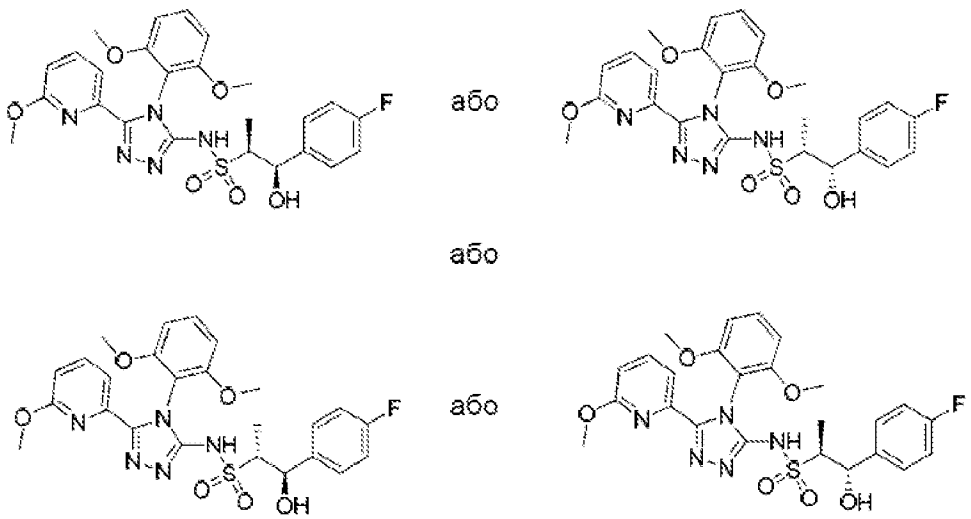
[0553] Приклад 286.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



286.0

[0554] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 286.0. Сполука згідно з прикладом 286.0 являє собою енантіомер, елююємий першим з колонки IC (стадія 2), що описано вище в прикладі 284.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,2 $(M+H)^+$.

[0555] Приклад 287.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.

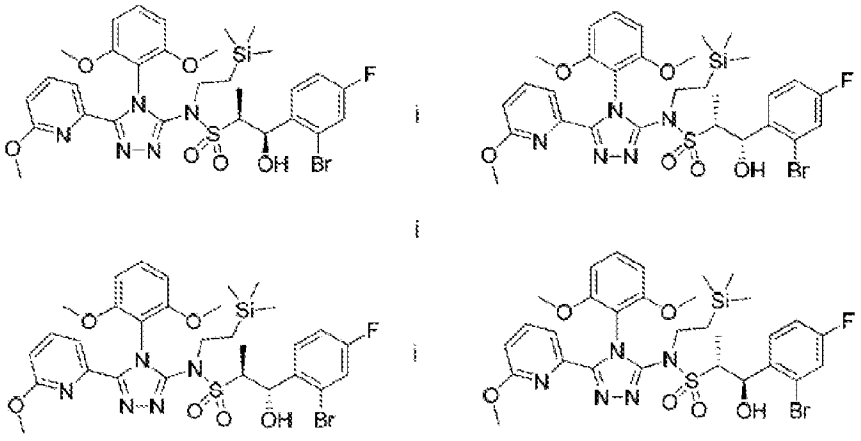


або або або

287.0

[0556] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 287.0. Сполука згідно з прикладом 287.0 являє собою енантіомер 286.0. Сполука згідно з прикладом 287.0 являє собою енантіомер, елююємий другим з колонки IC (стадія 2), що описано вище в прикладі 284.0. РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,2 $(M+H)^+$.

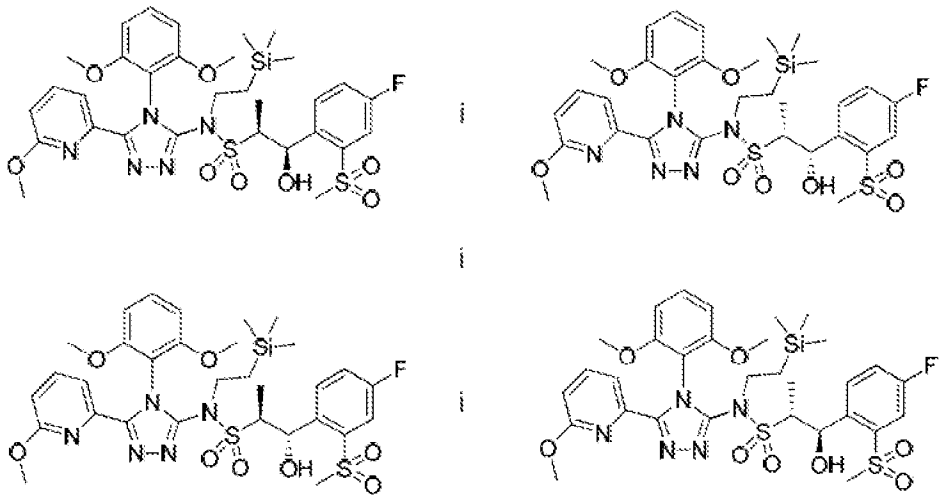
[0557] Приклад 288.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



288.1

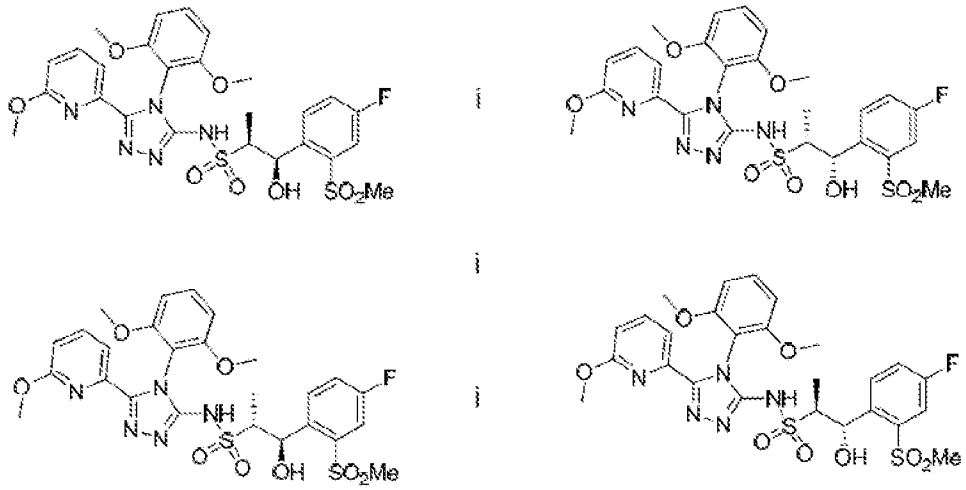
[0558] (1R,2R)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил) пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-

іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл) етил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід, приклад 288.1. Титульну сполуку одержували зі сполуки згідно з прикладом 5.0 (1,01 г, 1,94 ммоль) і 2-бром-4-фторбензальдегіду (0,473 г, 2,33 ммоль, комерційно доступний в Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC, USA) за допомогою способу, що описаний в прикладі C. Одержували титульну сполуку 288.1 (1,29 г, 1,79 ммоль, вихід 92%) у вигляді білої піни. РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 722,2 $(M+H)^+$.



288.2

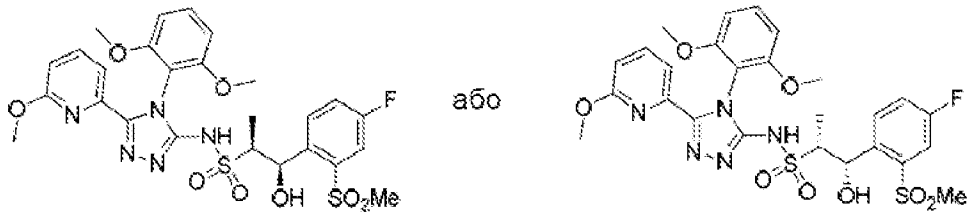
[0559] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл) етил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)-феніл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід, приклад 288.2. Суміш метансульфінату натрію (332 мг, 2,77 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), йодида міді (I) (52,7 мг, 0,28 ммоль, комерційно доступний в Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA USA) і N,N'-диметилетилендіаміну (59,6 мкл, 0,55 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ДМСО (5,5 мл) продували N_2 протягом 2 хвилин. В суміш додавали 1-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил)пропан-2-сульфонамід 288.1 (400 мг, 0,55 ммоль) і ще хвилину через суміш продували азот. Потім гріли суміш при 110 °C протягом 16 годин. Реакцію гасили насиченим NH_4Cl (35 мл) і екстрагували суміш EtOAc (35 мл). Органічний екстракт промивали насиченим NH_4Cl (3x30 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували на колонці з 24 г силікагелю, елюювання з градієнтом 0-50% сумішами EtOAc/гексани призводило до одержання титульної сполуки 288.2 (233 мг, 0,323 ммоль, вихід 58%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 722,2 $(M+H)^+$.



288.0

[0560] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 288.0. Титульну сполуку одержували зі сполуки згідно з прикладом 288.2 (257 мг, 0,36 ммоль) за допомогою способу, що описаний в прикладі 279.2. Одержували титульну сполуку 288.0 (160 мг, 0,26 ммоль, вихід 72%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 622,1 $(M+H)^+$. Суміш чотирьох діастереомерів 288.0 очищували за допомогою хірального розділення шляхом НФХ. Одержували два чистих основних діастереомера, проте, два неосновних діастереомера були випадково втрачені під час хірального розділення.

[0561] Приклад 289.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.

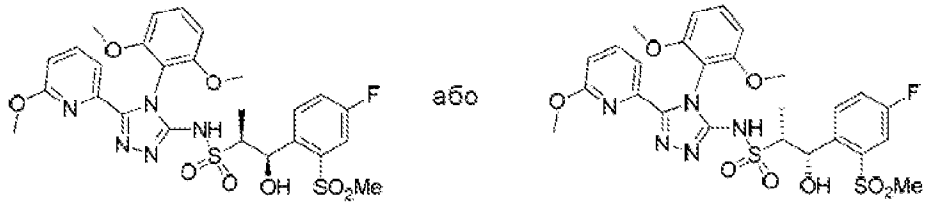


289.0

[0562] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 289.0. Титульна сполука 289.0 являє собою основний ізомер, елююємий першим в наступних умовах НФХ: IC (10 мкм, 21 мм x 25 см, S/N=2271), використовували суміш 45% органічного модифікатора: 55% діоксиду вуглецю. Органічний модифікатор: MeOH з 20 мМ аміаку. F=60 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), P=186 бар (18,6 МПа), 220 нм. Об. проби 1,2 мл, c = 1,8 мг/мл 288.0 в MeOH/ДХМ (4:6). Сполуку додатково очищували другим елюентом на колонці OZ-H (10 мкм, 21 мм x25 см, S/N=1051), використовували суміш 45% органічного модифікатора: 55% діоксиду вуглецю. Органічний модифікатор: MeOH з 20 мМ аміаку. F=60 мл/хв, T = 40 °C, BPR=100 бар (10 МПа),

P=206 бар (20,6 МПа), 220 нм. Об. проби 1,2 мл, с = 6,0 мг/мл в MeOH. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 622,1 $(M+H)^+$.

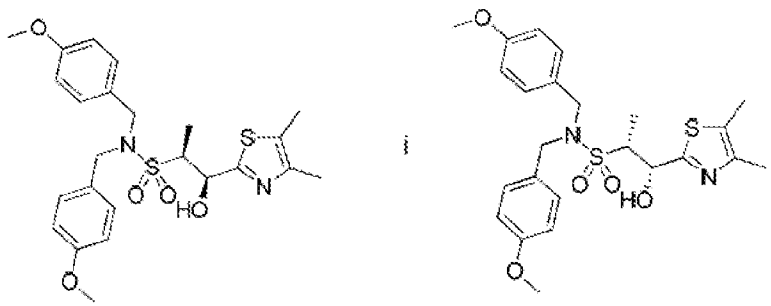
[0563] Приклад 290.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



290.0

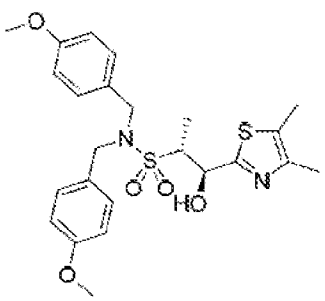
[0564] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 290.0. Сполука згідно з прикладом 290.0 являє собою енантіомер сполуки згідно з прикладом 289.0. Сполука згідно з прикладом 290.0 являє собою основний ізомер, елююємий другим в наступних умовах НФХ: IC (10 мкм, 21 мм x 25 см, S/N=2271), використовували суміш 45% органічного модифікатора: 55% діоксиду вуглецю. Органічний модифікатор: MeOH з 20 мМ аміаку. F=60 мл/хв, T=40C, BPR=100 бар (10 МПа), P=186 бар (18,6 МПа), 220 нм. Об. проби 1,2 мл, с = 1,8 мг/мл в MeOH/ДХМ (4:6). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 622,1 $(M+H)^+$.

[0565] Приклад 291.0: Одержання [(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміда] або [(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду].

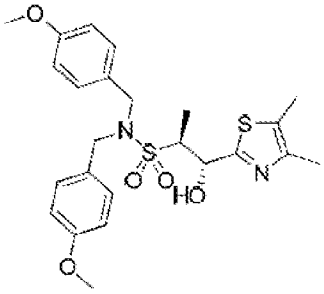


і

або

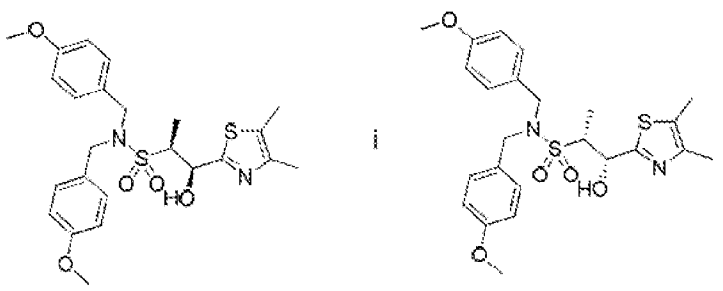


і

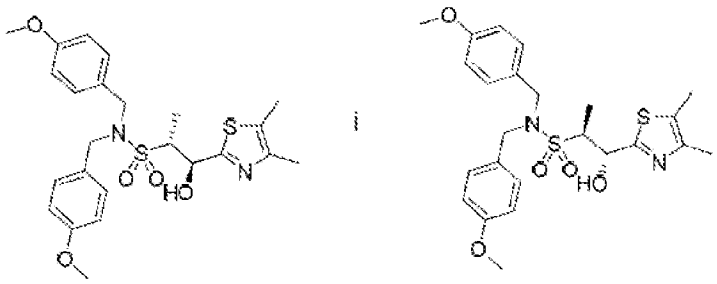


291.1

[0566] [(1S,2S)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід] або [(1S,2R)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід], приклад 291.1. В розчин N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонаміду (4,70 г, 13,5 ммоль) (приклад 12.0) в ТГФ (75 мл) в 500 мл круглодонній колбі при -78 °С по краплях вводили н-бутиллітій (2,5М розчин в гексанах (5,92 мл, 14,79 ммоль)) (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Одержану суміш перемішували протягом 20 хвилин при -78 °С. В суміш додавали розчин 4,5-диметилтіазол-2-карбальдегіду (1,90 г, 13,5 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ТГФ (25 мл), який вводили по краплях при -78 °С. Реакційну суміш перемішували при – 78 °С протягом 1 години. Потім гасили реакцію насиченим водним NH_4Cl (150 мл) і розводили суміш EtOAc (200 мл) і водою (50 мл). Розділяли два шари. Водний шар додатково екстрагували EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-помаранчевої маслянистої речовини. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (220 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 291.1 (3,33 г, 6,79 ммоль, вихід 51%) у вигляді білуватої твердої речовини, РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 490,9 $(M+H)^+$.



або



291.2

[0567] [(1S,2S)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід] або [(1S,2R)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід], приклад 291.2. Сполуку згідно з прикладом 291.2 (діастереомер 291.1) додатково елюювали з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах з одержанням титульної сполуки (1,61 г, 3,28 ммоль, вихід 24%) у вигляді білуватої твердої речовини, РХМС-IEP (позит.) m/z: 490,9 $(M+H)^+$.

або

291.3

[0568] [(1S,2S)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід] або [(1S,2R)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід], приклад 291.3. В розчин 1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду, приклад 291.1 (675 мг, 1,38 ммоль), в ДХМ (5 мл) додавали безводний анізол (0,598 мл, 5,50 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), потім по краплях додавали ТФО (для секвенування білків, 5,11 мл, 68,8 ммоль, комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Потім перемішували реакційну суміш при КТ протягом 25 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі при 36 °С.

Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-40% сумішами EtOAc:EtOH (3:1) в ДХМ, з одержанням помаранчевої маслянистої речовини, яке розтирали з діетиловим ефіром (2 мл) з одержанням титульної сполуки 291.3 (318 мг, 1,27 ммоль, вихід 92%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 250,9 $(M+H)^+$.

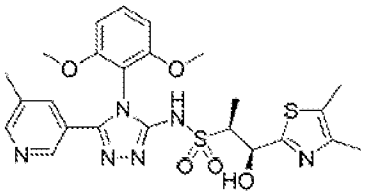
або

291.0

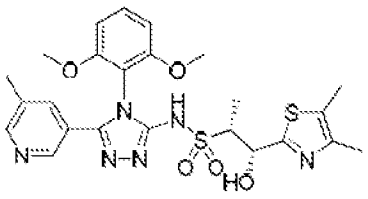
[0569] [(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід] або [(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 291.0. Суспензію 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридину (270 мг, 0,72 ммоль) (приклад 2.0), 1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду (120 мг, 0,48 ммоль) 291.3, карбонату цезію (469,2 мг, 1,44 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) і йодиду міді (I) (110 мг, 0,58 ммоль, комерційно доступний в Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA, USA) в ACN (2,40 мл) дегазували в струмі N_2. Потім в суміш додавали транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександіамін (181 мкл, 1,15 ммоль) (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Суміш нагрівали до 80 °C в попередньо нагрітому блоці нагрівання протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили насиченим NH_4Cl (водний) (10 мл) і інтенсивно перемішували протягом 10 хвилин. Потім розводили реакційну суміш водою (5 мл) і екстрагували ДХМ (3x15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували і випаровували у вакуумі. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc:EtOH (3:1) в гексанах, з одержанням збагаченого продукту, який розтирали з діетиловим ефіром (2 мл) з одержанням титульної сполуки 291.0 (73 мг, 0,13 ммоль, вихід 28%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (ДМСО-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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,2 $(M+H)^+$.

[0570] Приклад 292.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду] або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-

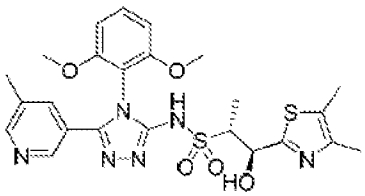
сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



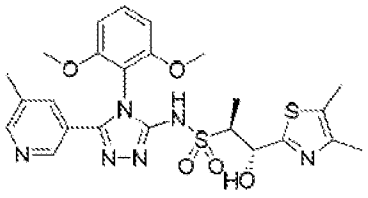
або



або



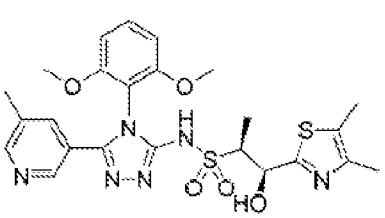
або



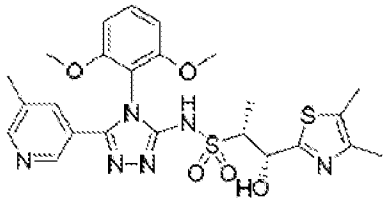
292.0

[0571] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід] або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 292.0. При очищенні 291.0 одержували титульну сполуку 292.0, яка являє собою ізомер, елююємий першим в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 80, 250x21 мм колонка IA, 24,0 мл/хв MeOH (чистий) + 51,0 г/хв CO_2, 32% співрозчинника, 75 г/хв. Температура = 35 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 260 нм. Вводили 0,35 мл розчину зразка (65 мг 291.0 в 10,0 мл MeOH); c= 6,5 мг/мл. 2,28 мг на пробу. Цикл = 4,5 хв, час аналізу 6,0 хв. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

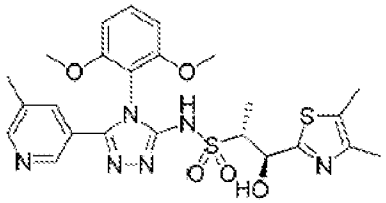
[0572] Приклад 293.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



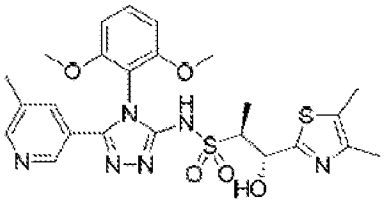
або



або



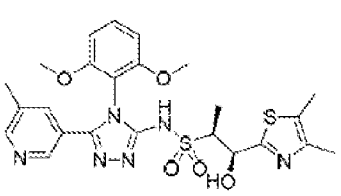
або



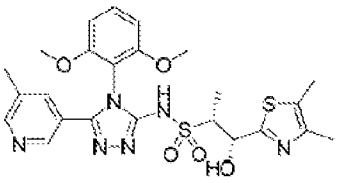
293.0

[0573] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 293.0. Сполука згідно з прикладом 293.0 являє собою енантіомер 292.0. Додаткове очищення 291.0 призводило до одержання 293.0, яка являє собою ізомер, елююємий другим з колонки IA при обробці 291.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 292.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,2 $(M+H)^+$.

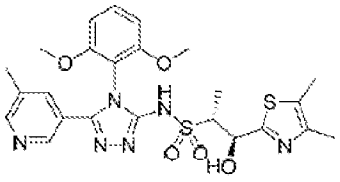
[0574] Приклад 294.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



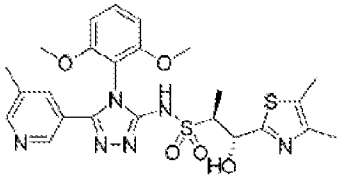
і



або



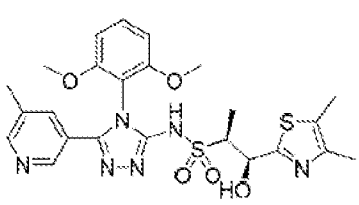
і



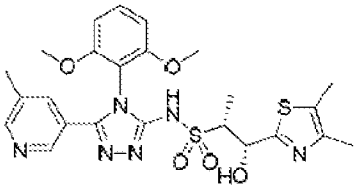
294.0

[0575] [(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід] або [(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 294.0. Сполука згідно з прикладом 294.0 являє собою діастереомер 291.0. Сполуку згідно з прикладом 294.0 одержували з 291.2 за допомогою способу, що описаний в прикладі 291.0. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 13,54 шир.s, 1H), 8,50 (шир.s, 1H), 8,22 (шир.s, 1H), 7,63 (s, 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 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,06 (d, J=7,1 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,2 $(M+H)^+$.

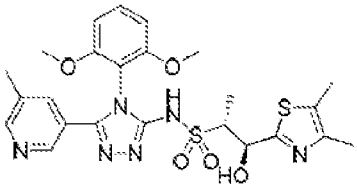
[0576] Приклад 295.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



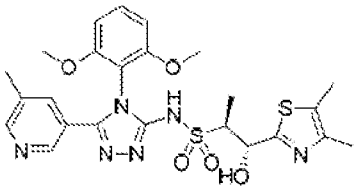
або



або



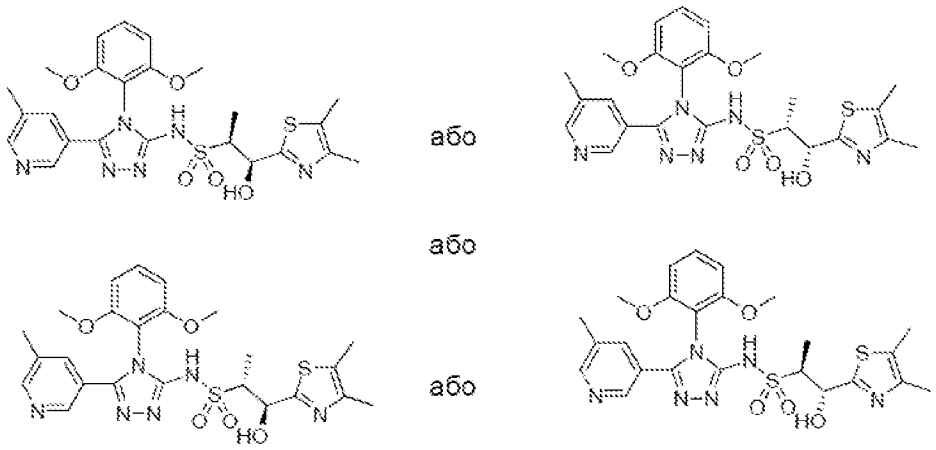
або



295.0

[0577] [(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід] або [(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід], приклад 295.0. Сполука згідно з прикладом 295.0 являє собою діастереомер сполуки згідно з прикладом 296.0. Очищення 294.0 призводило до одержання титульної сполуки 295.0, яка являє собою ізомер, елююємий першим в наступних умовах НФХ: стадія 1: проводили на системі НФХ Thar 200, 250x21 мм колонка IA, 24,0 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 46,0 г/хв CO_2, 35% співрозчинника, 70 г/хв. Температура = 30 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 263 нм. Вводили 0,6 мл розчину 83 мг зразка 294.0 в 15 мл 13:2 MeOH:ДХМ; c= 5,53 мг/мл, 3,32 мг на пробу. Одержану речовину повторно очищували на системі НФХ Thar 200, 250x21 +150x21 мм колонки IA, 18,0 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 37,0 г/хв CO_2, 32% співрозчинника, 55 г/хв. Температура = 30 °C, тиск на виході = 99-100 бар (9,9-10,0 МПа), довжина хвилі = 263 нм. Вводили 0,3 мл розчину 29 мг зразка в 5 мл 4:1 MeOH:ДХМ; c= 5,8 мг/мл, 1,74 мг на пробу. ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2) δ: 11,18 (шир.s, 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 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,25-3,32 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,17 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,3 $(M+H)^+$.

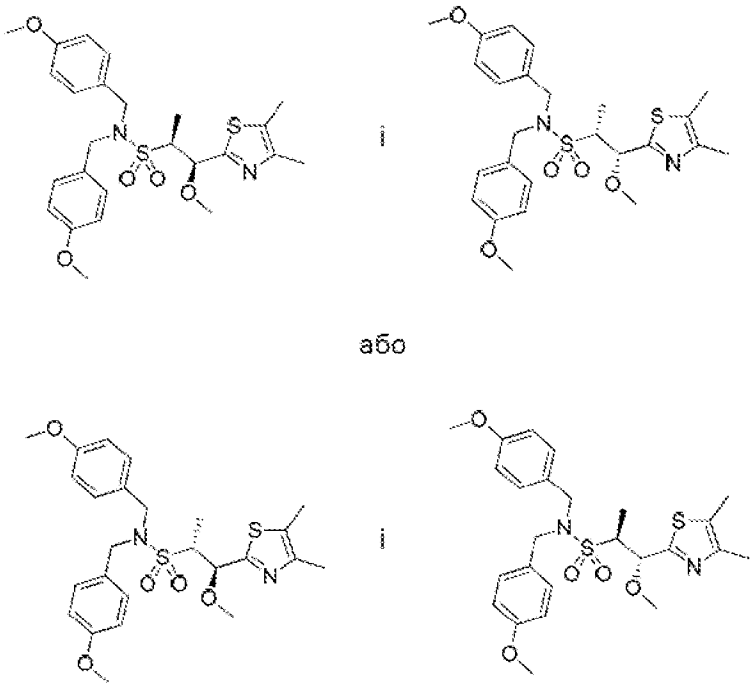
[0578] Приклад 296.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



296.0

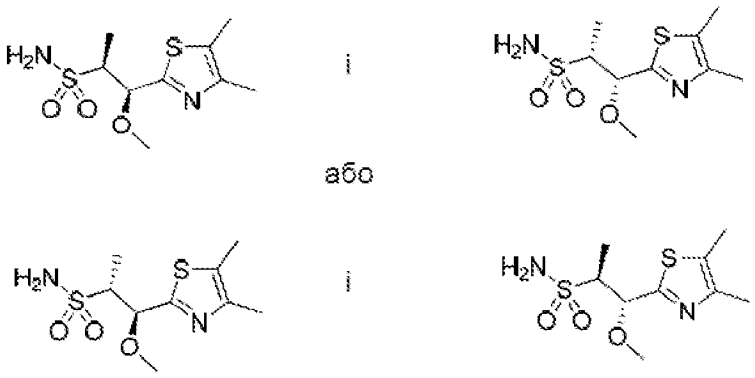
[0579] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 296.0. Сполука згідно з прикладом 296.0 являє собою енантіомер 295.0. Додаткове очищення сполуки згідно з прикладом 294.0 призводило до одержання 296.0, яка являє собою ізомер, елююємий другим з колонки IA при обробці 294.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 295.0. ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2) δ: 11,13 (шир.s, 1H), 8,44 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,48 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,69 (t, J=6,9 Гц, 2H), 4,91 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,25-3,32 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,17 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,3 $(M+H)^+$.

[0580] Приклад 297.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



297.1

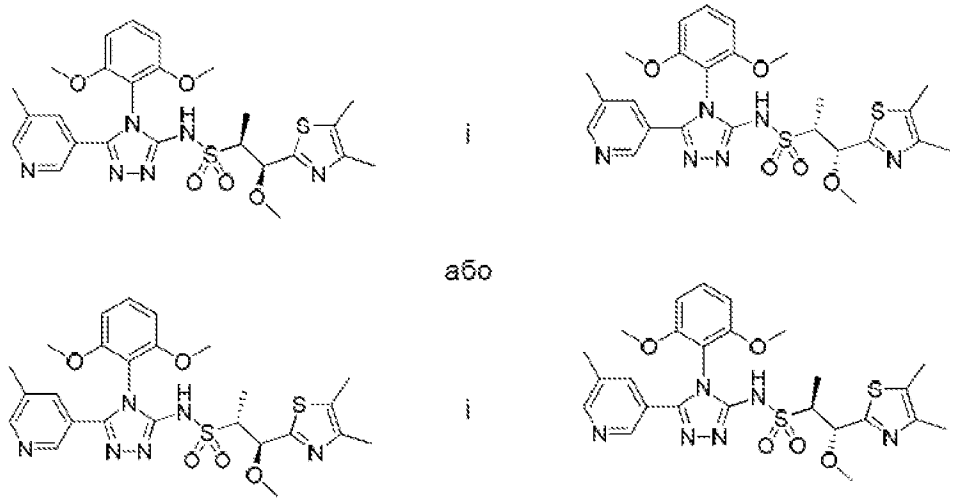
[0581] (1S,2S)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 297.1. 1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід (335 мг, 0,683 ммоль) 291.1 (який переганяли у вигляді азеотропу з толуолом перед використанням) розчиняли в ТГФ (3 мл) і охолоджували суміш до -78 °C. В одержану суміш додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1М в ТГФ (0,82 мл, 0,82 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Потім видаляли охолоджувальну баню і перемішували суміш протягом 25 хвилин. Реакційну суміш повторно охолоджували до -78 °C і по краплях додавали розчин йодметану (0,064 мл, 1,02 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) в ТГФ (1,0 мл). Реакційну суміш нагрівали до КТ протягом 2 годин. Реакцію гасили насиченим розчином NH_4Cl (водний) (15 мл) і розводили суміш EtOAc (15 мл). Розділяли шари і промивали органічний шар сольовим розчином (2x15 мл) і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді помаранчевої маслянистої речовини. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням збагаченої титульної сполуки 297.1 (335 мг, 0,66 ммоль, вихід 97%) у вигляді безбарвної в'язкої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-IEP (позит.) m/z: 505,0 $(M+H)^+$.



297.2

[0582] (1R,2R)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 297.2. В розчин 1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду 297.1 (330 мг, 0,58 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали безводний анізол (0,250 мл, 2,30 ммоль) (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), потім по краплях додавали ТФО (для секвенування білків (2,14 мл, 28,8 ммоль) (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Потім перемішували реакційну суміш при КТ протягом 2 днів. Потім концентрували одержану суміш у вакуумі при 36 °C. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами B/A (B = 3:1 EtOAc/EtOH, A = ДХМ), з одержанням помаранчевої маслянистої речовини, яку розтирали з діетиловим ефіром (2 мл) з одержанням титульної сполуки 297.2 (135 мг, 0,51 ммоль, вихід 89%) у вигляді білуватої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 265,1 $(M+H)^+$.

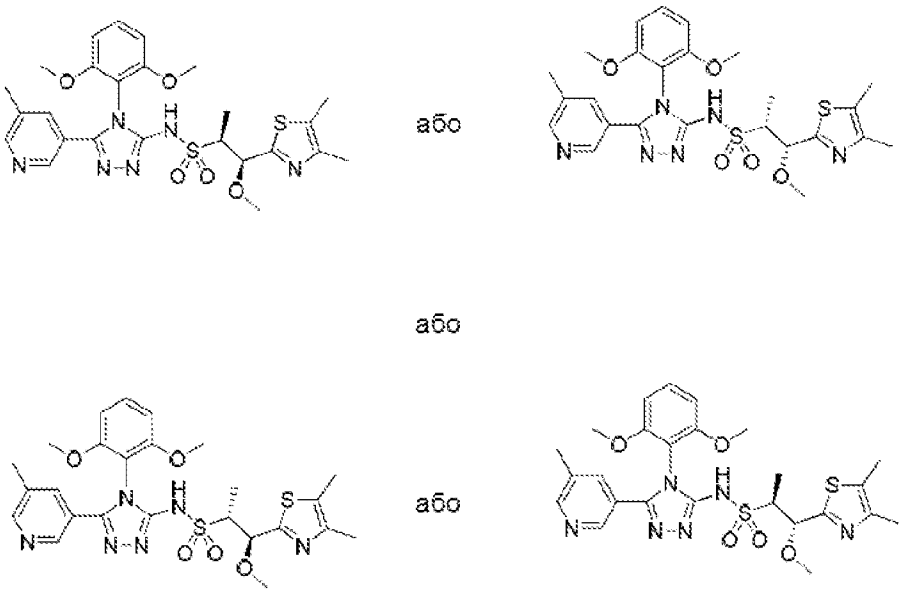
[0583] Приклад 297.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



297.0

[0584] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 297.0. Титульну сполуку 297.0 одержували з 297.2 (76 мг, 0.29 ммоль) за допомогою способу, що описаний в прикладі B. Одержували сполуку згідно з прикладом 297.0 (134 мг, 0,20 ммоль, вихід 69%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

[0585] Приклад 298.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.

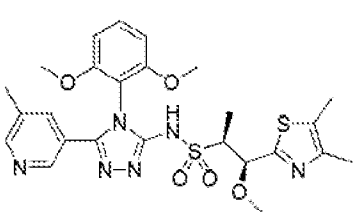


298.0

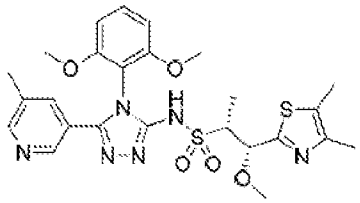
[0586] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 298.0. Очищення 297.0 призводило до одержання титульної сполуки 298.0 у вигляді ізомера, елюємого першим в наступних умовах НФХ: AS-H (2x15 см), 25% IPA (0,1% NH_4OH)/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, 220 нм. Об. проби: 0,75 мл, 12 мг/мл, розчин 297.0 в (2:1) MeOH:ДХМ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6). ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

[0587] Приклад 299.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або

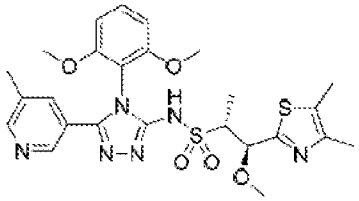
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



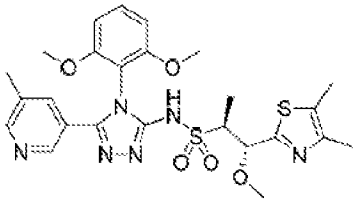
або



або



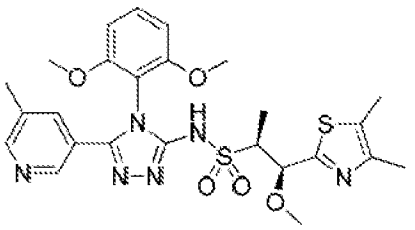
або



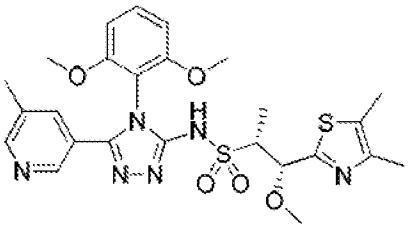
299.0

[0588] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 299.0. Сполука згідно з прикладом 299.0 являє собою енантіомер 298.0. Додаткове очищення 297.0 призводило до одержання титульної сполуки згідно з прикладом 299.0 у вигляді ізомера, елюємого другим з колонки AS-H при обробці 297.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 298.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm. ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

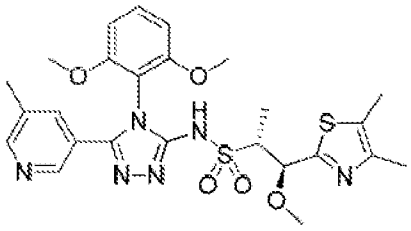
[0589] Приклад 300.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



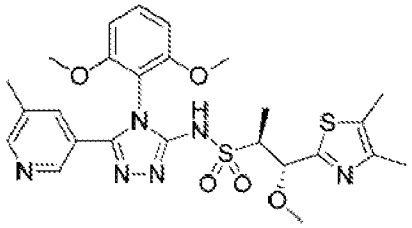
і



або



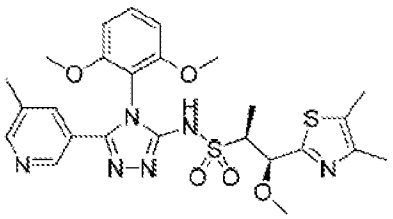
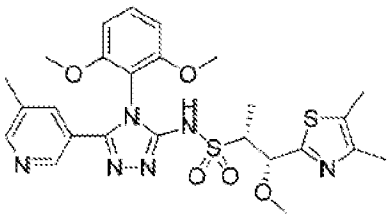
і



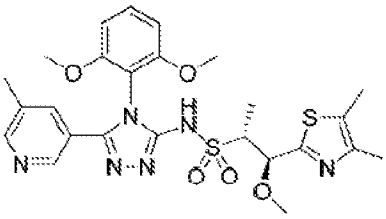
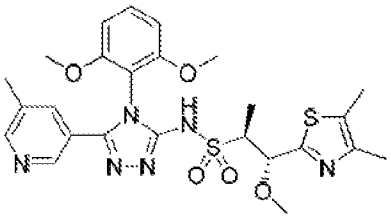
300.0

[0590] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 300.0. Сполуку згідно з прикладом 300.0 одержували з використанням 291.2 в якості вихідного за допомогою способу, що описаний в прикладі 297.0. ^{1}H ЯМР (ДМСО-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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

[0591] Приклад 301.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.


або


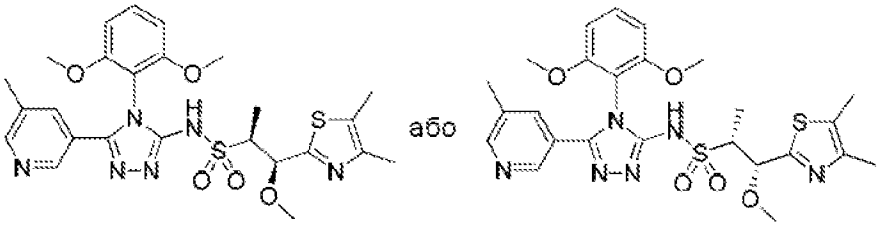
або


або


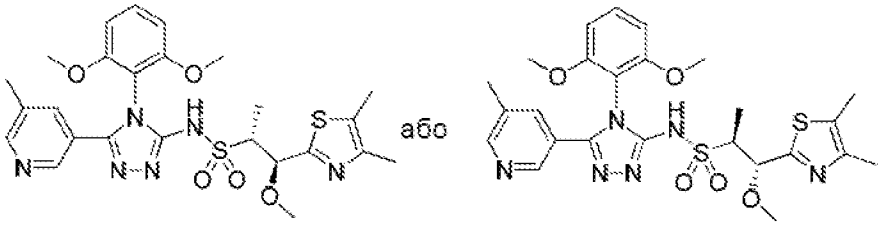
301.0

[0592] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 301.0. Очищення сполуки згідно з прикладом 300.0 призводило до одержання титульної сполуки згідно з прикладом 301.0 у вигляді ізомера, елюємого першим в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка CC_4, 37,60 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 42,40 г/хв CO_2, 47% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 28 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 264 нм. Вводили 0,5 мл розчину 117 мг зразка 300.0 в 10 мл MeOH і 5 мл ДХМ (2:1); c= 7,8 мг/мл, 3,9 мг на пробу. Цикл 9,0 хв, час аналізу 15,5 хв. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

[0593] Приклад 303.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



або

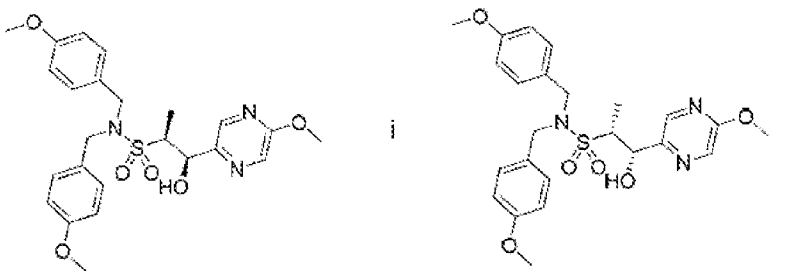


або

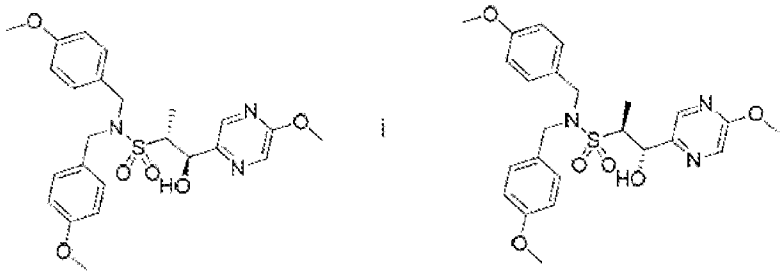
303.0

[0594] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 303.0. Додаткове очищення сполуки згідно з прикладом 300.0 призводило до одержання сполуки 303.0, яка являє собою ізомер, елююємий другим з колонки CC_4 при обробці 300.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 301.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

[0595] Приклад 304.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

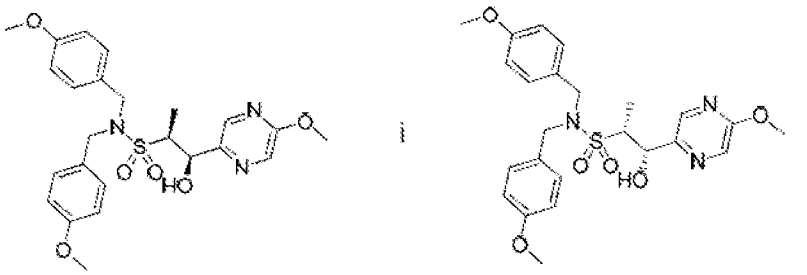


або

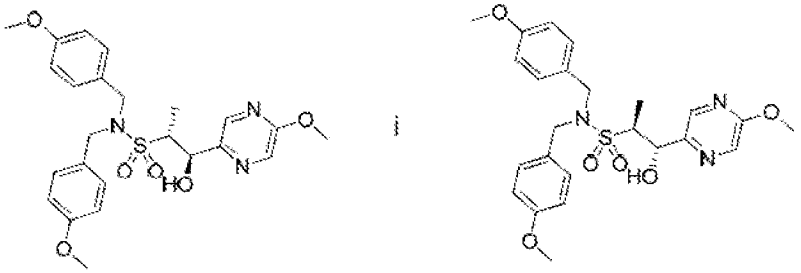


304.1

[0596] (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 304.1. В розчин N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонаміду (2,50 г, 7,15 ммоль) (приклад 12.0) в ТГФ (30 мл) при -78 °С по краплях додавали розчин н-бутиллітію (2,5М в гексанах (3,15 мл, 7,87 ммоль), комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Суміш перемішували при -78 °С протягом 20 хвилин. В одержану суміш по краплях додавали розчин 5-метоксипіразин-2-карбальдегіду (0,988 г, 7,15 ммоль, комерційно доступний в Frontier Scientific Inc., Logan, UT, USA) в ТГФ (6,0 мл). Проводили взаємодію при -78 °С протягом 1 години. Через 10 хвилин після видалення охолоджувальної бані гасили реакцію насиченим водним NH_4Cl (75 мл) і розводили суміш EtOAc (100 мл) і водою (25 мл). Розділяли шари і додатково екстрагували водний шар EtOAc (25 мл). Об'єднували органічні шари і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-помаранчевої маслянистої речовини. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (220 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 304.1 (1,46 г, 2,99 ммоль, вихід 42%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, РХМС-IEP (позит.) m/z: 488,3 $(M+H)^+$.



або



304.2

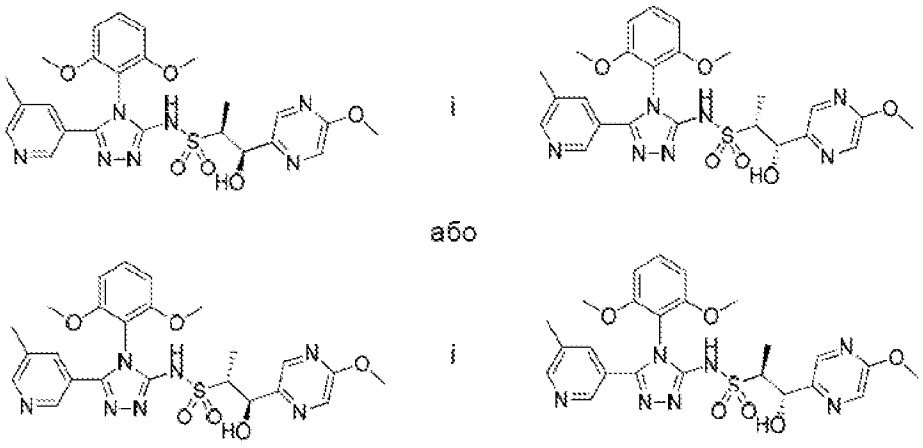
[0597] (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 304.2. Додаткове елюювання з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах призводило до одержання титульної сполуки 304.2 (0,663 г, 1,36 ммоль, вихід 19%) у вигляді помаранчевої в'язкої речовини, РХМС-IEP (позит.) m/z: 488,3 $(M+H)^+$.

або

304.3

[0598] (1R,2S)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 304.3. В розчин 1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду, приклад 304.1 (558 мг, 1,144 ммоль), в ДХМ (4 мл) додавали безводний анізол (0,498 мл, 4,58 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), потім по краплях додавали ТФО (для секвенування білка, 4,25 мл, 57,2 ммоль, комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 39 годин. Потім концентрували реакційну суміш у вакуумі при 30 °С. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували

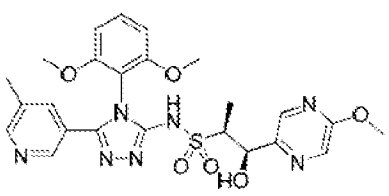
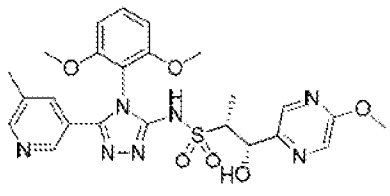
шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (24 г), елюючи з градієнтом 0-40% сумішами (3:1 EtOAc/EtOH) в ДХМ, з одержанням титульної сполуки 304.3 (123 мг, 0,50 ммоль, вихід 44%) у вигляді білуватої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 248,1 $(M+H)^+$.



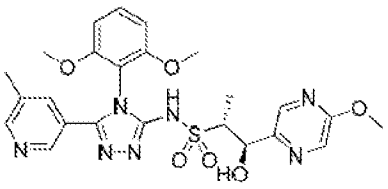
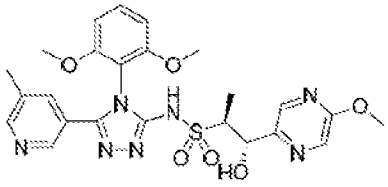
304.0

[0599] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 304.0. Титульну сполуку 304.0 одержували з 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридину 2.0 (273 мг, 0,73 ммоль) в 304.3 (120 мг, 0,49 ммоль) за допомогою способу, що описаний в прикладі B. Одержували титульну сполуку згідно з прикладом 304.0 (115 мг, 0,18 ммоль, вихід 36%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 542,2 $(M+H)^+$.

[0600] Приклад 305.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.


або


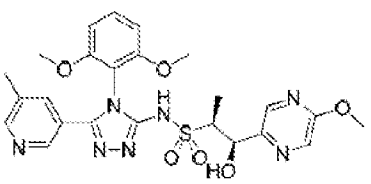
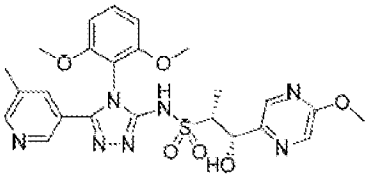
або


або


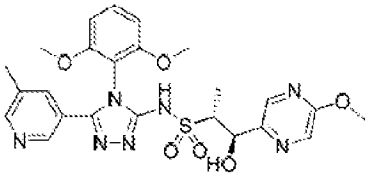
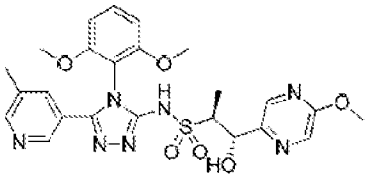
305.0

[0601] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід, приклад 305.0. Очищення 304.0 призводило до одержання титульної сполуки 305.0, яка являє собою ізомер, елююємий першим в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 80, 150x30 мм колонка IA, 28,0 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 52,0 г/хв CO_2, 35% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 29 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 277 нм. Вводили 0,7 мл розчину зразка (108 мг 304.0 розчиняли в 13 мл MeOH:ДХМ, 8:5; c= 8,31 мг/мл, 5,81 мг на пробу). Цикл 5,8 хв, час аналізу 10 хв. ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 542,3 $(M+H)^+$.

[0602] Приклад 306.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.


або


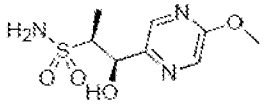
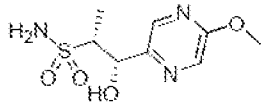
або


або


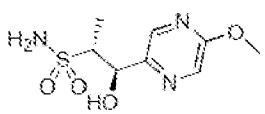
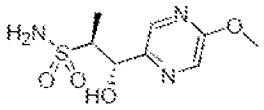
306.0

[0603] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 306.0. Додаткове очищення сполуки згідно з прикладом 304.0 призводило до одержання сполуки згідно з прикладом 306.0, яка являє собою ізомер, елююємий другим з колонки IA при обробці сполуки згідно з прикладом 304.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 305.0. ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 542,3 $(M+H)^+$.

[0604] Приклад 307.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.


і


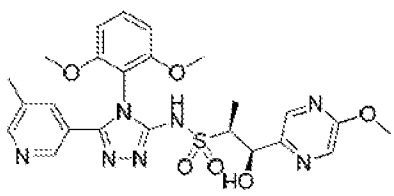
або


і


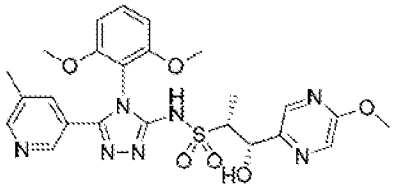
307.1

[0605] (1R,2S)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-гідрокси-1-(5-

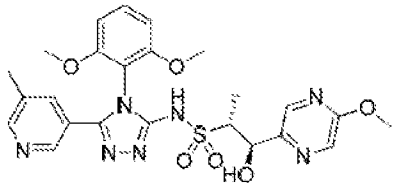
метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 307.1. В розчин 1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду 304.2 (356 мг, 0,73 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) додавали безводний анізол (0,317 мл, 2,92 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), потім по краплях додавали ТФО (для секвенування білка (2,71 мл, 36,5 ммоль, комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 39 годин. Потім концентрували реакційну суміш у вакуумі при 30 °С. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-40% сумішами B/A (B = 3:1 EtOAc/EtOH, A = ДХМ), з одержанням помаранчевої маслянистої речовини, яку розтирали з діетиловим ефіром (2 мл) з одержанням титульної сполуки 307.1 (108 мг, 0,437 ммоль, вихід 60%) у вигляді помаранчевої в'язкої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 248,1 $(M+H)^+$.



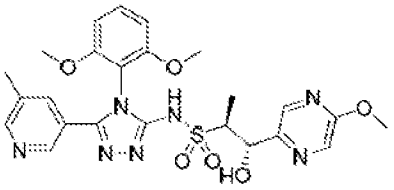
і



або



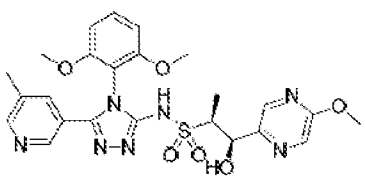
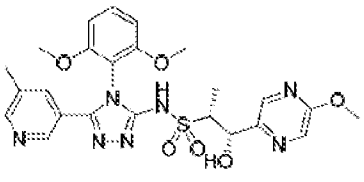
і



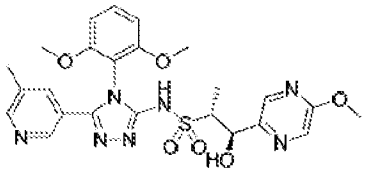
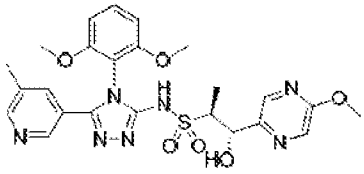
307.0

[0606] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 307.0. Титульну сполуку 307.0 одержували з 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридину (239 мг, 0,637 ммоль) (приклад 2.0) і 1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду 307.1 (105 мг, 0,43 ммоль) за допомогою способу, що описаний в прикладі B. Одержували титульну сполуку 307.0 (64 мг, 0,098 ммоль, вихід 23%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 542,0 $(M+H)^+$.

[0607] Приклад 308.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.


або


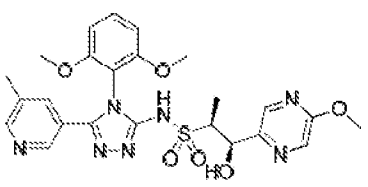
або


або


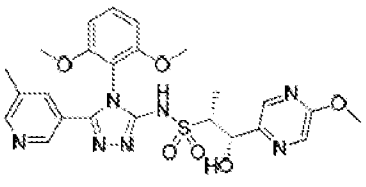
308.0

[0608] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 308.0. Очищення 307.0 призводило до одержання титульної сполуки 308.0, яка являє собою ізомер, елююємий першим в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 80, 250x21 мм колонка IC, 29,0 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 52,0 г/хв CO_2, 48% співрозчинника, 60 г/хв. Температура = 28 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 277 нм. Вводили 0,3 мл розчину зразка (57 мг зразка 307.0 розчиняли в 3 мл MeOH:ДХМ 2:1; c= 19,0 мг/мл, і 5,7 мг на пробу). Цикл 6,4 хв, час аналізу 17 хв. ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 542,3 $(M+H)^+$.

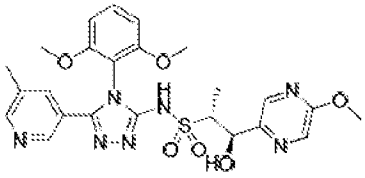
[0609] Приклад 309.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



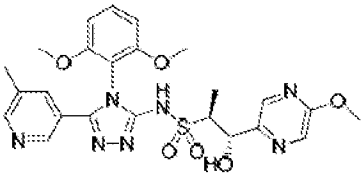
або



або



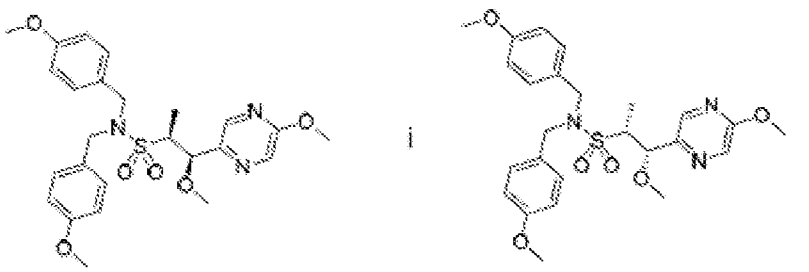
або



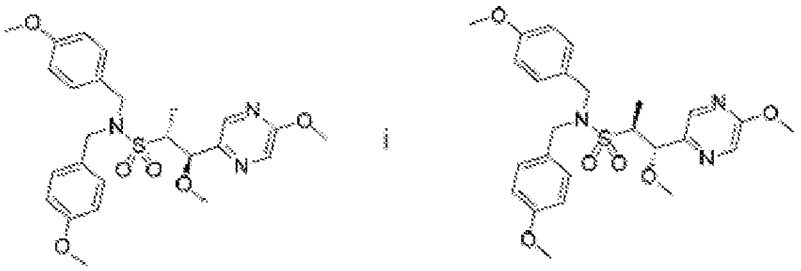
309.0

[0610] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід, приклад 309.0. Титульна сполука являє собою енантіомер 308.0. Додаткове очищення 307.0 призводило до одержання 309.0 в якості ізомера, елююємого другим з колонки IC при обробці 307.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 308.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 542,3 $(M+H)^+$.

[0611] Приклад 310.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

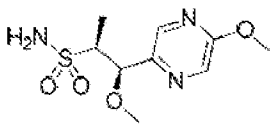
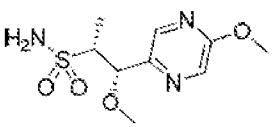


або

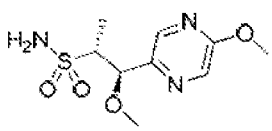
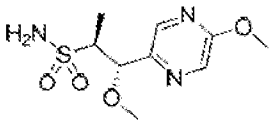


310.1

[0612] (1R,2S)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 310.1. (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (760 мг, 1,56 ммоль, приклад 304.1) (які переганяли у вигляді азеотропу з толуолом перед застосуванням) розчиняли в ТГФ (6 мл) і потім охолоджували до -78 °C. В одержану суміш по краплях додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1M в ТГФ, 1,87 мл, 1,87 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Суміш перемішували протягом 15 хвилин при -78 °C. Потім по краплях додавали розчин йодметану (0,145 мл, 2,34 ммоль) в ТГФ (1,00 мл, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Реакційну суміш нагрівали до КТ протягом 1,5 години. Реакцію гасили насиченим NH_4Cl (водний) (25 мл) і розводили суміш EtOAc (25 мл). Розділяли шари. Органічний шар промивали сольовим розчином (2x25 мл) і потім сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді помаранчевої маслянистої речовини. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (40 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 310.1 (740 мг, 1,48 ммоль, вихід 95%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 502,3 $(M+H)^+$.

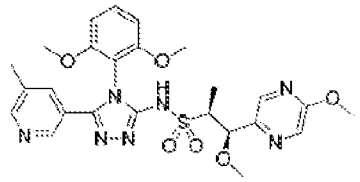
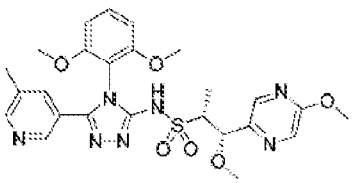

і


або

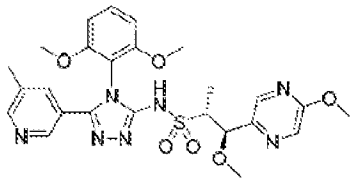
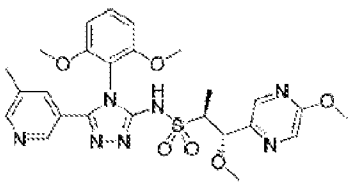

і


310.2

[0613] (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 310.2. В розчин 310.1 (737 мг, 1,47 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали безводний анізол (0,639 мл, 5,88 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA), потім по краплях додавали ТФО (Reagentplus, 5,46 мл, 73,5 ммоль, комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 40 годин. Потім концентрували реакційну суміш у вакуумі при 30 °С. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (24 г), елюючи з градієнтом 0-40% сумішами B/A (B = 3:1 EtOAc/EtOH, A = ДХМ), з одержанням титульної сполуки 310.2 (236 мг, 0,90 ммоль, вихід 62%) у вигляді білуватої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 262,1 $(M+H)^+$.


і


або

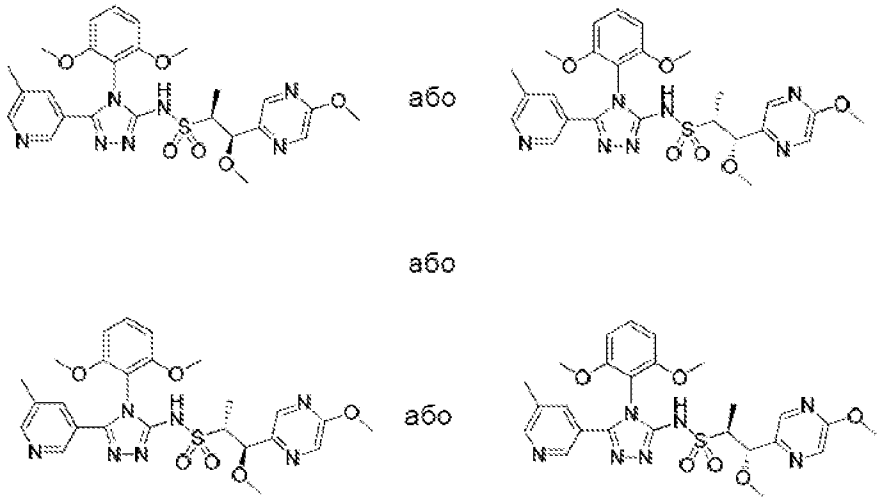

і


310.0

[0614] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-

сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 310.0. Титульну сполуку 310.0 одержували з 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридину 2.0 (226 мг, 0,603 ммоль) і 310.2 (105 мг, 0,40 ммоль) за допомогою способу, що описаний в прикладі B. Одержували сполуку згідно з прикладом 310.0 (159 мг, 0,24 ммоль, вихід 59%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 556,3 $(M+H)^+$.

[0615] Приклад 311.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

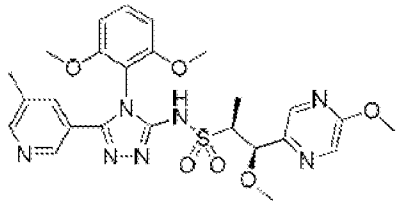


311.0

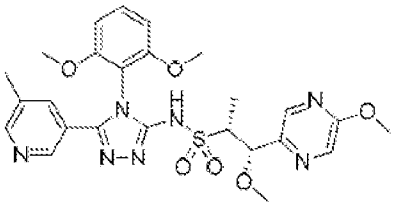
[0616] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 311.0. Очищення 310.0 призводило до одержання титульної сполуки, яка являє собою ізомер, елююємий першим в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 200, 30x250 мм колонка CC4, 50 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 50 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 100 г/хв. Температура = 30 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 278 нм. Вводили 3,0 мл розчину зразка (115 мг 310.0 розчиняли в 20 мл 1:1 iPrOH:ДХМ; c= 5,75 мг/мл, 17,3 мг на пробу). Цикл 11 хв, час аналізу 13 хв. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 556,3 $(M+H)^+$.

[0617] Приклад 312.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-

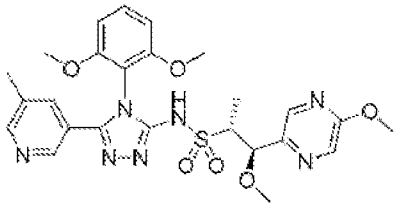
метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



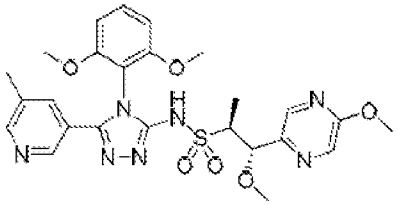
або



або



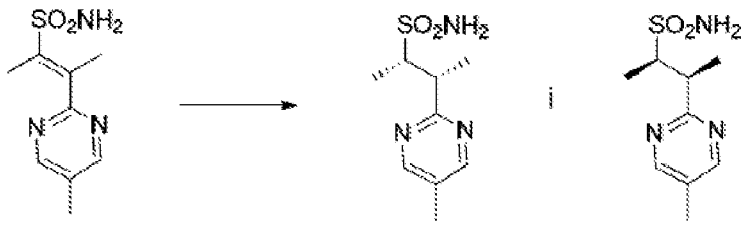
або



312.0

[0618] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 312.0. Сполука згідно з прикладом 312.0 являє собою енантіомер 311.0. Додаткове очищення 310.0 призводило до одержання титульної сполуки, яка являє собою ізомер, елююємий другим з колонки CC4 при обробці 310.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 311.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 556,3 $(M+H)^+$.

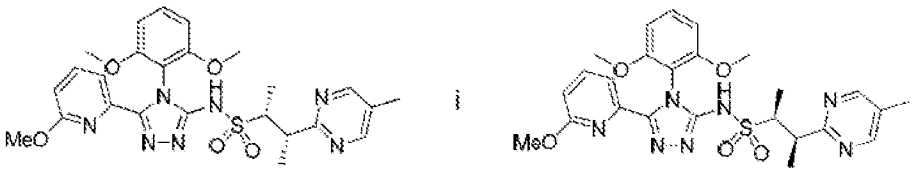
[0619] Приклад 313.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



313.1

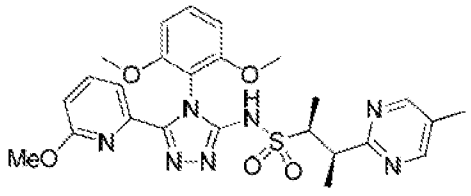
[0620] (2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 313.1. В 500 мл круглодонну колбу додавали (E)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфонамід (приклад 10.05, 2,5 г, 11,00 ммоль), трифторметансульфонат цинку (Sigma-Aldrich, 0,800 г, 2,20 ммоль) і (R)-(-)-4,12-біс(дифенілфосфіно)[2.2]парациклофан(1,5-циклооктадієн)родій (Strem Chemicals Inc., 0,481 г,

0,55 ммоль) в EtOH. Суміш перемішували під тиском 1 атм. H_2 протягом 16 годин. Потім відфільтровували тверду речовину. Тверду речовину промивали 20% EtOAc в гексанах з одержанням суміші (2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду і (2R,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (1,39 г, 6,06 ммоль, вихід 55%).



313.2

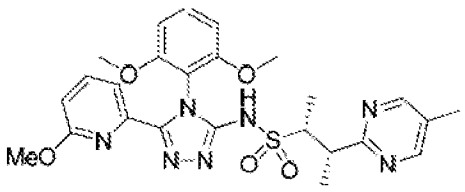
[0621] (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 313.2. В 50 мл колбу додавали 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол 1.0 (439 мг, 2,25 ммоль), карбонат цезію (Sigma-Aldrich, 195 мкл, 2,44 ммоль) і (2R,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід 313.2 (430 мг, 1,875 ммоль) в ДМФ. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 16 годин. В 250 мл колбу додавали (2R,3S)-N-((2,6-диметоксифеніл)карбамотіоїл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-N-((2,6-диметоксифеніл)карбамотіоїл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (348 мг, 0,82 ммоль), AcOH (Sigma-Aldrich, 189 мкл, 3,28 ммоль), 6-метоксипіколіногідразид (Sigma-Aldrich, 164 мг, 0,98 ммоль), 4 мл ДМФ і нітрат срібла (Sigma-Aldrich, 251 мг, 1,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 30 хвилин і потім додавали EtOAc. Фільтрували реакційну суміш для видалення Ag_2S. Концентрували реакційну суміш у вакуумі. Потім в суміш додавали 1,4-діоксан і ТФО (Sigma, Aldrich, 304 мкл, 4,10 ммоль) і гріли суміш при 110 °C протягом 16 годин. Припиняли взаємодію і концентрували розчин, щоб залишався невеликий об'єм розчинника. Одержану таким чином речовину очищували шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з використанням колонки Phenomenex Luna, 5 мікрон, C8(2), 100 Å, 150x21,2 мм, 0,1% ТФО в CH_3CN/H_2O, градієнт 0-70% протягом 25 хвилин, з одержанням (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду 313.2 (126 мг, 0,23 ммоль, вихід 28,5%) у вигляді білої твердої речовини.



313.0

[0622] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 313.0. Суміш, одержану згідно з описом, що наведений вище в прикладі 313.2, очищували безпосередньо на колонках 250 мм x 20 мм AS-H x AS-H, 15% MeOH/ 100 бар (10 МПа) CO_2 в системі НФХ Thar 80. Елююєма першою фракція (52,23 мг, e.i. 99%) являла собою (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, 313.0 ^{1}H 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, IEP (позит.) m/z: 540,2 $(M+H)^+$.

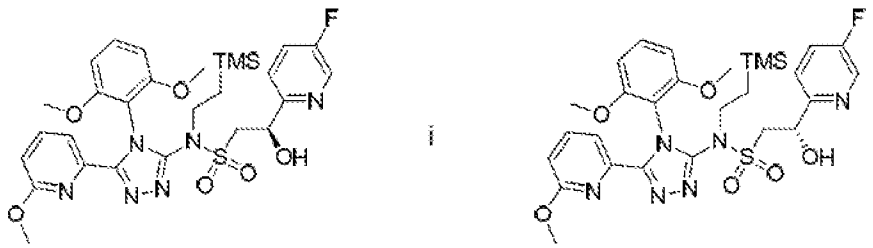
[0623] Приклад 314.0: Одержання (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



314.0

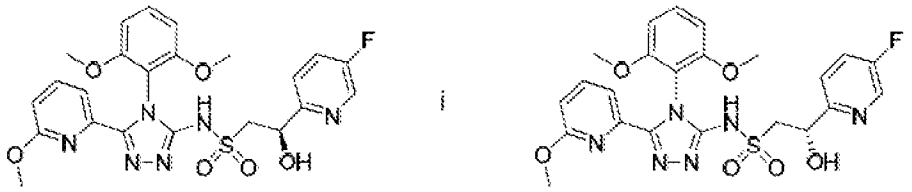
[0624] (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 314.0. Титульна сполука являє собою фракцію, елююєму другою в умовах, що описані в прикладі 313.0, одержували (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід 314.0 (19,96 мг, е.і. 96,1%). ^{1}H 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, IEP (позит.) m/z: 540,2 $(M+H)^+$.

[0625] Приклад 315.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



315.1

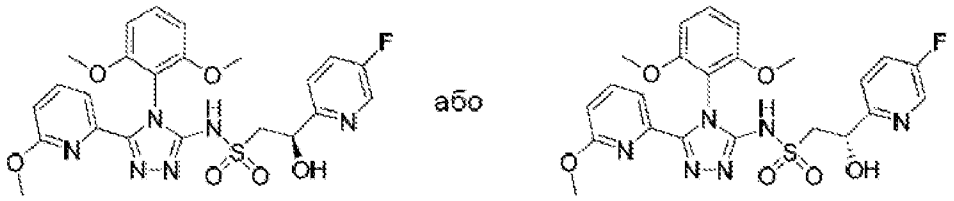
[0626] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фторпіридин-2-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фторпіридин-2-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід, приклад 315.1. В колбу поміщали N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)-метансульфонамід (4.0, 396 мг, 0,78 ммоль) і переганяли у вигляді азеотропу з толуолом. Додавали ТГФ (3,5 мл) і охолоджували реакційну суміш на бані сухий лід-ацетон. Додавали розчин н-бутиллітію (2,5М, 0,313 мл, 0,78 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 10 хвилин. Потім по краплях додавали розчин 5-фторпіколінальдегіду (118 мг, 0,94 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували на бані сухий лід-ацетон ще 45 хвилин і потім нагрівали до КТ і перемішували ще 3 години. Реакцію гасили насиченим NH_4Cl і екстрагували суміш EtOAc. Сушили шар в EtOAc, концентрували у вакуумі і очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом 0-40% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 315.1 (351 мг, 71%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 631,0 $(M+H)^+$.



315.0

[0627] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 315.0. В колбу поміщали (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фторпіридин-2-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фторпіридин-2-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід (315.1, 199 мг, 0,32 ммоль) і переганяли у вигляді азеотропу з толуолом. В колбу додавали дифтортриметилсилікат трис(диметиламіно)сульфонію (261 мг, 0,95 ммоль), потім додавали ДМФ (2,5 мл). Реакційну колбу нагрівали до 70 °C протягом 1 години в атмосфері азоту. Неочищений продукт безпосередньо очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ з використанням колонки Agilent SB C8, 0,1% ТФО в CH_3CN/H_2O, елюювання з градієнтом 20-80% протягом 25 хвилин. Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням солі ТФО титульної сполуки 315.0 (138 мг, вихід 68%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

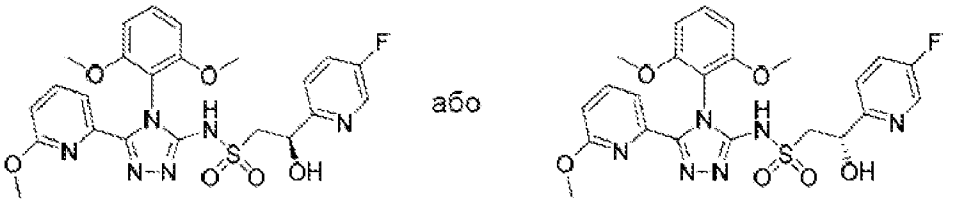
[0628] Приклад 316.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



316.0

[0629] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 316.0. Рацемат 315.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії з одержанням двох енантіомерів. Умови хірального розділення (Lotus Inc.): OZ-H (2x25 см), 25% IPA/CO_2, 100 бар (10 МПа), 70 мл/хв, 220 нм, об. проби: 1 мл, 6 мг/мл MeOH, одержували титульну сполуку 316.0 в якості першого піку, що виходить з хіральної колонки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

[0630] Приклад 317.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



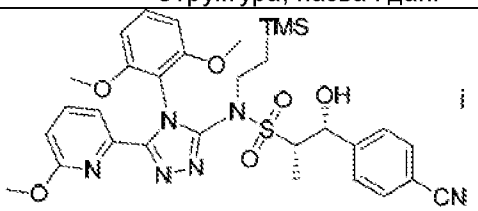
317.0

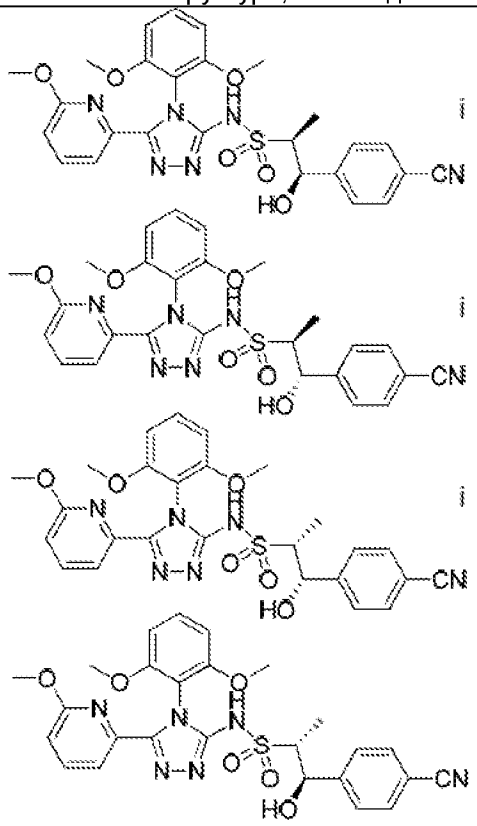
[0631] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-

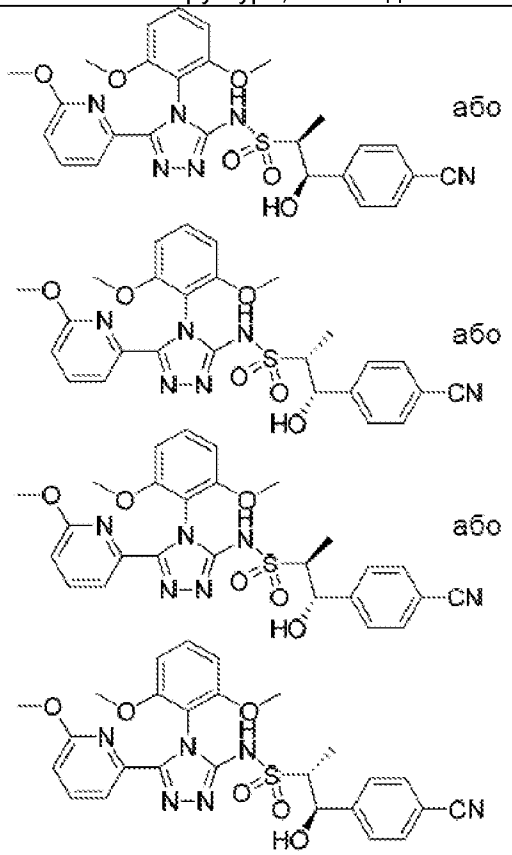
фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 317.0. Титульна сполука являє собою пік, що виходить другим з хіральної колонки при обробці 315.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 316.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

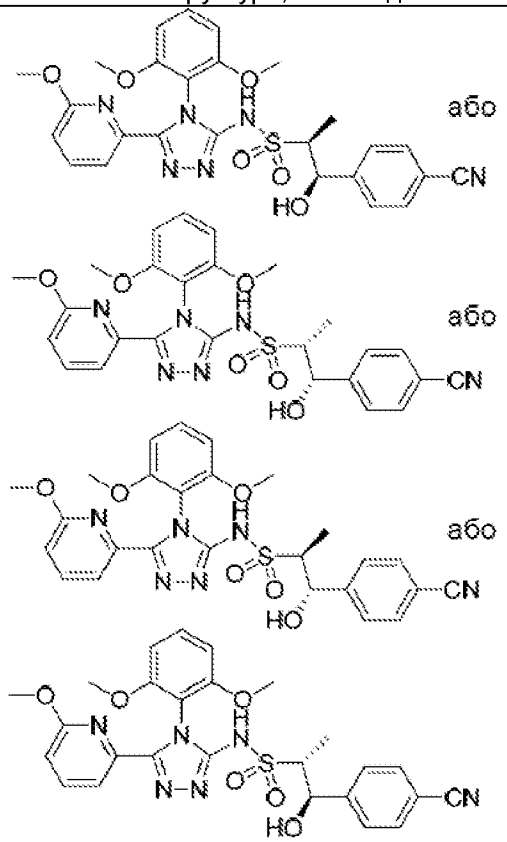
[0632] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 315.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

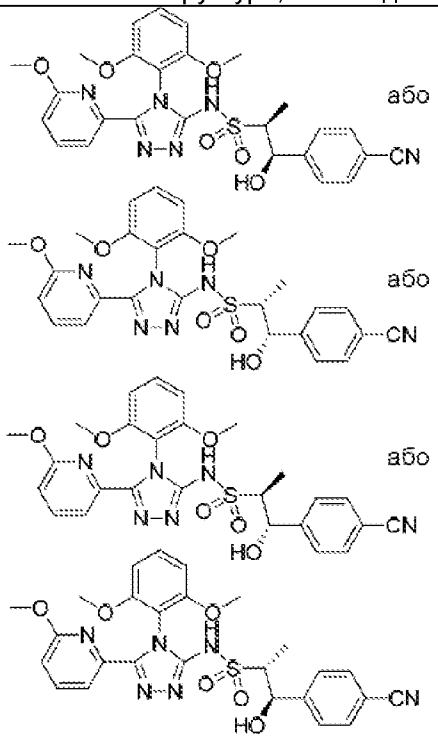
Таблиця 14

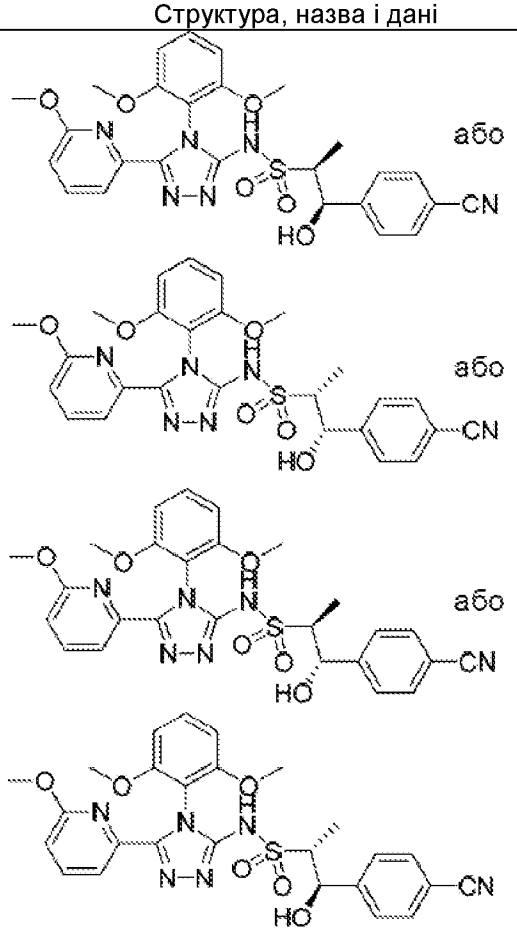
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
318.0	N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід (приклад 5.0), 4-ціанобензальдегід (Acros Organics), н-бутиллітій, 1,6M розчин в гексанах (Acros Organics).	 (1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил)пропан-2-сульфонамід РХМС-IEP (позит.) m/z: 651,2 $(M+H)^+$.

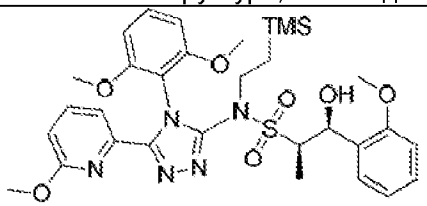
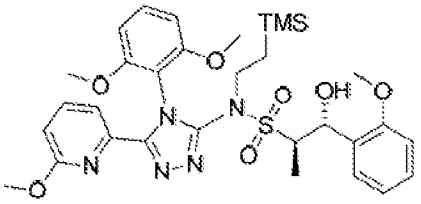
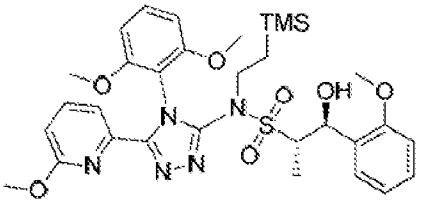
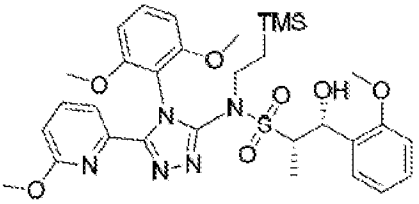
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
319.0	Приклад 318.0, дифтортриметилсилікат трис(диметиламіно)-сульфонію (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.).	 (1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 551,2 $(M+H)^+$.

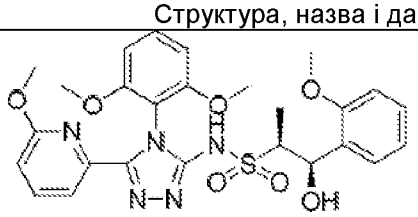
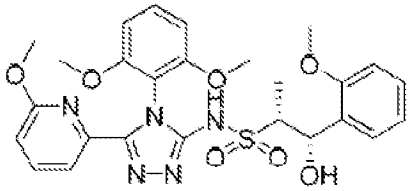
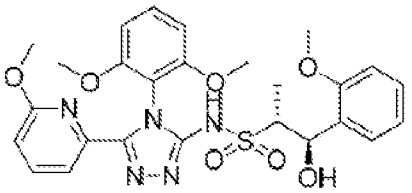
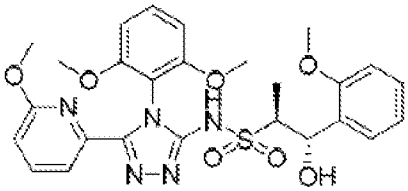
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
320.0	Рацемат сполуки згідно з прикладом 319.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка AD-H, 70 мл/хв 30% EtOH (20 мМ NH_3) /CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 40 °C; довжина хвилі = 226 нм; об'єм проби = 18 мг/проба. Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 (1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 551,2 $(M+H)^+$.

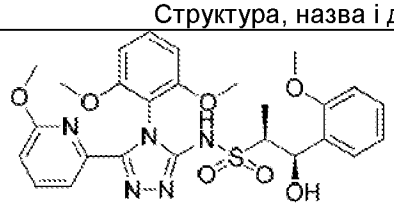
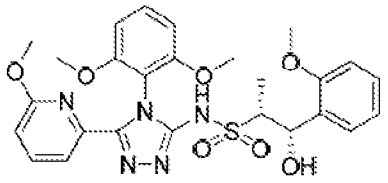
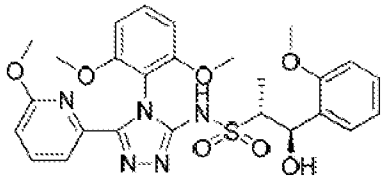
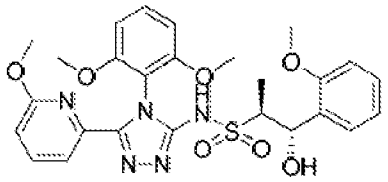
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
321.0	Рацемат сполуки згідно з прикладом 319.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка AD-H, 70 мл/хв 30% EtOH (20 мМ NH_3)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 40 °C; довжина хвилі = 226 нм; об'єм проби = 18 мг/проба. Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 (1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 551,2 $(M+H)^+$.

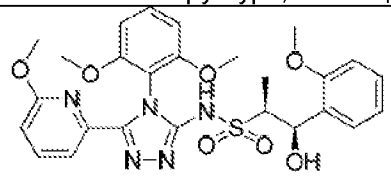
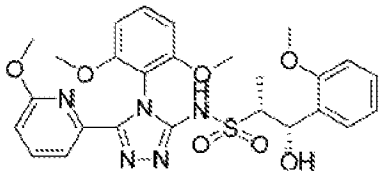
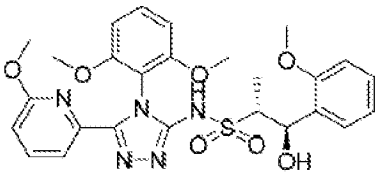
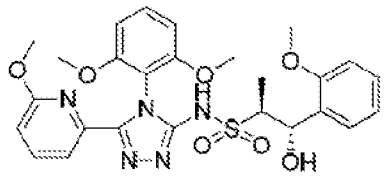
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
322.0	Рацемат сполуки згідно з прикладом 319.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка AD-H, 70 мл/хв 30% EtOH (20 мМ NH_3)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 40 °C; довжина хвилі = 226 нм; об'єм проби = 18 мг/проба. Продукт являв собою ізомер, елююємий третім у зазначених умовах.	 (1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 551,2 $(M+H)^+$.

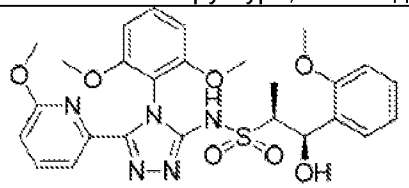
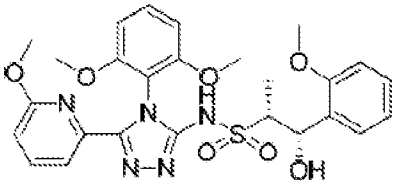
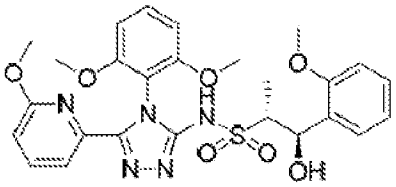
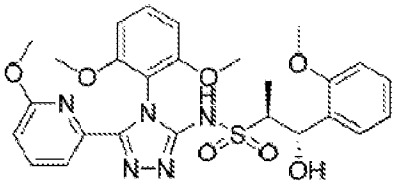
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
323.0	Рацемат сполуки згідно з прикладом 319.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (250x21 мм колонка AD-H, 70 мл/хв 30% EtOH (20 мМ NH_3)/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 40 °C; довжина хвилі = 226 нм; об'єм проби = 18 мг/проба. Продукт являв собою ізомер, елююємий четвертим у зазначених умовах.	 (1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 551,2 $(M+H)^+$.

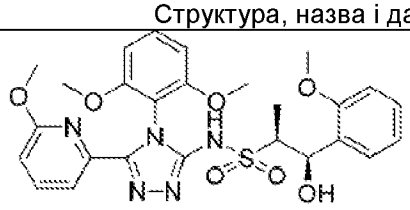
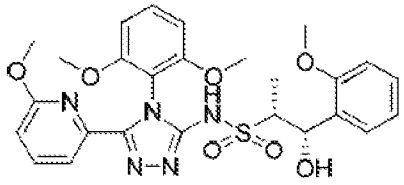
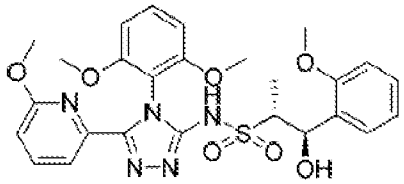
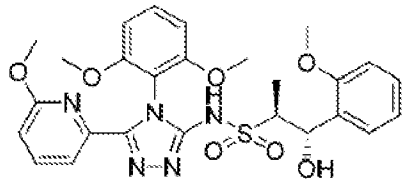
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
324.1	N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)-етил)етансульфонамід (приклад 5.0), о-анізальдегід (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), н-бутиллітій, 1,6M розчин в гексанах (Acros Organics).	 і  і  і  (1R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)-пропан-2-сульфонамід і (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)-пропан-2-сульфонамід і (1R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)-пропан-2-сульфонамід РХМС-IEP (позит.) m/z: 656,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
324.2	Приклад 324.1, дифтортриметилсилікат трис(диметиламіно)-сульфонію (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.).	 і  і  і  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 556,1 $(M+H)^+$.

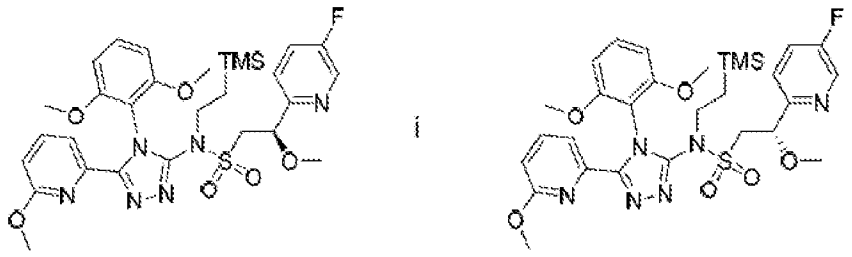
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
324.0	Сполуку згідно з прикладом 324.2 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x25 см, колонка IC, 60 мл/хв 30% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 4 мг/мл). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  або  або  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 556,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
325.0	Сполуку згідно з прикладом 324.2 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x25 см, колонка IC, 60 мл/хв 30% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 4 мг/мл). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  або  або  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 556,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
326.0	Сполуку згідно з прикладом 324.2 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x25 см, колонка IC, 60 мл/хв 30% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 4 мг/мл). Продукт являв собою ізомер, елююємий третім у зазначених умовах.	 або  або  або  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 556,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
327.0	Сполуку згідно з прикладом 324.2 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x25 см, колонка IC, 60 мл/хв 30% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 1 мл, 4 мг/мл). Продукт являв собою ізомер, елююємий четвертим у зазначених умовах.	 або  або  або  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід PXMC-IEP (позит.) m/z: 556,1 $(M+H)^+$.

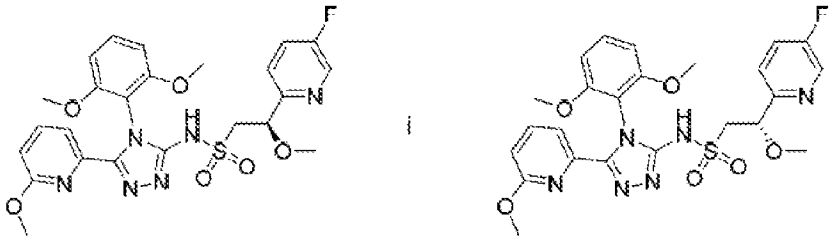
[0633] Приклад 328.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонаміду і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонаміду.



328.1

[0634] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фторпіридин-2-іл)-2-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-

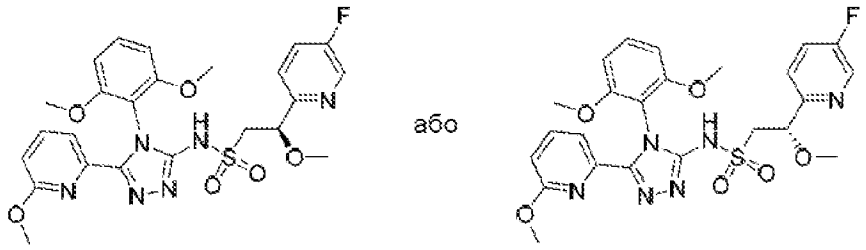
диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фторпіридин-2-іл)-2-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід, приклад 328.1. В колбу поміщали (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фторпіридин-2-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл) етил)етансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фторпіридин-2-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл) етил)етансульфонамід (приклад 315.1, 166 мг, 0,26 ммоль) і переганяли у вигляді азеотропу з толуолом. В колбу додавали ТГФ (3 мл) і потім додавали NaH (13,68 мг, 0,34 ммоль). Через 11 хвилин додавали MeI (0,023 мл, 0,37 ммоль). Продовжували перемішувати при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Спостерігали значну кількість виділеного продукту. Додавали насичений розчин NH_4Cl і екстрагували реакційну суміш EtOAc. Шар в EtOAc сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 328.1 (60 мг, вихід 35%) у вигляді твердої піни.



328.0

[0635] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 328.0. Титульну сполуку 328.0 одержували з 328.1 згідно зі способом, що описаний в прикладі 315.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

[0636] Приклад 329.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонаміду.

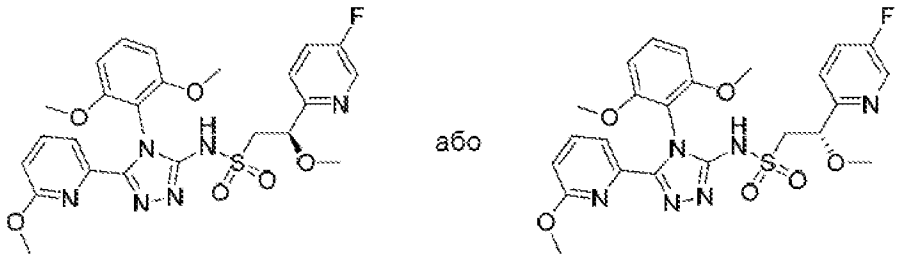


329.0

[0637] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 329.0. Рацемат 328.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії на два енантіомера в умовах розділення Lotus Inc.: AS-H (2x15 см) 25% EtOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, 220 нм, об. проби: 1 мл, 6 мг/мл MeOH. Титульна сполука 329.0 являє собою перший пік, що виходить з хіральної колонки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP

(позит.) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

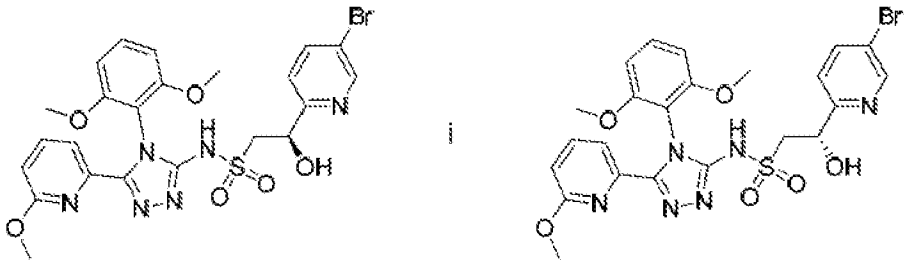
[0638] Приклад 330.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонаміду.



330.0

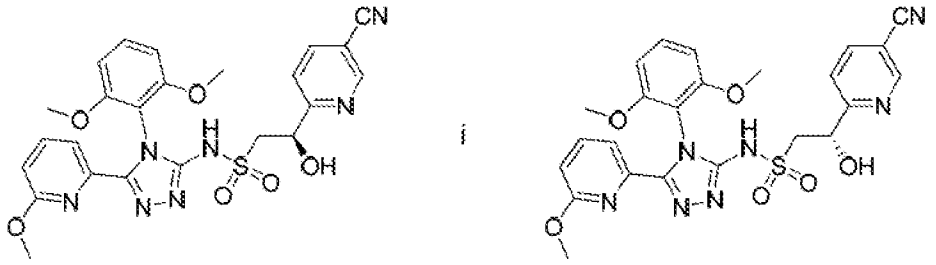
[0639] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 330.0. Титульна сполука являє собою другий пік, елююємий з хіральної колонки при обробці 328.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 329.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

[0640] Приклад 331.0: Одержання (R)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (S)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



331.1

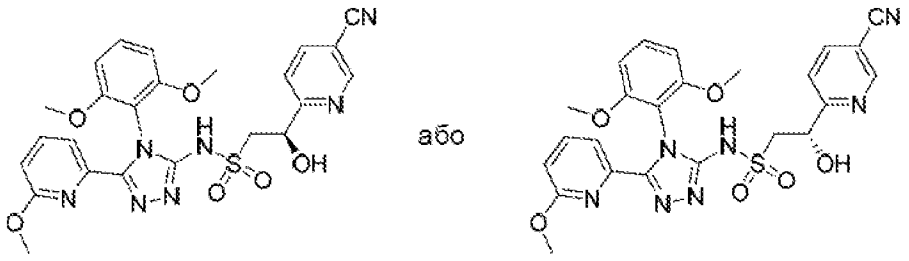
[0641] (R)-2-(5-бромпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід і (S)-2-(5-бромпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 331.1. Титульну сполуку одержували згідно з тим самим способом, що описаний в прикладі 315.0, із застосуванням 5-бромпіколінальдегіду. РХМС-IEP (позит.) m/z: 592,8 $(M+H)^+$.



331.0

[0642] (R)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід і (S)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 331.0. В пробірку для мікрохвильового реактора поміщали (R)-2-(5-бромпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід і (S)-2-(5-бромпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід (331.1, 140 мг, 0,24 ммоль), ціанід цинку (24,64 мкл, 0,39 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладій (0) (54,7 мг, 0,047 ммоль). В пробірку для мікрохвильового реактора додавали дегазований ДМФ (1,9 мл) і знову дегазували суміш. Пробірку гріли в мікрохвильовому реакторі при 120 °C протягом 1 години. Реакційну суміш розділяли в EtOAc і воді. Шар в EtOAc сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ на колонці Agilent SB C8, 0,1% ТФО в CH_3CN/H_2O, елюювання з градієнтом 20-80% протягом 25 хвилин. Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням солі ТФО титульної сполуки (40 мг, вихід 26%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 538,0 $(M+H)^+$.

[0643] Приклад 332.0: Одержання (R)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (S)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.

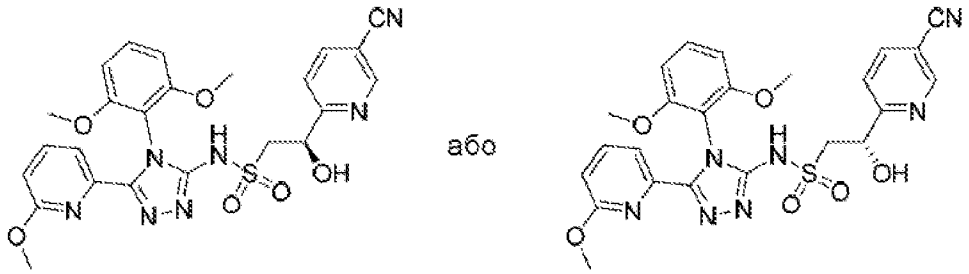


332.0

[0644] (R)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (S)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, 332.0. Рацемат 331.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії на два енантіомера в наступних умовах: проводили на системі НФХ Thar 80, 250x21 мм колонка IC, 27,5 г/хв MeOH (чистий) + 27,5 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 55 г/хв. Температура = 24 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 222 нм. Вводили 1,2 мл 32 мг зразка, розчиненого в 13 мл MeOH: ДХМ 7:6, c= 2,46 мг/мл, тобто 2,95 мг на пробу. Цикл 10 хвилин, час аналізу = 13 хвилин. Титульна сполука 332.0 являє собою перший пік, що виходить з хіральної колонки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 538,0 $(M+H)^+$.

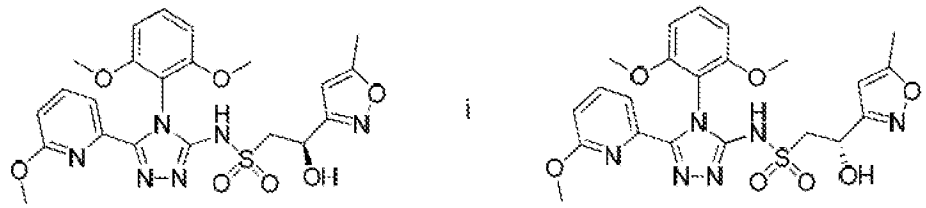
[0645] Приклад 333.0: Одержання (R)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (S)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



333.0

[0646] (R)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (S)-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 333.0. Сполука згідно з прикладом 333.0 являє собою другий пік, елююємий з хіральної колонки при обробці 331.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 332.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,79 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 538,0 $(M+H)^+$.

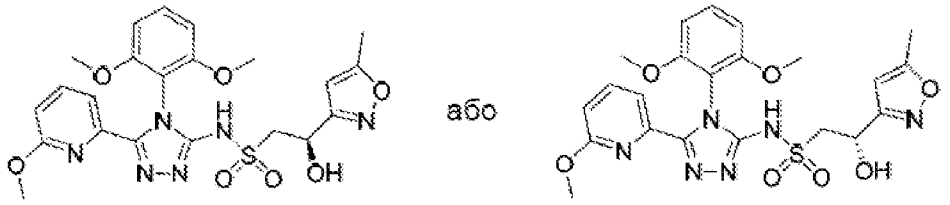
[0647] Приклад 334.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)-етансульфонаміду і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонаміду.



334.0

[0648] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазол)етансульфонамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонамід, приклад 334.0. Титульну сполуку 334.0 одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі 315.0, із застосуванням 5-метилізоксазол-3-карбальдегіду. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

[0649] Приклад 335.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)-етансульфонаміду і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонаміду.

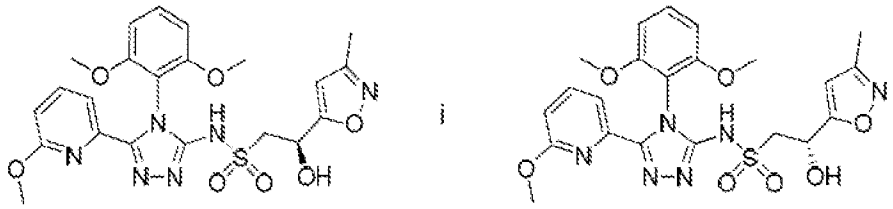


або

335.0

[0650] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонамід, приклад 335.0. Рацемат сполуки 334.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Використовували наступні умови розділення: Проводили на Thar 200, 250x30 мм колонка AD, 40 г/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 60 г/хв CO_2, 40% співрозчинника, 100 г/хв. Температура 25 °C, довжина хвилі 297 нм. Вводили 0,5 мл розчину 110 мг зразка в 12 мл MeOH:ДХМ 7:5; c= 9,2 мг/мл; 4,6 мг/проба. Цикл 5,3 хв; час аналізу = 11 хв. Титульна сполука 335.0 являє собою перший пік, що виходить з хіральної колонки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

[0651] Приклад 336: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)-етансульфонаміду і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонаміду.

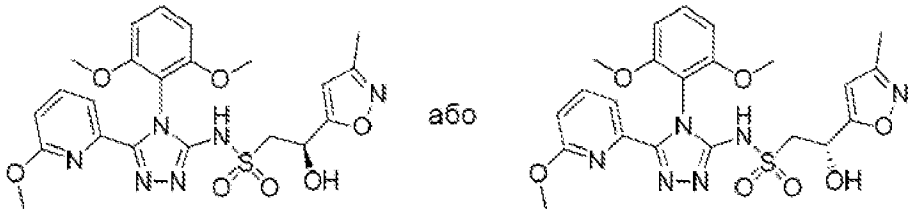


і

336.0

[0652] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід, приклад 336.0. Титульну сполуку 336.0 одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі 315.0, із застосуванням 3-метилізоксазол-5-карбальдегіду. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

[0653] Приклад 337.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)-етансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонаміду.

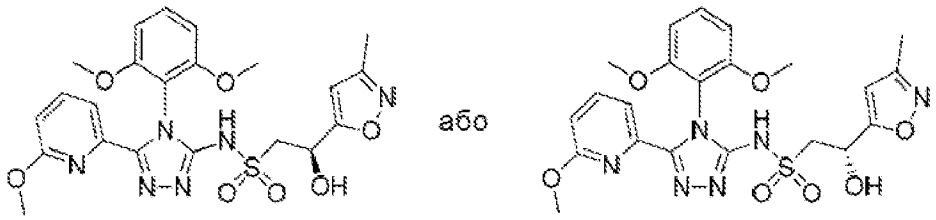


або

337.0

[0654] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід, приклад 337.0. Рацемат 336.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії на два енантіомера. Умови розділення (Lotus Inc.): AD-H (2x15 см), 22% 1:1 ACN:MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, 220 нм, об. проби: 0,7 мл, 10 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH. Титульна сполука 337.0 являє собою перший пік, що виходить з хіральної колонки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

[0655] Приклад 338.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)-етансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонаміду.

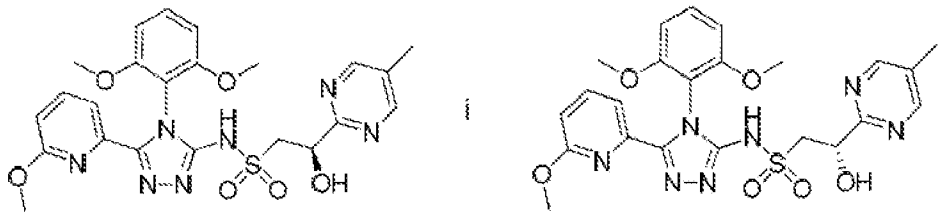


або

338.0

[0656] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід, приклад 338.0. Сполука згідно з прикладом 338.0 являє собою другий пік, елююємий з хіральної колонки при обробці 336.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 337.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

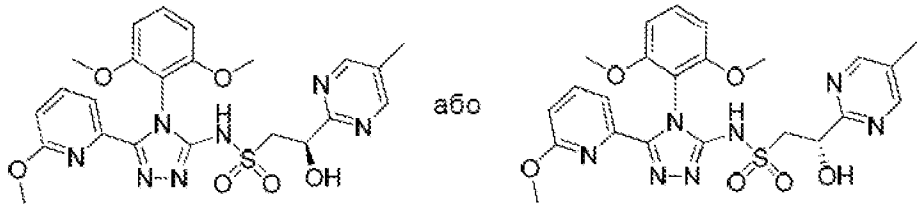
[0657] Приклад 339.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)-етансульфонаміду і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонаміду.



339.0

[0658] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, приклад 339.0. Титульну сполуку 339.0 одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі 315.0, із застосуванням 5-метилпіримідин-2-карбальдегіду. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.

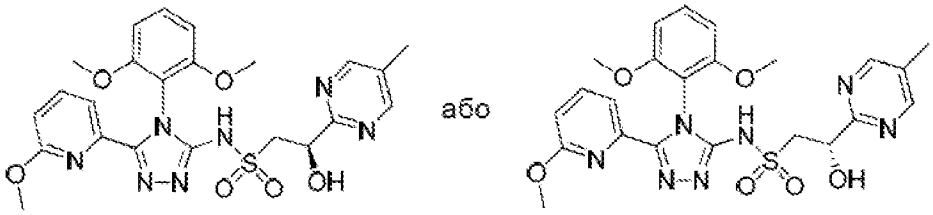
[0659] Приклад 340.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)-етансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонаміду.



340.0

[0660] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, приклад 340.0. Рацемат 339.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії на два енантіомера в умовах розділення Lotus Inc.: AD-H (2x15 см), 35% 1:1 ACN:MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 65 мл/хв, 220 нм, об. проби: 0,6 мл, 9 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH. Титульна сполука 340.0 являє собою перший пік, що виходить з хіральної колонки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.

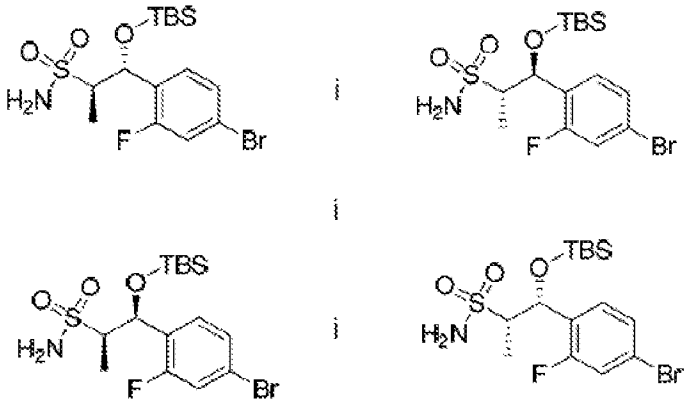
[0661] Приклад 341.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)-етансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонаміду.



341.0

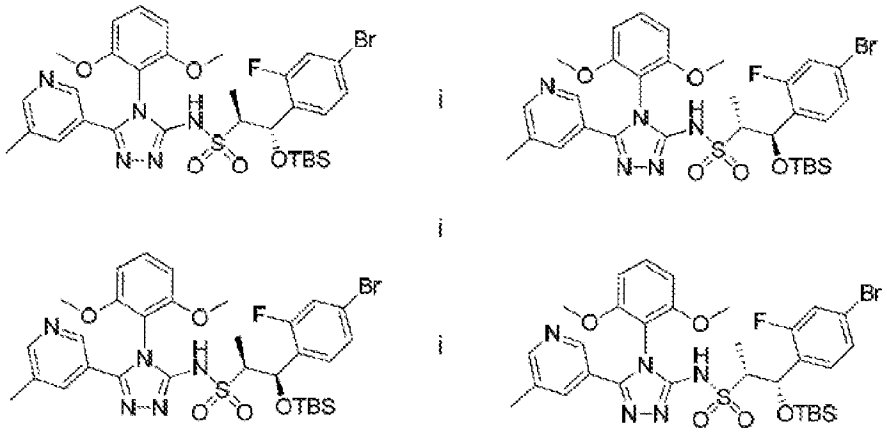
[0662] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, приклад 341.0. Сполука згідно з прикладом 341.0 являє собою другий пік, елююємий з хіральної колонки при обробці 339.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 340.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.

[0663] Приклад 342.0: Одержання (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



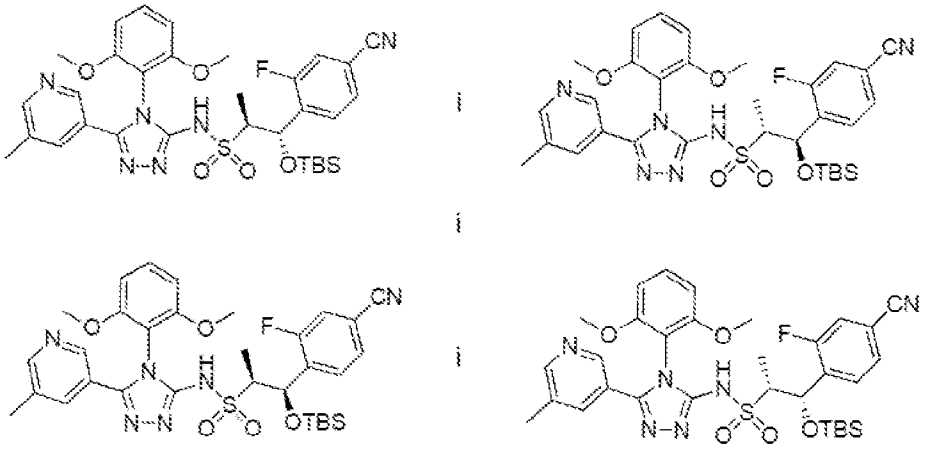
342.1

[0664] (1S,2S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(4-бром2-фторфеніл)-1-((трет-бутилдиметилсиліл) окси)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропан-2-сульфонамід, приклад 342.1. (1S,2S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід (які одержували згідно зі способами, що описані в прикладі C) (308 мг, 0,987 ммоль) переганяли у вигляді азеотропу з толуолом. Потім додавали DMAP (12,05 мг, 0,099 ммоль) і трет-бутилхлордиметилсилан (178 мг, 1,18 ммоль), а після цього ДХМ (8 мл) і TEA (0,358 мл, 2,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 16 годин. Концентрували реакційний продукт у вакуумі і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep Gold, елюючи з градієнтом 0-20% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням 342.1 (372 мг, 88%) у вигляді маслянистої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 427,9 $(M+H)^+$.



342.2

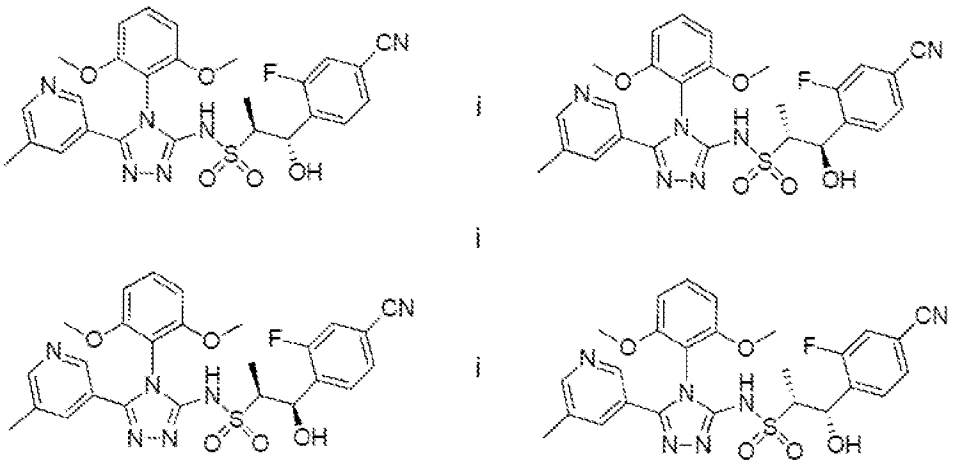
[0665] (1S,2S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 342.2. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, де на початковій стадії проводили нагрівання при 70 °C протягом ночі, з одержанням 342.2 (149 мг, 68%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 722,0 $(M+H)^+$.



342.3

[0666] (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 342.3. В пробірку для мікрохвильового реактора поміщали 342.2 (146 мг, 0,20 ммоль), ціанід цинку (39,0 мг, 0,33 ммоль, Alfa Aesar) і тетракис-(трифенілфосфін)паладій (46,8 мг, 0,041 ммоль, Strem Chemicals Inc.). Додавали ДМФ (1,7 мл), дегазований аргоном, і додатково дегазували суміш аргоном. Суміш гріли в мікрохвильовому реакторі при 120 °C протягом 1 години і потім розводили реакційну суміш водою і екстрагували ДХМ. Сушили шар в ДХМ, концентрували і очищували

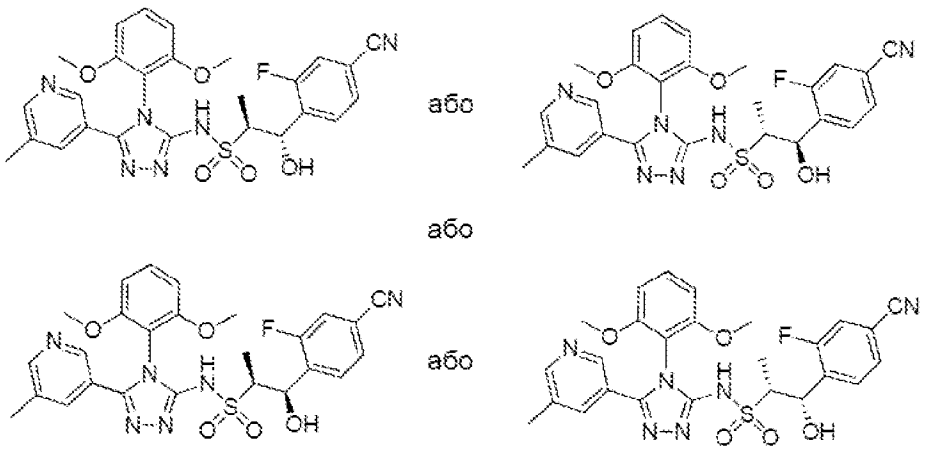
шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep Gold, елюючи з градієнтом 0-8% сумішами MeOH в ДХМ, з одержанням 342.3 (65 мг). РХМС-IEP (позит.) m/z: 667,1 $(M+H)^+$.



342.0

[0667] (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 342.0. В колбу поміщали 342.3 (65 мг, 0,097 ммоль) і додавали дифтортриметилсилікат (IV) трис(диметиламіно)сульфонію (81 мг, 0,292 ммоль), потім ДМФ (1,2 мл). Реакційну суміш гріли при 70 °C протягом 1 години. Реакційну суміш очищували безпосередньо шляхом обернено-фазової ВЕРХ на колонці Agilent SB C8, 0,1% ТФО в CH_3CN/H_2O, градієнт 30-80% протягом 25 хвилин (збирали піки, які були видимими при 220 нм). Ліофілізували цільові фракції з одержанням солі ТФО титульної сполуки 342.0 (34,5 мг) (біла тверда речовина) при діастереомерному співвідношенні 6:1, що визначали шляхом ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

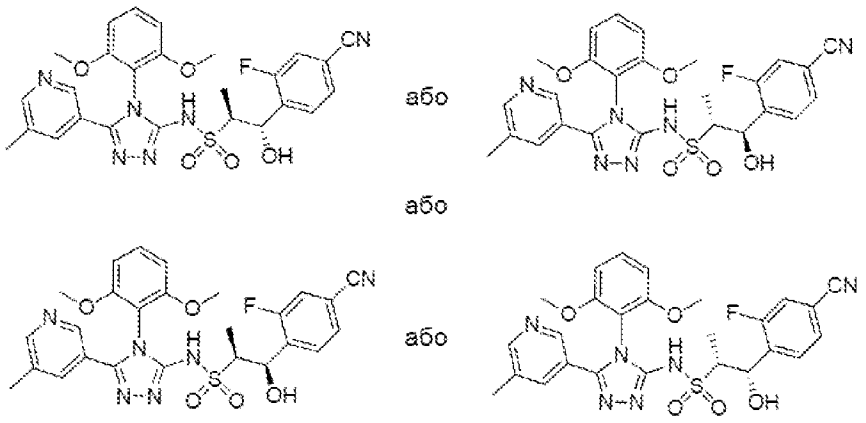
[0668] Приклад 343.0: Одержання (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



343.0

[0669] (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 343.0. Рацемат 342.0 (з діастереомерним співвідношенням 6:1) розділяли на чотири ізомера шляхом надкритичної флюїдної хроматографії, при цьому були охарактеризовані лише два ізомера з пари основних діастереомерів. Піки пари неосновних діастереомерів охарактеризовані не були. Рацемат 342.0 очищували в 2 стадії. Пік 1 після першого очищення містив 3 ізомера і його очищували на другій стадії. Стадія 1: проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка AS-H, 20 г/хв MeOH (чистий) + 60 г/хв CO_2, 25% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 22 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 227 нм. Вводили 0,5 мл розчину 17 мг зразка в 13 мл MeOH (10% ДХМ) c= 5,4 мг/мл, 2,7 мг на пробу. Цикл 7,0 хв, час аналізу = 14 хв. Пік 1 сушили і концентрували і повторно суспендували в 5 мл MeOH. Стадія 2: проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка CC4, 38 г/хв MeOH (чистий) + 41 г/хв CO_2, 48% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 22 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 227 нм. Вводили 0,3 мл, цикл 5,50 хв, час аналізу = 16,0 хв. Титульна сполука 343.0 являє собою перший пік (елююємий швидше за інших) пари основних діастереомерів, що виходить з хіральної колонки, який також являв собою основний пік після очищення на 2 стадії. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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, 3 H) 1,17 (d, J=6,85 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

[0670] Приклад 344.0: Одержання (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



або

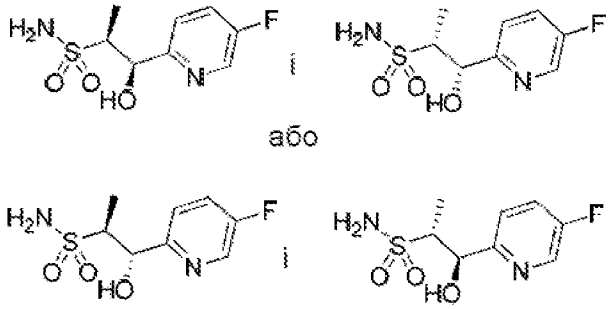
або

або

344.0

[0671] (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 344.0. Сполука згідно з прикладом 344.0 являє собою другий пік (який являв собою 2 пік після очищення на 1 стадії) при хіральному розділенні основного діастереомера, описаного в прикладі 343.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

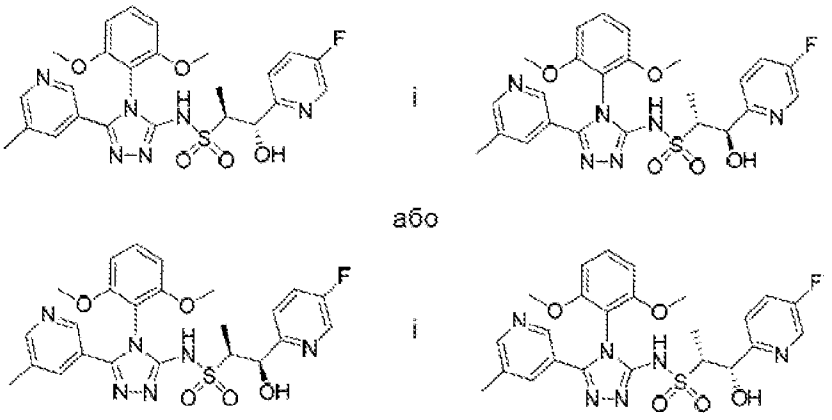
[0672] Приклад 345: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



або

345.1

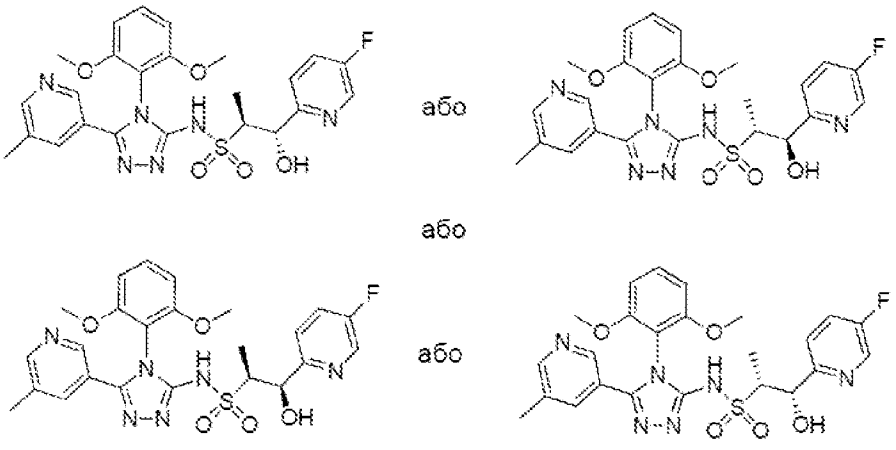
[0673] (1R,2S)-1-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 345.1. Титульну сполуку 345.1 одержували згідно зі способом, що наведений в прикладі С, з використанням 12.0 і 5-фторпіколінальдегіду. Виділяли пару основних діастереомерів, одержаних на стадії альдольної реакції.



345.0

[0674] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 345.0. Титульну сполуку 345.0 одержували за допомогою того самого способу, що описаний в прикладі A, із застосуванням 345.1, 1.0 і 3.11. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,1 $(M+H)^+$.

[0675] Приклад 346.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.

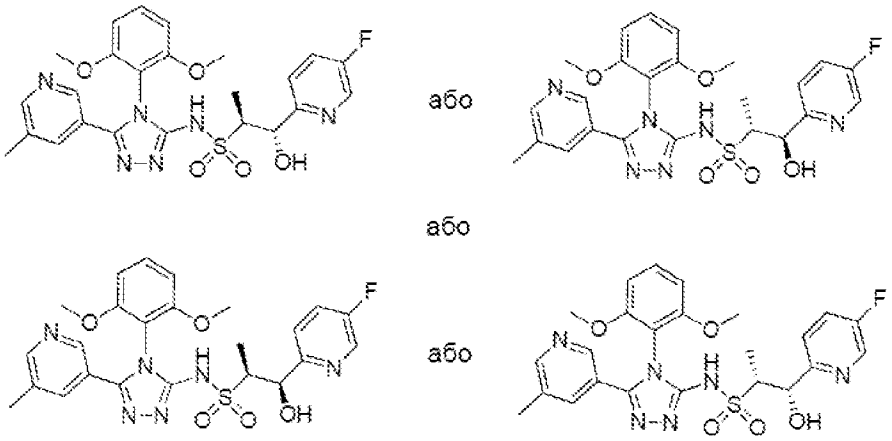


346.0

[0676] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-

диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 346.0. Проводили хіральне розділення рацемату 345.0 на два енантіомера шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Умови розділення: проводили на Thar 200, 250x30 мм колонка AD-H, 33 мл/хв MeOH (чистий) + 77 г/хв CO_2, 30% співрозчинника, 110 г/хв. Температура 20 °C, довжина хвилі 273 нм. Вводили 1,5 мл розчину 192 мг в 12 мл 5:1 MeOH:ДХМ; c=16 мг/мл; 16,0 мг/проба. Цикл 5,5 хв, час аналізу = 11 хв. Титульна сполука 346.0 являє собою перший пік, що виходить з хіральної колонки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 529,0 $(M+H)^+$.

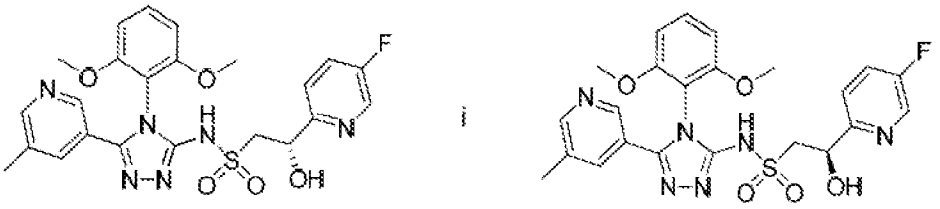
[0677] Приклад 347.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



347.0

[0678] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 347.0. Титульна сполука 347.0 являє собою другий пік, елююємий з хіральної колонки при обробці 345.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 346.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 529,0 $(M+H)^+$.

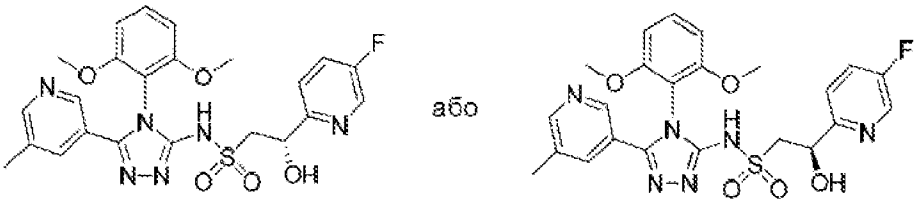
[0679] Приклад 348.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



348.0

[0680] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 348.0. Титульну сполуку 348.0 одержували згідно зі способами, що описані в прикладах A і C, з використанням 2.0, 1.0, 13.0 і 5-фторпіколінальдегіду. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 515,0 $(M+H)^+$.

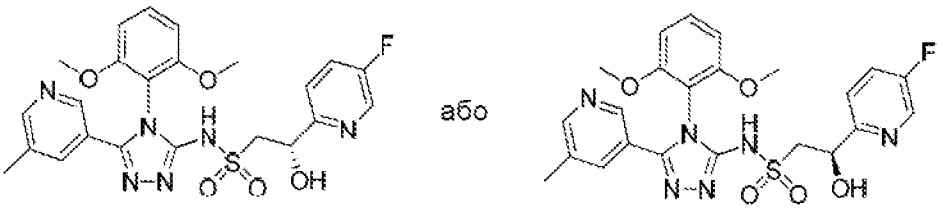
[0681] Приклад 349.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



349.0

[0682] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 349.0. Рацемат 348.0 очищували шляхом надкритичної флюїдної хроматографії на два енантіомера (умови розділення: колонка IA (2x15 см), 25% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 65 мл/хв, 220 нм. Об. проби: 0,5 мл, 1 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH.). Титульна сполука 349.0 являє собою перший пік, що виходить з хіральної колонки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,9 $(M+H)^+$.

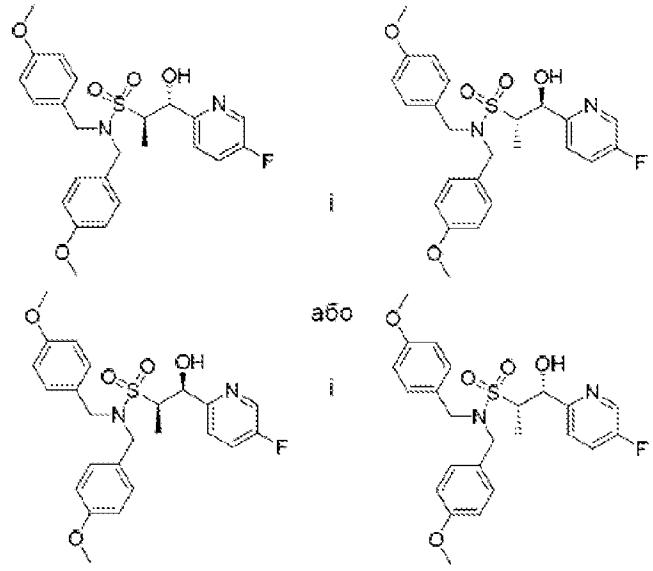
[0683] Приклад 350.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



350.0

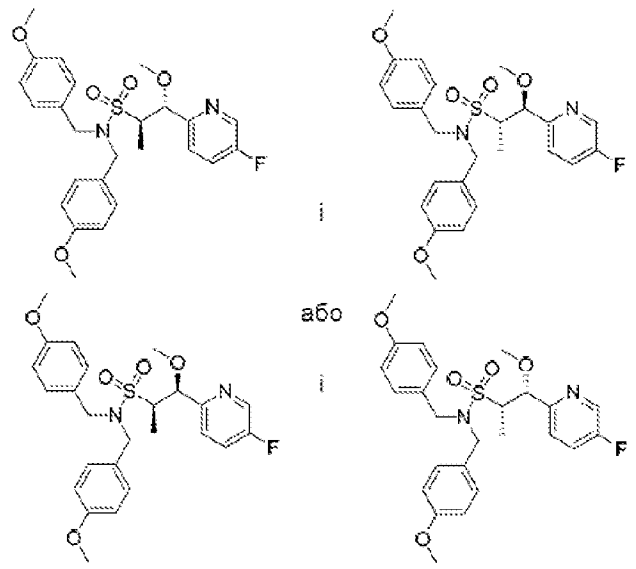
[0684] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, 350.0. Сполука згідно з прикладом 350.0 являє собою пік, елююємий другим при обробці 348.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 349.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 514,9 $(M+H)^+$.

[0685] Приклад 351.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



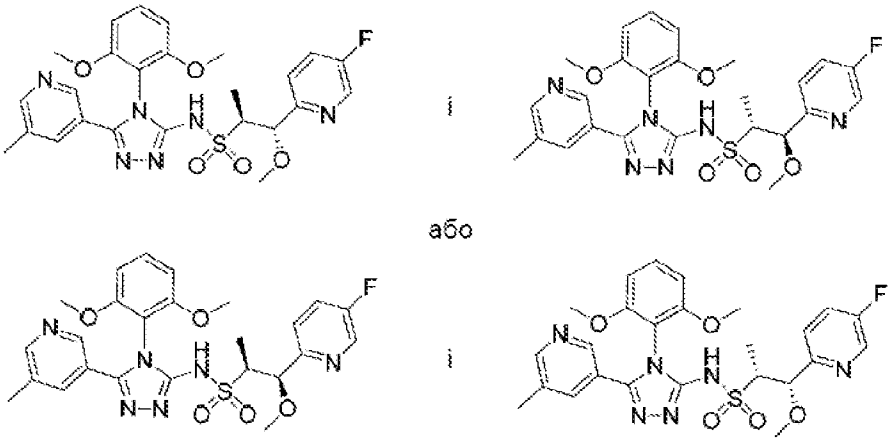
351.1

[0686] (1R,2R)-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 351.1. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі C. Титульну сполуку 351.1 являє собою основний діастереомер, виділений з реакційної суміші. РХМС-IEP (позит.) m/z: 475,0 $(M+H)^+$.



351.2

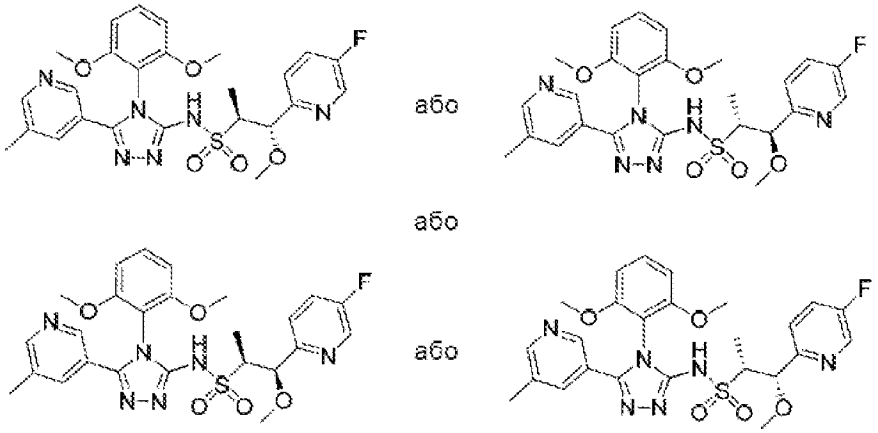
[0687] (1R,2R)-1-(5-фторпіридин-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-фторпіридин-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(5-фторпіридин-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-фторпіридин-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 351.2. (1R,2R)-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-(5-фторпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід (351.1, 943 мг, 1,99 ммоль) переганяли у вигляді азеотропу з толуолом. Додавали метилтетрагідрофуран (20 мл) і охолоджували реакційну суміш до -78 °C. Потім додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1,0М в ТГФ, 2,39 мл, 2,39 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім по краплях додавали метиліодид (373 мкл, 5,96 ммоль) при -78 °C. Потім суміш перемішували протягом 2 годин при -78 °C. Потім нагрівали реакційну суміш до -15 °C і перемішували протягом 1 години. Аналіз РХМС показував, що взаємодія проходила на >95%. В холодний розчин додавали насичений розчин хлориду амонію і екстрагували реакційну суміш EtOAc і концентрували у вакуумі. Об'єднували залишок з продуктом взаємодії, яке проводили в перерахунку на 500 мг речовини згідно із зазначеним способом, і очищували спільно на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep Gold, елюючи з градієнтом 0-45% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням титульної сполуки 351.2 (1,34 г, вихід 90%). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 489,0 $(M+H)^+$.



351.0

[0688] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 351.0. Титульну сполуку 351.0 одержували згідно зі способами, що описані в прикладі C, і способами, що описані в прикладі A, одержували 351.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 543,0 $(M+H)^+$.

[0689] Приклад 352.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.

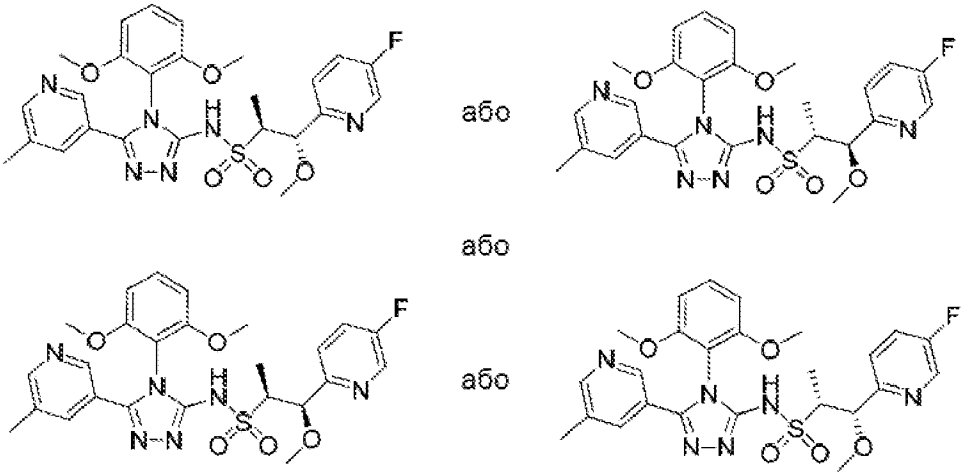


352.0

[0690] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 352.0. Проводили хіральне розділення рацемату 351.0 на два енантіомера шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Використовували наступні умови розділення: колонка: Chiralpak AD-H, 2,1x15 см; рухома фаза: 50% IPA/50% CO_2; витрата: 80 г/хв; тиск на виході НФХ: 100 бар (10 МПа); довжина хвилі: 274 нм; зразок розчиняли в концентрації 25 мг/мл в 1:1 MeOH:ДХМ; вводили 1,0 мл розчину зразка або 25 мг на кожну пробу препарату. Титульна сполука 352.0 являє собою перший пік, що виходить з хіральної колонки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 543,0 $(M+H)^+$.

[0691] Приклад 353.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-

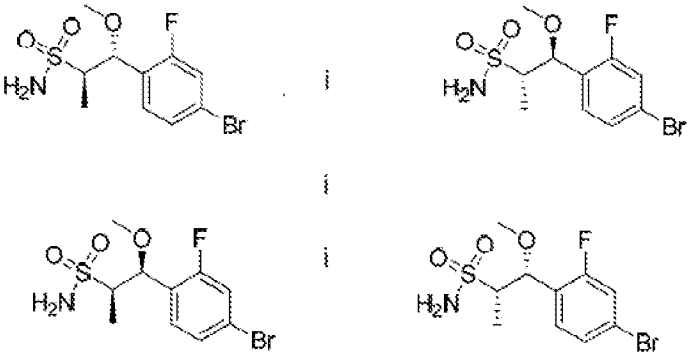
піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



353.0

[0692] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 353.0. Сполука згідно з прикладом 353.0 являє собою другий пік, елююємий з колонки при обробці 351.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 352.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 543,0 $(M+H)^+$.

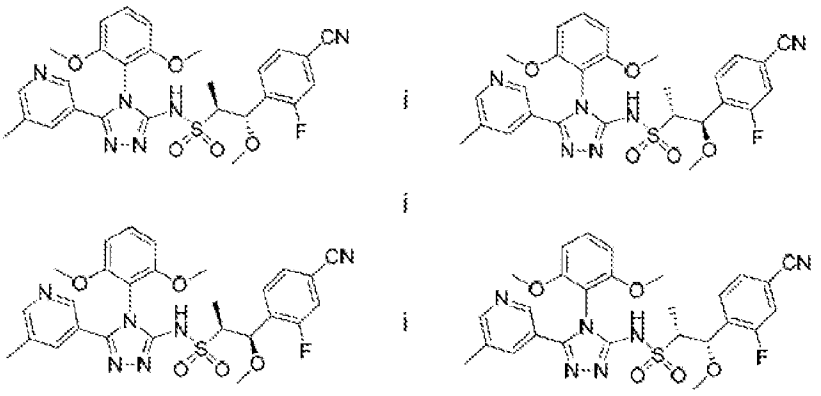
[0693] Приклад 354.0: Одержання (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



354.1

[0694] (1R,2S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(4-бром-2-фторфеніл)-1-метоксипропан-2-

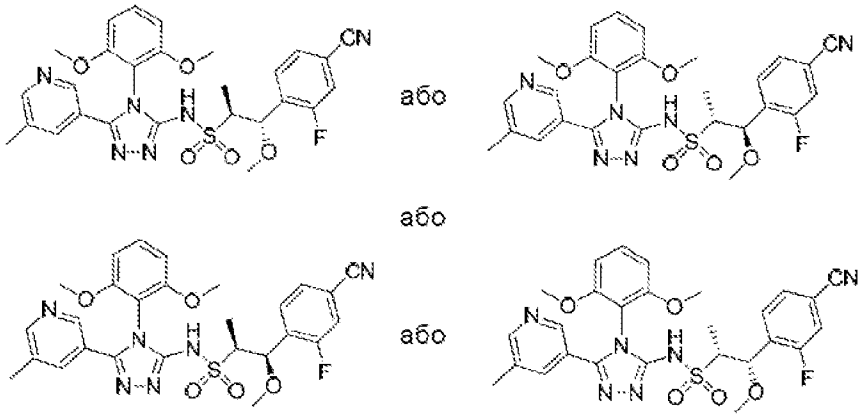
сульфонамід, приклад 354.1. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі C, з використанням 5.0 і 4-бром-2-фторбензальдегіду. РХМС-IEP, позит. m/z: 347,9 $(M+Na)^+$.



354.0

[0695] (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 354.0. Титульну сполуку одержували із застосуванням 354.1, 1.0 і 3.11 згідно зі способом, що описаний в прикладі A. Титульну сполуку 354.0 одержували у вигляді суміші 3:1 діастереомерів. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 567,0 $(M+H)^+$.

[0696] Приклад 355.0: Одержання (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.

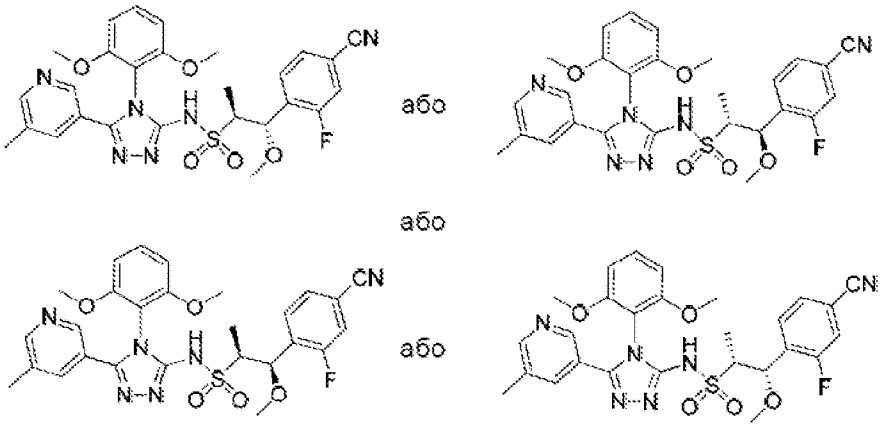


355.0

[0697] (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-

4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 355.0. Рацемат сполуки 354.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії на чотири ізомера. Елююємий четвертим, пік містився в недостатній кількості і не було охарактеризовано. Умови розділення: стадія 1: хіральне очищення (159 мг): проводили на системі НФХ Thar 80, 400 мм колонка AD-H, 28 г/хв EtOH (чистий) + 52 г/хв CO_2, 35% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 22 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 275 нм. Вводили 1,3 мл розчину 159 мг зразка в 17 мл MeOH:ДХМ 10:7; c= 9,35 мг/мл, 12,15 мг на пробу. Цикл 11 хв, час аналізу 20 хв. Стадія 2: хіральне очищення (94 мг): проводили на системі НФХ Thar 80, 250x21 + 150x21 мм колонки AD-H, 15 г/хв EtOH (чистий) + 45 г/хв CO_2, 25% співрозчинника, 60 г/хв. Температура = 22 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 275 нм. Вводили 0,15 мл розчину 92 мг зразка в 6 мл (5:1) MeOH:ДХМ; c= 15,3 мг/мл, тобто 2,3 мг на пробу. Цикл = 10 хв, час аналізу = 22 хв. Стадія 3: хіральне очищення (20,5 мг): проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка CC4, 40 г/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 40 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 22 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 275 нм. Вводили 0,3 мл розчину 20,5 мг зразка в 4 мл MeOH; c= 5,1 мг/мл, тобто 1,5 мг на пробу. Цикл = 4,7 хв, час аналізу = 9,6 хв. Титульна сполука 355.0 являє собою елююємий першим, пік основного діастереомера після хірального розділення (стадія 2, пік 2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 567,0 $(M+H)^+$.

[0698] Приклад 356.0: Одержання (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.

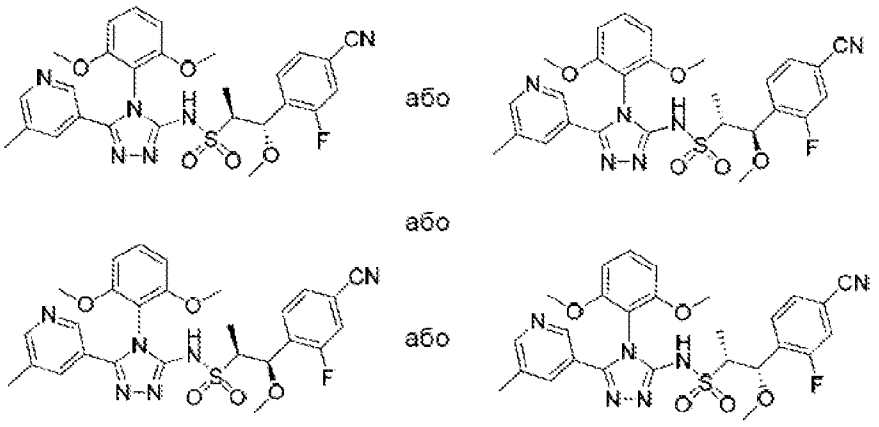


356.0

[0699] (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 356.0. Сполука згідно з прикладом 356.0 являє собою другий пік основного діастереомера після хірального розділення (стадія 1, пік 2) при обробці 354.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 355.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 567,0 $(M+H)^+$.

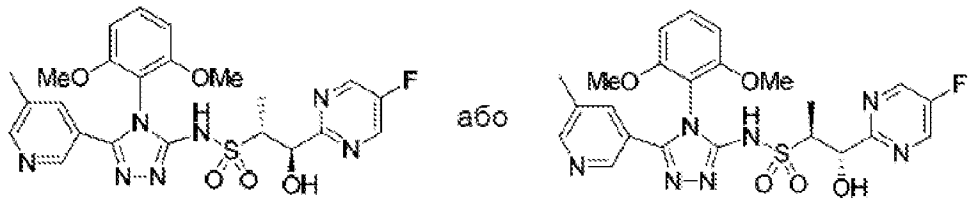
[0700] Приклад 357.0: Одержання (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



357.0

[0701] (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 357.0. Сполука згідно з прикладом 357.0 являє собою перший пік неосновного діастереомера після хірального розділення (стадія 3, пік 2) при обробці 354.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 355.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (шир.s, 1H), 8,31 (шир.s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 - 7,61 (m, 4H), 6,76 - 6,84 (m, 2H), 4,86 - 4,89 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,39 - 3,47 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27 - 2,32 (m, 3H), 1,06 (d, J=7,05 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 567,0 $(M+H)^+$.

[0702] Приклад 358.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.

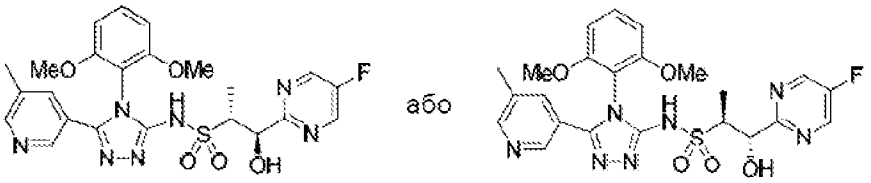


358.0

[0703] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 358.0. В розчин 21.0 (88 мг, 0,14 ммоль) в EtOH (1,4 мл) додавали 12н. водний розчин HCl (57 мл, 0,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ до завершення

взаємодії і потім розділяли у воді і EtOAc (2X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-5% IPA в ДХМ) з одержанням рацемату спиртового продукту (52 мг, вихід 70%) у вигляді білої твердої речовини. Потім проводили очищення шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів. Проводили на системі НФХ Thar 350, 250x30 мм колонка AD-H, 48 г/хв IPA (чистий) +72 г/хв CO_2 (40% співрозчинника 100 г/хв). Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); темп. = 19 °C; довжина хвилі = 215 нм. Вводили 0,8 мл розчину 50 мг зразка в 8 мл (5:3) MeOH:ДХМ, тобто 6,2 мг/мл, що давало 5,0 мг на пробу. Цикл 8,3 хв, час аналізу 15 хв. Елююємий першим, пік являв собою 358.0 (13,0 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,03 (шир.s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,48 (шир.s, 1H), 8,35 (шир.s, 1H), 7,73 (шир.s, 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 (m, 7H), 2,34 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

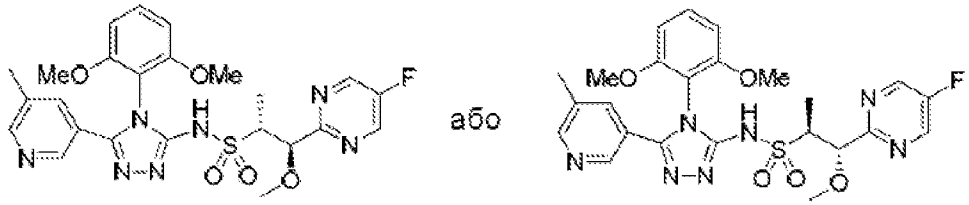
[0704] Приклад 359.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



359.0

[0705] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 359.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 358.0, призводило до одержання елююємого другим, пік 359.0 (11,3 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,03 (шир.s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,48 (шир.s, 1H), 8,35 (шир.s, 1H), 7,76 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

[0706] Приклад 360.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.

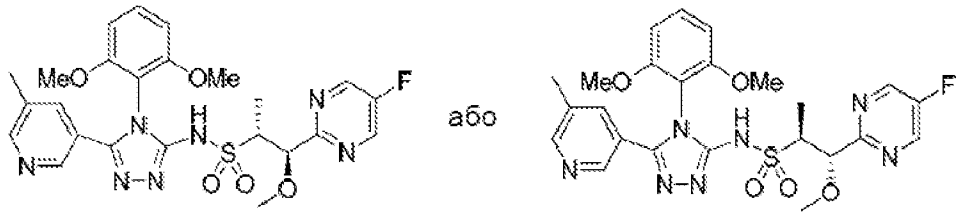


360.0

[0707] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 360.0. В суміш 1:1 продуктів, описаних в прикладах 359.0 і 358.0 (83 мг, 0,16 ммоль), в ТГФ (1,6 мл) додавали гідрид натрію, 60% дисперсію в мінеральній олії (31 мг, 0,78 ммоль), безпосередньо після цього йодметан (20 мкл, 0,31 ммоль) за допомогою шприця. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 5 годин і потім гасили реакцію насиченим водним розчином хлориду амонію. Суміш екстрагували ДХМ (3X) і сушили об'єднані органічні шари над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом

хроматографії на силікагелі (елюент: 0-10% IPA в ДХМ) з одержанням рацемату простого метилового ефіру в якості продукту (15 мг, вихід 18%) у вигляді білої твердої речовини. Потім проводили очищення шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів. Хіральне очищення (15 мг): проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка CC4, 40 г/хв MeOH (чистий) + 40 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 80 г/хв. Темп. = 25 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 215 нм. Вручну вводили 0,5 мл розчину 15 мг зразка в 3 мл MeOH; c= 5,0 мг/мл, 2,5 мг на пробу. Час аналізу = 25 хв. Елююємий першим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 360 (1,5 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,63 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,69 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

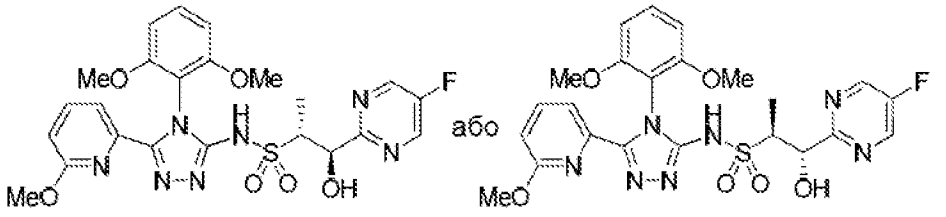
[0708] Приклад 361.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



361.0

[0709] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 361.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 360.0, призводило до одержання елююємого другим, пік 361.0 (4,4 мг): ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

[0710] Приклад 362.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.

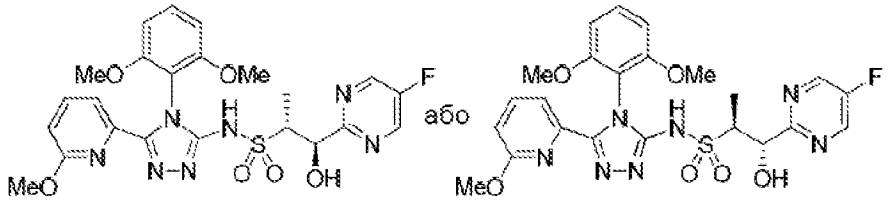


362.0

[0711] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 362.0. Згідно зі способом, що описаний в прикладі A, проводили поєднання 20.0 (700 мг, 2,00 ммоль), 6-метоксипіколіногідразиду (402 мг, 2,40 ммоль) і 1.0 (411 мг, 2.10 ммоль). Після завершення взаємодії реакційну суміш залишали охолоджуватися і гасили реакцію безпосередньо 7н. розчином аміаку в MeOH (2,29 мл, 16,0 ммоль). Концентрували одержану суміш і очищували залишок шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: від чистих гексанів до чистого EtOAc) з одержанням рацемату спиртового продукту (551 мг, вихід 51%) у вигляді білої твердої речовини. 50 мг рацемату спирту очищували шляхом

хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів. IC (2x15 см) 40% EtOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, 220 нм. Об. проби: 1 мл, 5 мг/мл EtOH. Елююємий першим, пік позначали як сполуку згідно з прикладом 362.0 (18,0 мг). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 546,0 $(M+H)^+$.

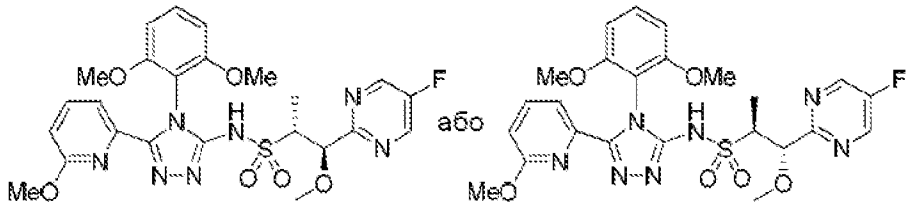
[0712] Приклад 363.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



363.0

[0713] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 363.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 362.0, призводило до одержання елююємого другим пік, який позначали як сполуку згідно з прикладом 363.0 (16,1 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,02 (шир.s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,56-6,66 (m, 2H), 5,07 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,68-3,80 (m, 7H), 3,18 (s, 3H), 1,29 (d, J=7,1 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 546,0 $(M+H)^+$.

[0714] Приклад 364.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.

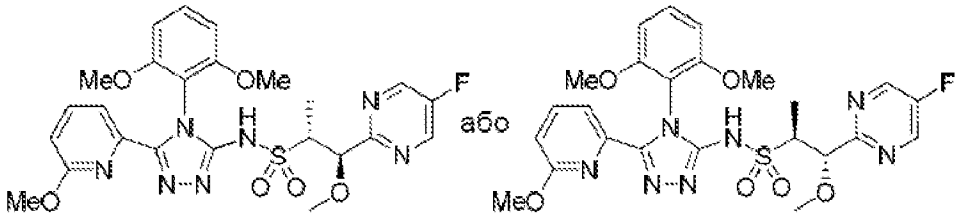


364.0

[0715] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, 364.0. В суміш 1:1 продуктів, описаних в прикладах 362.0 і 363.0 (200 мг, 0,37 ммоль), в ТГФ (3,7 мл) додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральній олії (73 мг, 1,83 ммоль)), безпосередньо після цього йодметан (69 мкл, 1,10 ммоль) за допомогою шприця. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 16 годин і потім гасили реакцію насиченим водним розчином хлоридом амонію. Суміш екстрагували EtOAc (3X) і сушили об'єднані органічні шари над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-10% IPA в ДХМ) з одержанням неочищеного продукту. Потім повторно очищували неочищений продукт шляхом обернено-фазової преп. ВЕРХ (Sunfire 10 мкм колонка C18, елюент: 35-55% ACN у воді протягом 20 хвилин, де обидва розчинника містили 0,1% ТФО) з одержанням рацемату простого метилового ефіру в якості продукту (51 мг, вихід 25%) у вигляді білої твердої речовини. Потім проводили очищення шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів.

Препаративний спосіб: спосіб аналізу: AS-H (2x25 см) 20% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 65 мл/хв, 220 нм, об. проби: 1 мл, 4 мг/мл 1:3 ДХМ:MeOH. Елююємий першим, пік (364.0, 15,0 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,30 (шир.s, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,33 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,57-6,66 (m, 2H), 4,84 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,74-3,82 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,23 (d, J=7,1 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 560,2 $(M+H)^+$.

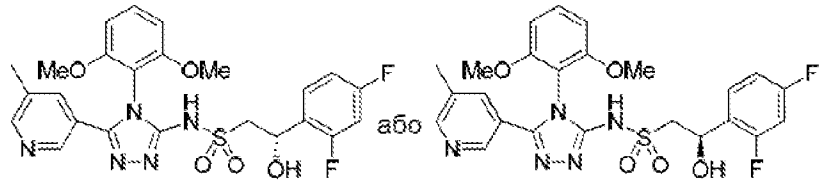
[0716] Приклад 365.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



365.0

[0717] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 365.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 364.0, призводило до одержання елююємого другим, пік (365.0, 16,7 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,63 (s, 2H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,31 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,56-6,65 (m, 2H), 4,83 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,72-3,81 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,22 (d, J=7,3 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 560,2 $(M+H)^+$.

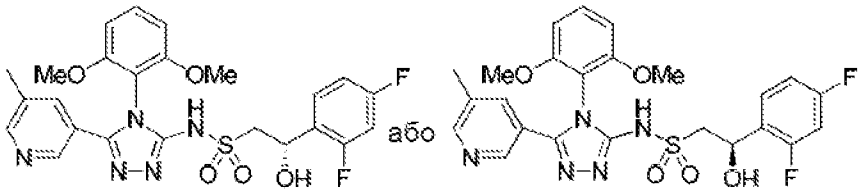
[0718] Приклад 366.0: Одержання (S)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (R)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



366.0

[0719] (S)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (R)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 366.0. Згідно зі способом, що описаний в прикладі B, проводили поєднання 23.0 (100 мг, 0,42 ммоль) і 2.0 (190 мг, 0,51 ммоль) з одержанням рацемату спиртового продукту (120 мг, вихід 54%) у вигляді білої твердої речовини. Потім проводили очищення шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів. Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250x20 мм, 35% IPA, 274 нм, 193 бар (19,3 МПа). Елююємий першим, пік (366.0, 42,7 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,00 (шир.s, 1H), 8,47 (шир.s, 1H), 8,34 (шир.s, 1H), 7,72 (s, 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.s, 1H), 3,67-3,85 (m, 6H), 3,22-3,42 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 532,1 $(M+H)^+$.

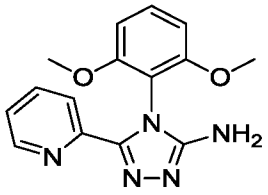
[0720] Приклад 367.0: Одержання (S)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (R)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



367.0

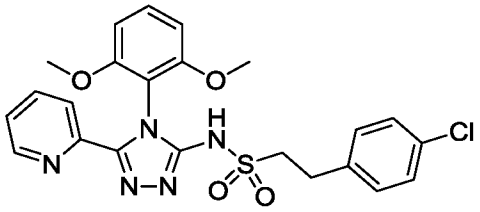
[0721] (S)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (R)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 367.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 366.0, призводило до одержання елюємого другим, пік (367.0, 40,6 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,99 (шир.s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,71 (s, 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.s, 1H), 3,68-3,85 (m, 6H), 3,23-3,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 532,1 $(M+H)^+$.

[0722] Приклад 368.0: Одержання 2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонаміду.



368.1

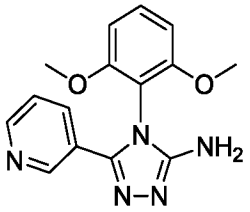
[0723] 4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-амін, приклад 368.1. За допомогою того самого способу, що застосовували в синтезі згідно з прикладом 2.04, використовуючи піколіногідразид, одержували 368.1. РХМС-ІЕР (пол), m/z: 298,2 $(M+H)^+$.



368.0

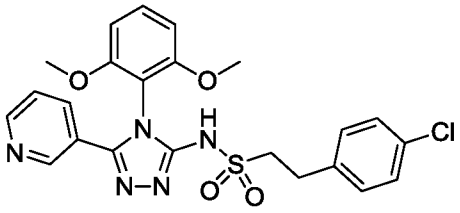
[0724] 2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід, приклад 368.0. В розчин 368.1 (22 мг, 0,074 ммоль) і ТЕА (51,5 мкл, 0,370 ммоль) в ДХМ (370 мкл) додавали 2-(4-хлорфеніл)-етансульфонілхлорид (комерційно доступний в SynChem Inc., 35,4 мг, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ. Потім додатково додавали два еквівалента сульфонілхлориду і один еквівалент ТЕА. Після завершення взаємодії розводили суміш ДХМ і промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином. Органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували і випаровували з одержанням помаранчевої маслянистої речовини. Очищення залишку шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ (55% ACN, вода, 0,1% ТФО, ізократичне елюювання) із застосуванням колонки SunfireTM Prep C18 OBD, 10 мкм, 30x150 мм (Waters, Milford, MA), 30 мл/хв, призводило до одержання продукту. Виділяли речовину у вигляді вільної основи в стандартних умовах з одержанням 368.0 (5 мг, 13%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 500,2 $(M+H)^+$.

[0725] Приклад 369.0: Одержання 2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонаміду.



369.1

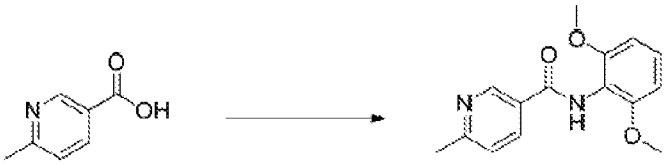
[0726] 4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-амін, приклад 369.1. За допомогою того самого способу, що застосовували в синтезі згідно з прикладом 2.04, використовуючи нікотиногідразид, одержували сполуку згідно з прикладом 369.1. РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 298,1 $(M+H)^+$.



369.0

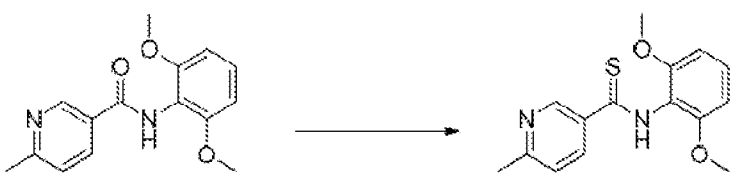
[0727] 2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід, приклад 369.0. Використовуючи 369.1, за допомогою способу, що описаний в прикладі 368.0, одержували 369.0 (50 мг, 22%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ: 8,54-8,67 (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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 500,0 $(M+H)^+$.

[0728] Приклад 370.0: Одержання 2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонаміду.



370.1

[0729] N-(2,6-диметоксифеніл)-6-метилнікотинамід, приклад 370.1. До перемішуваного розчину 6-метилнікотинової кислоти (3,1 г, 22,8 ммоль) і ТЕА (9,5 мл, 68,5 ммоль) в ДМФ (76 мл) додавали HATU (9,6 г, 25,1 ммоль). Через 3 хвилини додавали 2,6-диметоксіанілін (3,5 г, 22,9 ммоль). Одержану суміш перемішували при КТ до тих пір, поки аналіз РХМС не вказував на завершення взаємодії. Реакцію гасили сумішшю насиченого водного бікарбонату натрію і сольового розчину, потім екстрагували суміш EtOAc (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 25-100% EtOAc/гексани) з одержанням 370.1 (4,2 г, вихід 68%) у вигляді бежевої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 273,2 $(M+H)^+$.



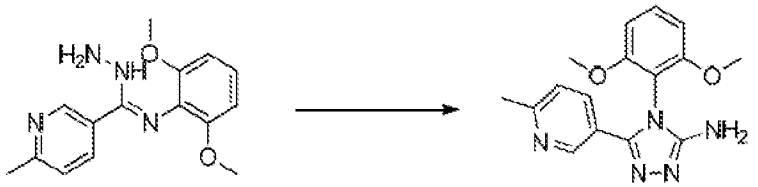
370.1 370.2

[0730] N-(2,6-диметоксифеніл)-6-метилпіридин-3-карботіоамід, приклад 370.2. В розчин 370.1 (4,2 г, 15,6 ммоль) в діоксані (50 мл) додавали гексаметилдисилоксан (10,7 мл, 49,9

ммоль) і пентасульфід дифосфору (694 мг, 3,1 ммоль). Одержану суспензію гріли при 100 °С протягом 16 годин до тих пір, поки аналіз РХМС не вказував на завершення взаємодії. Концентрували реакційну суміш і розділяли у воді і EtOAc (3Х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 370.2 (4,5 г, вихід 100%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 289,2 $(M+H)^+$.

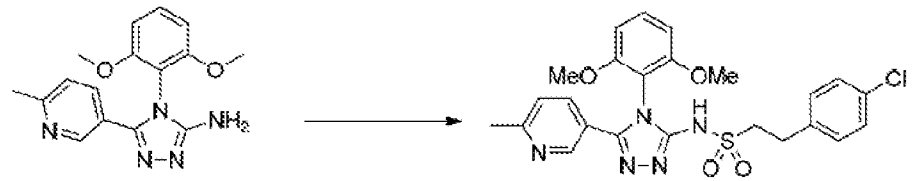
370.2 370.3

[0731] (Z)-N''-(2,6-диметоксифеніл)-6-метилнікотинімідогідразид, приклад 370.3. В розчин 370.2 (2,42 г, 8,39 ммоль) в ТГФ (56 мл) додавали розчин гідрату гідразину (80 мас.%, 3,3 мл, 84 ммоль). Одержану суспензію гріли при температурі зворотної конденсації протягом 1 години до тих пір, поки аналіз РХМС не вказував на завершення взаємодії. Реакційну суміш розділяли в сольовому розчині і EtOAc. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на колонці з нейтральним оксидом алюмінію (елюент: 0-10% MeOH в ДХМ) з одержанням 370.3 (1,29 г, вихід 54%) у вигляді білуватої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 287,2 $(M+H)^+$.



370.3 370.4

[0732] 4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-амін, приклад 370.4. В розчин 370.3 (1,29 г, 4,51 ммоль) в EtOH (15 мл) додавали розчин броміду ціаногену (5М, 2,70 мл, 13,5 ммоль). Одержаний червоний розчин гріли при 60 °С протягом 4 годин і потім перемішували при КТ протягом 16 годин. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Реакцію гасили насиченим водним бікарбонатом натрію і екстрагували суміш EtOAc (4Х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (колонка Sunfire 5 мкм С18, елюент: 5-40% ACN у воді протягом 35 хвилин, де обидва розчинника містили 0,1% ТФО) з одержанням 370.4 (428 мг, вихід 31%) у вигляді бежевої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 312,2 $(M+H)^+$.

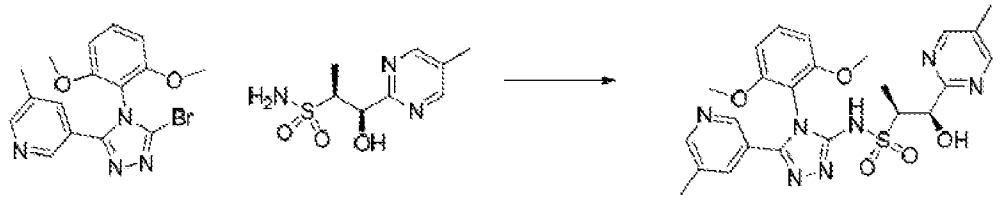


370.4 370.0

[0733] 2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід, приклад 370.0. В розчин 370.4 (48 мг, 0,15 ммоль) і ТЕА (107 мкл, 0,77 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали 2-(4-хлорфеніл)-етансульфонілхлорид (96 мг, 0,40 ммоль). Одержаний розчин перемішували при КТ протягом 2,5 днів, після чого аналіз РХМС вказував на проходження часткової конверсії. Реакційну суміш розділяли в насиченому водному бікарбонаті

натрію і EtOAc. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (колонка Sunfire 5 мкм C18, елюент: 20-50% ACN у воді протягом 35 хвилин, де обидва розчинника містили 0,1% ТФО) з одержанням 370.0 (9,6 мг, вихід 12%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 514,2 $(M+H)^+$.

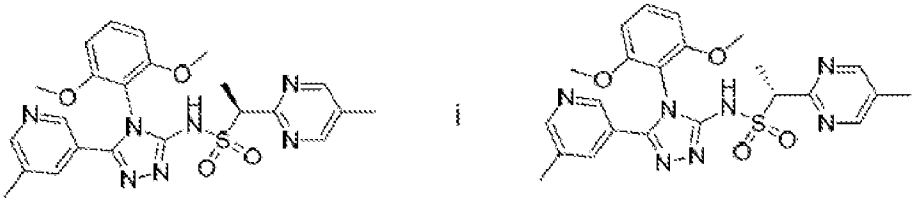
[0734] Приклад 371.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



2.0 11.0 371.0

[0735] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 371.0. Суміш (1R,2S)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду, 11.0 (253 мг, 1,09 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридину, 2.0 (575 мг, 1,53 ммоль), і діоксана (6 мл) нагрівали до 60 °C, після чого розчин ставав гомогенним. Розчин залишали охолоджуватися до КТ і обробляли Cs_2CO_3 (918 мг, 2,82 ммоль) і рацематом транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діаміну (0,35 мл, 2,22 ммоль). Потім продували розчин N_2 протягом 10 хвилин, після чого обробляли йодидом міді (I) (130 мг, 0,68 ммоль) і перемішували на масляній бані при 80 °C. Через 3 дні охолоджували реакційну суміш до КТ і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину фільтрували через шприц-фільтр і потім очищували шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ на колонці Phenomenex Gemini (10 мікрон, C18, 110 Å, Axia, 100x50 мм), елюючи з витратою 90 мл/хв і лінійним градієнтом 10-35% сумішами ACN (0,1% ТФО) у воді (0,1% ТФО) протягом 20 хвилин. Цільові фракції виливали в 10% Na_2CO_3/ДХМ і екстрагували $CHCl_3$:iPrOH (9:1) з одержанням (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (371.0, 60 мг, вихід 10%). ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.

[0736] Приклад 372.0: Одержання (1R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонаміду і (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонаміду.

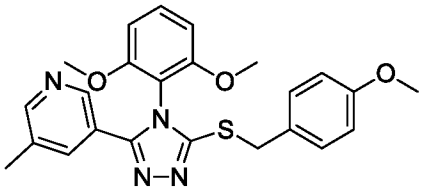


372.0

[0737] (1R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід і (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-етансульфонамід, 372.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 371.0, призводило до одержання побічного продукту. Фракції виливали в 10% Na_2CO_3/ДХМ і екстрагували $CHCl_3$:iPrOH (9:1) з одержанням (1R)-N-(4-(2,6-

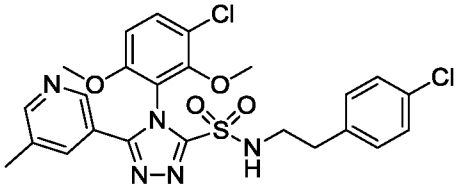
диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-етансульфонаміду і (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонаміду 372.0. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,08 (шир.s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,47 (s, 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 496,2 $(M+H)^+$.

Приклад 373.0: Одержання 4-(3-хлор-2,6-диметоксифеніл)-N-(2-(4-хлорфеніл)етил)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-сульфонаміду.



373.1

[0738] 3-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((4-метоксибензил)тіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин, приклад 373.1. В розчин 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридину, приклад 2.0 (231 мг, 0,62 ммоль), в 1,2-диметоксіетане (2,0 мл) додавали ацетат паладію(II) (11 мг, 0,049 ммоль), (R)-(-)-1-[(S)-2-(дициклогексилфосфіно)фероцен]етилди-трет-бутилфосфін (24,2 мг, 0,044 ммоль, Strem Chemicals, Inc.), 4-метокси-альфа-толуолтіол (0,10 мл, 0,65 ммоль, техн., 90%, Sigma-Aldrich) і трет-бутоксид натрію (2,0М в ТГФ, 0,63 мл, 1,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С. Через 2 години аналіз РХ-МС вказував на ізвітратування вихідної речовини. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до КТ і розводили водою і екстрагували EtOAc (3x20 мл). Об'єднані шари в EtOAc концентрували у вакуумі і наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep® (12 г), елюючи сумішами 0-50% EtOAc:EtOH (3:1) в гептані, з одержанням титульної сполуки (373.1, 26 мг, вихід 9,42%) у вигляді маслянистої речовини. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 449,1 $(M+H)^+$.

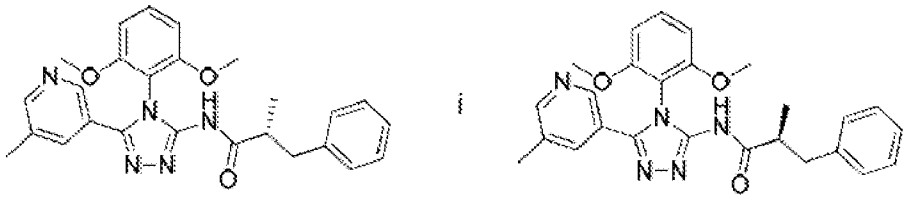


373.0

[0739] 4-(3-хлор-2,6-диметоксифеніл)-N-(2-(4-хлорфеніл)етил)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-сульфонамід, приклад 373.0. У видержуваний при 0°С розчин 3-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((4-метоксибензил)тіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридину (26 мг, 0,058 ммоль) в суміші ACN/AcOH/H_2O (0,40 мл/0,015 мл/0,010 мл) частинами додавали 1,3-дихлор-5,5-диметилгідантоин (25,6 мг, 0,13 ммоль). Після витримування при 0 °С протягом 3 годин аналіз РХ-МС вказував на то, що взаємодія відбувалася не повністю. Таким чином, реакційну суміш обробляли додатковою кількістю 1,3-дихлор-5,5-диметилгідантоїну (13 мг) і перемішували на льодяній бані. Через 45 хвилин концентрували реакційну суміш у вакуумі, поміщали в ДХМ (3 мл) і охолоджували на льодяній бані. Після перемішування протягом 5 хвилин повільно додавали 5% розчин $NaHCO_3$ (3 мл) і перемішували розчин на льодяній бані протягом 15 хвилин. Відокремлювали органічний шар. Реакційну суміш обробляли 2-(4-хлорфеніл)етиламіном (8,11 мкл, 0,058 ммоль, Sigma-Aldrich) і TEA (8,06 мкл, 0,058 ммоль) і перемішували при КТ. Через 16 годин розводили реакційну суміш водою і повторно екстрагували водний шар ДХМ (10 мл). Концентрували об'єднані шари в ДХМ у вакуумі і наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep® (4 г), елюючи сумішами 0-50% EtOAc:EtOH (3:1) в гептані. Речовину повторно очищували шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ на колонці Phenomenex Luna (5 мікрон, феніл-гексил, 100 Å, 100x30 мм), елюючи з витратою 45 мл/хв і лінійним градієнтом 10-90% сумішами ACN (0,1% ТФО) у воді (0,1% ТФО) протягом 12 хвилин, з одержанням солі ТФО титульної сполуки (373.0, 12 мг, 31%) після ліофілізації. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 548,2, 550,1

$(M+H)^+$.

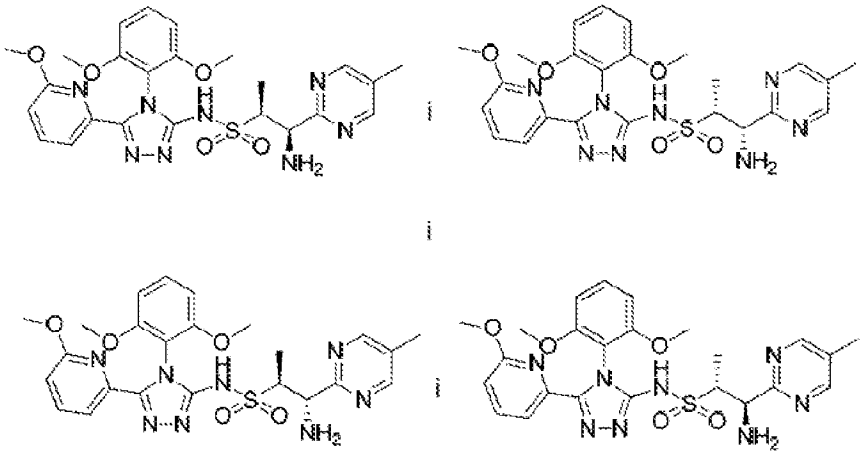
[0740] Приклад 374.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-фенілпропанаміду і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-фенілпропанаміду.



374.0

[0741] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-фенілпропанамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-фенілпропанамід, приклад 374.0. В розчин 4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-аміну, приклад 2.04 (191 мг, 0,61 ммоль), і ДХМ (5 мл) додавали суміш (S)-2-метил-3-фенілпропанової кислоти і (R)-2-метил-3-фенілпропанової кислоти (100,9 мг, 0,61 ммоль), HATU (304 мг, 0,80 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (0,21 мл, 1,23 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ. Через 2 дні розводили реакційну суміш ДХМ (10 мл) і промивали водою (10 мл). Шар в ДХМ наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep® (12 г), елюючи сумішами 0-70% EtOAc:EtOH (3:1) в гептані, з одержанням титульної сполуки (374.0, 80 мг, вихід 14%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 458,1 $(M+H)^+$.

[0742] Приклад 375.0: Одержання (1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

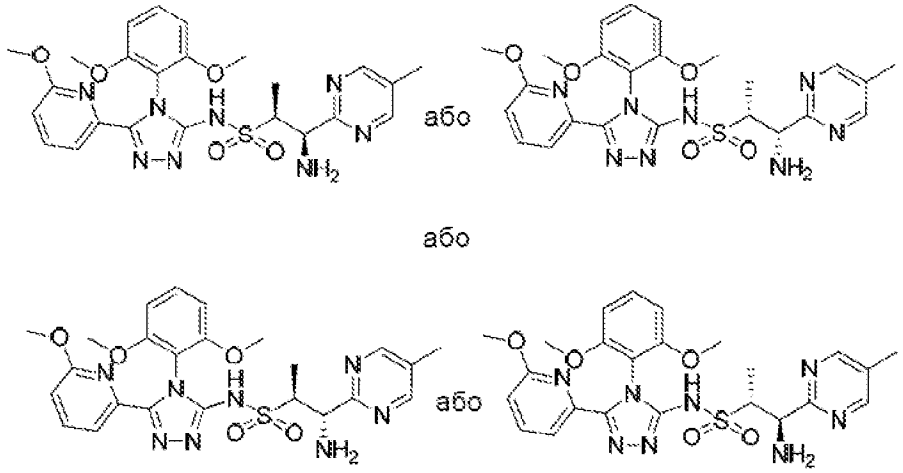


375.0

[0743] (1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-

4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 375.0. В суміш N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду (421.1, 90 мг, 0,17 ммоль) і ацетату амонію (120 мг, 1,55 ммоль) в MeOH (0,75 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (11 мг, 0,175 ммоль). Потім перемішували реакційну суміш при 60 °C протягом 1,5 години. Видаляли розчинник і очищували залишок шляхом хроматографії на 10 г колонці Biotage Ultra, елюючи з градієнтом 0-50% сумішами 3:1 EtOAc/EtOH в ДХМ, з одержанням титульної сполуки 375.0 (59 мг, 0,11 ммоль, вихід 65,4%) у вигляді білої твердої речовини.

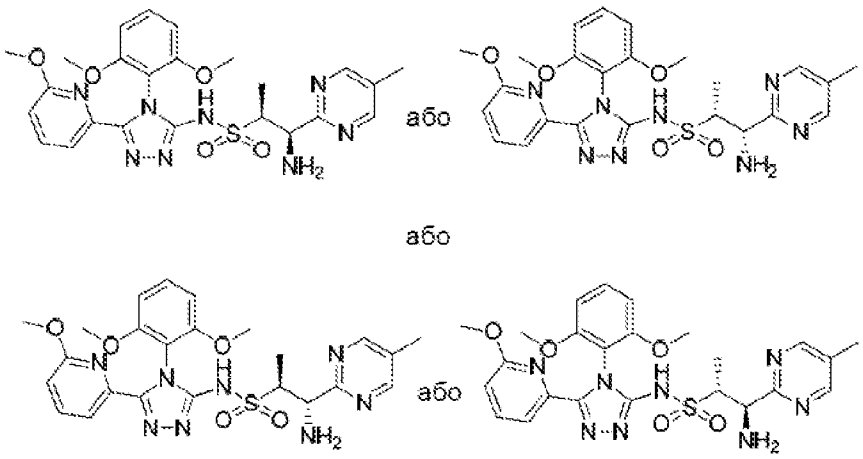
[0744] Приклад 376.0: Одержання (1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



376.0

[0745] (1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 376.0. Проводили хіральне очищення суміші діастереомерів, одержане в прикладі 375.0. Використовували наступні умови: (AD-H (21x150 мм, S/N=3242, обернена фаза) 5 мкм, органічний модифікатор: 30% EtOH з 20 мМ NH_3. F=70 мл/хв, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=179 бар (17,9 МПа)), одержували чисті енантіомери. Елююємий першим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 376.0. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 541,0 $(M+H)^+$.

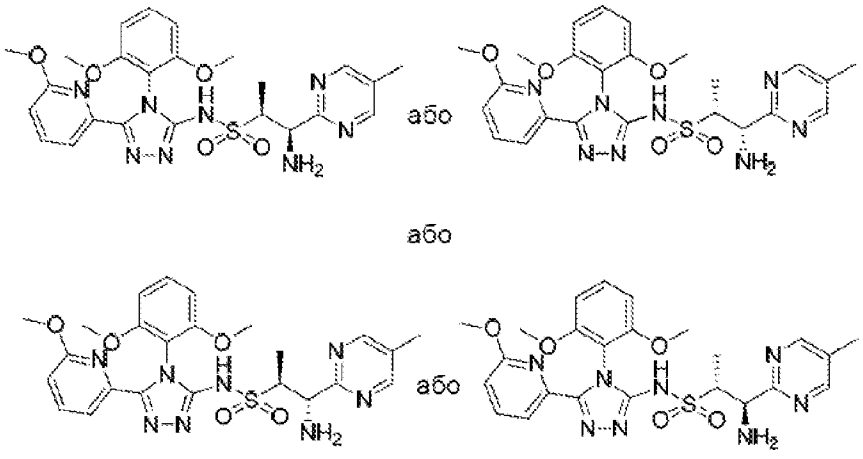
[0746] Приклад 377.0: Одержання (1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



377.0

[0747] (1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 377.0. Проводили хіральне очищення суміші чотирьох діастереомерів, що описані в прикладі 375.0, за допомогою способу, що описаний в прикладі 376.0. Елююємий другим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 377.0. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 541,0 $(M+H)^+$.

[0748] Приклад 378.0: Одержання (1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

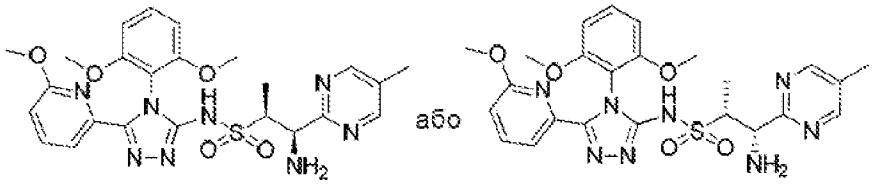


378.0

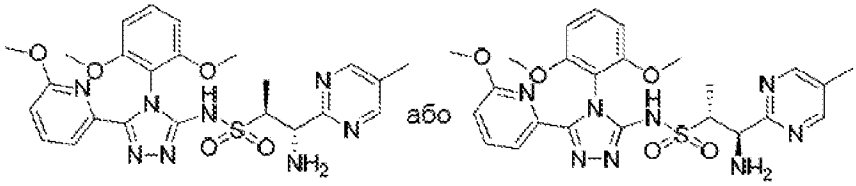
[0749] (1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-

іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 378.0. Проводили хіральне очищення суміші діастереомерів, одержаної в прикладі 375.0, сполуку згідно з прикладом 378.0 одержували у вигляді піку, елюємого третім. Використовували наступні умови: (AD-H (21x150 мм, S/N=3242, обернена фаза) 5 мкм, органічний модифікатор: 30% EtOH з 20 мМ NH_3. F=70 мл/хв, T=40C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=179 бар (17,9 МПа)). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 541,0 $(M+H)^+$.

[0750] Приклад 379.0: Одержання (1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



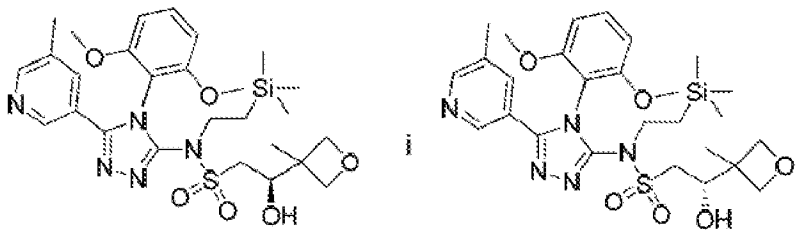
або



379.0

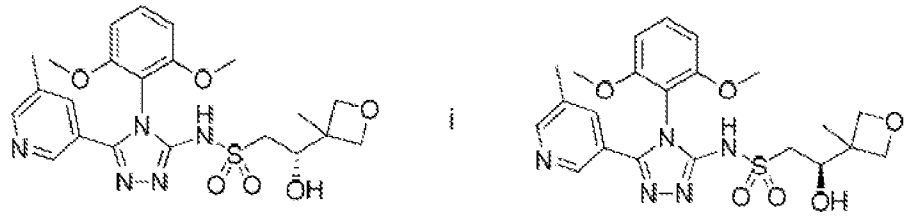
[0751] (1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 379.0. Проводили хіральне очищення суміші діастереомерів, описаної в прикладі 375.0, одержували сполуку згідно з прикладом 379.0 у вигляді піку, елюємого четвертим. Використовували наступні умови: (AD-H (21x150 мм, S/N=3242, обернена фаза) 5 мкм, органічний модифікатор: 30% EtOH з 20 мМ NH_3. F=70 мл/хв, T=40C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=179 бар (17,9 МПа)). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 541,0 $(M+H)^+$.

[0752] Приклад 381.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метилоксетан-3-іл) етансульфонаміду і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метилоксетан-3-іл)етансульфонаміду.



6.0 381.1

[0753] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метилоксетан-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метилоксетан-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід, 381.1. В 20 мл сцинтиляційній пробірці розчиняли 6.0 (0,200 г, 0,41 ммоль) в метилтетрагідрофурані (2 мл) і охолоджували на бані сухий лід-ацетон. Потім по краплях додавали н-бутиллітій (2,5М в гексанах, 0,195 мл, 0,488 ммоль) і перемішували суміш при зазначеній температурі протягом 20 хвилин. По краплях додавали 3-метилоксетан-3-карбальдегід (0,039 мл, 0,45 ммоль, Advanced ChemBlocks) і перемішували реакційну суміш при повільному нагріванні охолоджувальної бані. Через 5 годин гасили реакцію шляхом додавання напівнасиченого водного хлориду амонію (0,3 мл). Суміш розділяли в напівнасиченому водному хлориді амонію (10 мл) і EtOAc (10 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (10 мл). Об'єднані органічні фази сушили шляхом пропускання через картридж для екстракції Chem Elute, елюючи EtOAc (2x20 мл). Концентрували органічну речовину і очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт 0-70% сумішами 3:1 EtOAc/EtOH в гексанах) з одержанням 381.1 (0,040 г, 0,067 ммоль, вихід 16,5%) у вигляді жовтої пасти. РХМС-IEP (позит.) m/z: 590,0 $(M+H)^+$.

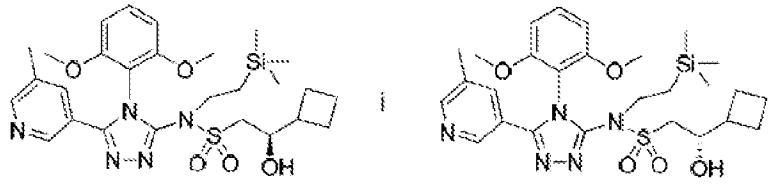


381.0

[0754] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метилоксетан-3-іл)етансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метилоксетан-3-іл)етансульфонамід, приклад 381.0. До перемішуваного розчину 381.1 (0,038 г, 0,064 ммоль) в ДМФ (1 мл) додавали триметилсилілдифторид трис(диметиламіно)сірки (0,035 г, 0,13 ммоль, SynQuest Laboratories). Суміш поміщали в нагрівальний блок при 110 °C і перемішували в атмосфері N_2 протягом 2 годин. Додавали додаткову кількість триметилсилілдифториду трис(диметиламіно)-сірки (0,033 г, 0,12 ммоль) і потім перемішували суміш при 110 °C протягом 1,5 години. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до КТ і потім розділяли у воді (10 мл) і 10% IPA в хлороформі (10 мл). Водну фазу екстрагували 10% IPA в хлороформі (10 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (20 мл) і насиченим водним хлоридом натрію (20 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт 0-50% сумішами 3:1 EtOAc/EtOH в ДХМ) і ліофілізували з одержанням 381.0 (7,4 мг, 0,015 ммоль, вихід 23%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,03 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 489,9 $(M+H)^+$.

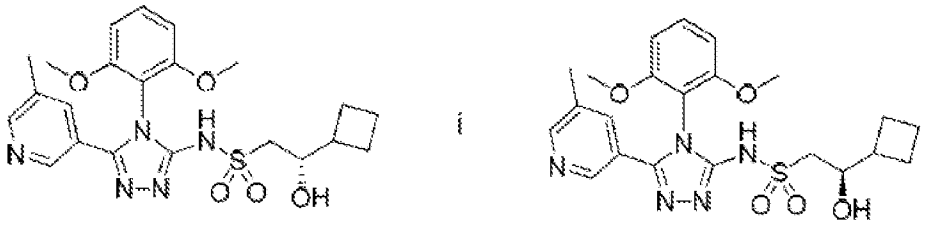
[0755] Приклад 382.0: Одержання (R)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (S)-2-циклобутил-N-(4-

(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



382.1

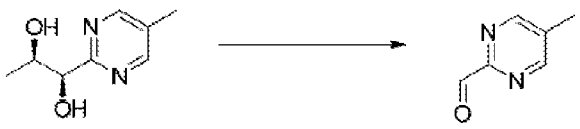
[0756] (R)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід і (S)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід, 382.1. Зазначену речовину одержували аналогічно до сполуки, що описана в прикладі 381.1, із застосуванням 1-циклобутанальдегіду (комерційно доступний в Astatech, Inc.). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 574,0 $(M+H)^+$.



382.0

[0757] (R)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід і (S)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, 382.0. Титульну сполуку одержували аналогічно до сполуки, що описана в прикладі 381.0, із застосуванням 382.1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,02 (шир.s, 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.s, 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 474,0 $(M+H)^+$.

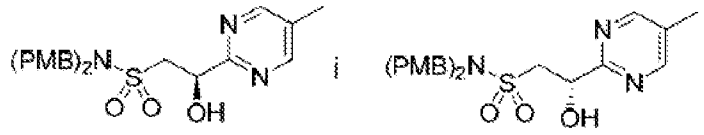
[0758] Приклад 383.0: Одержання рацемату (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонаміду і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонаміду.



14.02 383.1

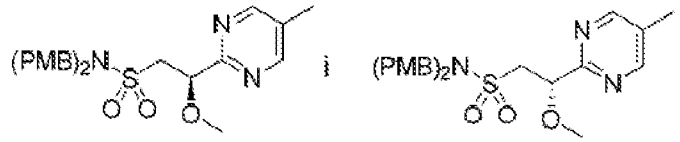
[0759] 5-метилпіримідин-2-карбальдегід, приклад 383.1. В 500 мл круглодонну колбу поміщали сполуку згідно з прикладом 14.02 (рацемат, 1,50 г, 8,93 ммоль), діоксан (60 мл) і воду (15 мл). Світло-жовтий розчин охолоджували на бані лід-вода. Додавали періодат натрію (4,81 г, 22,5 ммоль) і видаляли охолоджувальну баню. Потім перемішували білу суміш при КТ протягом 1,5 години. Додавали ДХМ (100 мл) і фільтрували суміш через шар $MgSO_4$. Осад на фільтрі промивали додатковою кількістю ДХМ (400 мл). Концентрували фільтрат і потім

переганяли у вигляді азеотропу з толуолом (2x10 мл) з одержанням 383.1 (0,914 г, 7,48 ммоль, вихід 84%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 123,1 $(M+H)^+$.



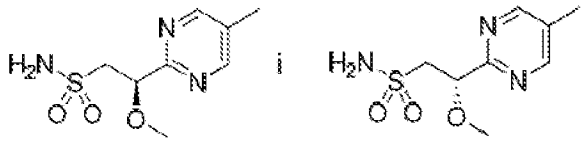
383.2

[0760] (R)-2-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід і (S)-2-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 383.2. В 250 мл круглодонну колбу поміщали 13.0 (2,50 г, 7,45 ммоль) і ТГФ (30 мл) і охолоджували на бані сухий лід-ацетон до тих пір, поки внутрішня температура не доягала -75 °С. Потім повільно додавали н-бутиллітій (2,5М в гексанах, 3,28 мл, 8,20 ммоль), підтримували внутрішню температуру нижче -72 °С, протягом 15 хвилин. Потім перемішували суміш на охолоджувальній бані протягом 20 хвилин. Повільно додавали 383.1 (0,910 г, 7,45 ммоль) в ТГФ (12 мл), підтримували внутрішню температуру нижче -71 °С, протягом 15 хвилин. Жовту суміш перемішували при повільному нагріванні охолоджувальної бані, і температура збільшувалася до КТ протягом ночі. Потім гасили реакцію 2 мл нас. NH_4Cl і розділяли в напівнасиченому водному хлориді амонію (50 мл) і EtOAc (20 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (40 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (50 мл) і насиченим водним хлоридом натрію (50 мл). Органічну фазу сушили шляхом пропускання через картридж для екстракції Chem Elute, елюючи EtOAc (2x10 мл). Концентрували органічну фазу і очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт 0-50% сумішей 3:1 EtOAc/EtOH в гексанах) з одержанням 383.2 (1,45 г, 3,17 ммоль, вихід 43%) у вигляді білуватої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 457,9 $(M+H)^+$.



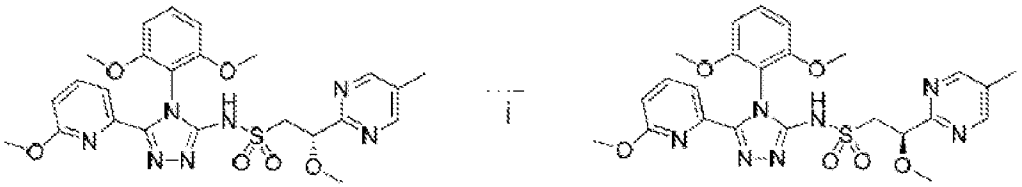
383.3

[0761] (R)-2-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід і (S)-2-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 383.3. В 250 мл круглодонну колбу поміщали 383.2 (1,44 г, 3,15 ммоль) і метилтетрагідрофуран (40 мл) з одержанням світло-жовтої суспензії. Суміш охолоджували на бані сухий лід-ацетон. Коли внутрішня температура доягала -71 °С, повільно додавали KHMDS (1,0М в ТГФ, 3,46 мл, 3,46 ммоль), підтримували внутрішню температуру нижче -69 °С, протягом 8 хвилин. Суміш перемішували на охолоджувальній бані і залишали нагріватися до -65 °С. Повільно додавали метил-трифторметансульфонат (Matrix Scientific, 0,520 мл, 4,72 ммоль), щоб внутрішня температура не перевищувала -64 °С, протягом 8 хвилин. Суміш перемішували при -67-68 °С протягом 20 хвилин. Потім гасили реакцію шляхом додавання 30 мл напівнасиченого NH_4Cl. Видаляли охолоджувальну баню і залишали суміш нагріватися до КТ. Додавали EtOAc (20 мл) і розділяли шари. Водну фазу екстрагували EtOAc (20 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (70 мл) і насиченим водним хлоридом натрію (70 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі і очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт 0-60% сумішей EtOAc в гексанах). Змішану фракцію повторно очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт 0-50% сумішей ацетон/гексани) з одержанням 383.3 (0,225 г, 0,48 ммоль, вихід 15%) у вигляді прозорої маслянистої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 471,9 $(M+H)^+$.



383.4

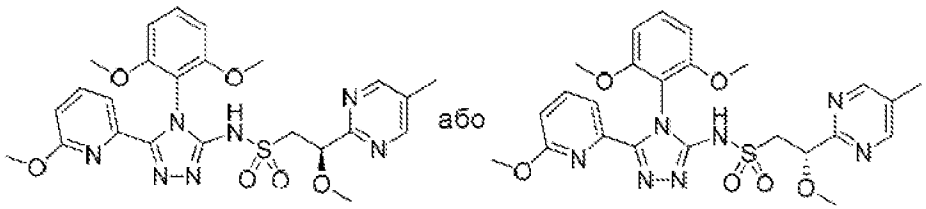
[0762] (R)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід і (S)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 383.4: В 20 мл сцинтиляційну пробірку поміщали 383.3 (0,224 г, 0,48 ммоль), анізол (Aldrich, 0,20 мл, 1,83 ммоль) і ДХМ (1 мл). Додавали ТФО (1,0 мл, 13 ммоль) і перемішували суміш при КТ протягом 19 годин. Додавали додаткову кількість ТФО (0,5 мл) і продовжували перемішувати при КТ протягом ще 3,5 години. Потім концентрували суміш і очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт 0-50% сумішей 3:1 EtOAc/EtOH в ДХМ) з одержанням 383.4 (0,081 г, 0,35 ммоль, вихід 74%) у вигляді прозорої пасти. РХМС-IEP (позит.) m/z: 232,0 $(M+H)^+$.



383.0

[0763] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 383.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, із застосуванням 383.4 (0,080 г, 0,35 ммоль), 1.0 (0,0685 г, 0,351 ммоль) і 6-метоксипіколіногідразиду (Adesis, Inc, 0,060 г, 0,36 ммоль). Одержували титульну сполуку 383.0 (0,0723 г, 0,13 ммоль, вихід 53%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 542,0 $(M+H)^+$.

[0764] Приклад 384.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонаміду або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонаміду.

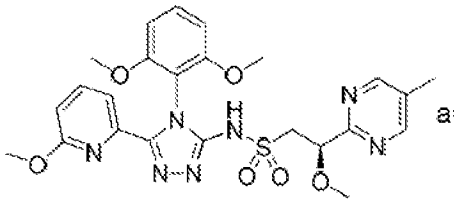


384.0

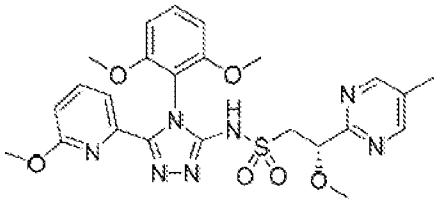
[0765] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 384.0. Сполуку згідно з прикладом 383.0 розділяли шляхом НФХ (Chiralpak AS-H 21,2x250 мм, 30% MeOH (20 мМ NH_3) в CO_2, витрата 70 мл/хв), одержували два енантіомера. Сполука згідно з прикладом 384.0 являє собою пік, елююємий першим: ^{1}H ЯМР

($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 541,9 $(M+H)^+$.

[0766] Приклад 385.0: Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонаміду або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонаміду.



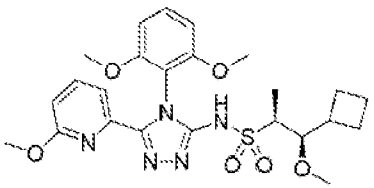
або



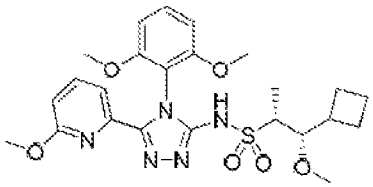
385.0

[0767] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 385.0. Сполуку згідно з прикладом 383.0 розділяли шляхом НФХ (Chiralpak AS-H 21,2x250 мм, 30% MeOH (20 мМ NH_3) в CO_2, витрата 70 мл/хв), одержували два енантіомера. Сполука згідно з прикладом 385.0 являє собою пік, елююємий другим: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 спостерігали. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 542,0 $(M+H)^+$.

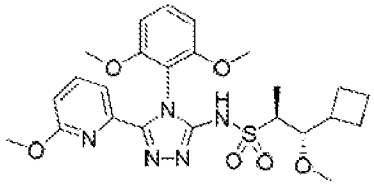
[0768] Приклад 386.0: Одержання (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



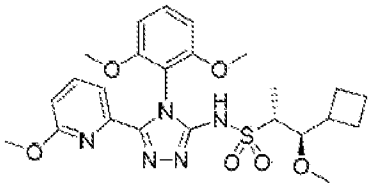
і



або



і

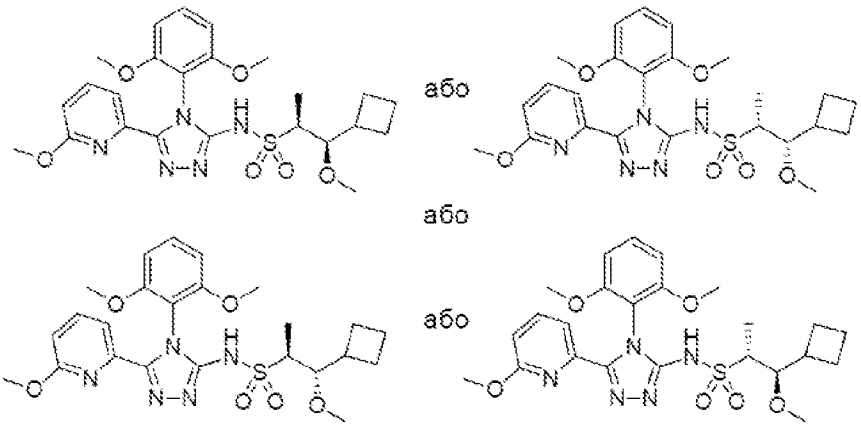


386.0

[0769] (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-

сульфонамід, приклад 386.0. Сполуку згідно з прикладом 386.0 одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, із застосуванням 1.0, 3.18 і 24.0. Одержували сполуку згідно з прикладом 386.0. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

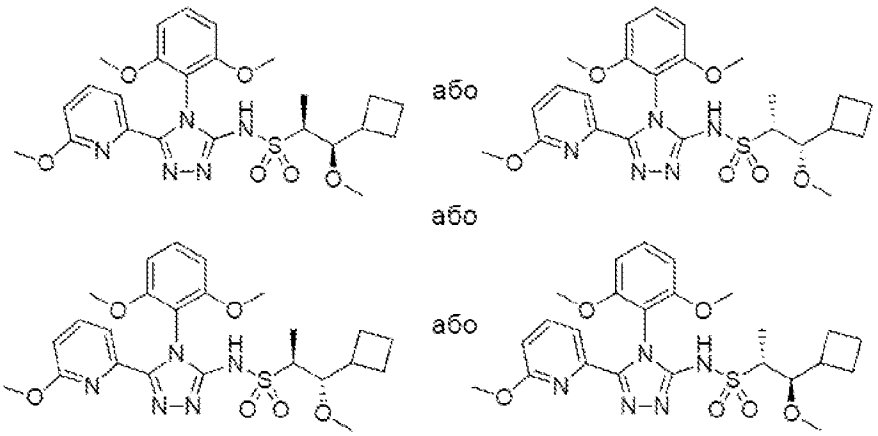
[0770] Приклад 387.0: Одержання (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



387.0

[0771] (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 387.0. Сполуку згідно з прикладом 386.0 очищували шляхом хіральної НФХ (OX, 21 мм x 15 см, 5 мм, 40% MeOH в 20 мМ NH_3, 60% діоксиду вуглецю, F=70 мл/хв) з одержанням двох енантіомерів. Елююємий першим, пік позначали як сполуку згідно з прикладом 387.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,96 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

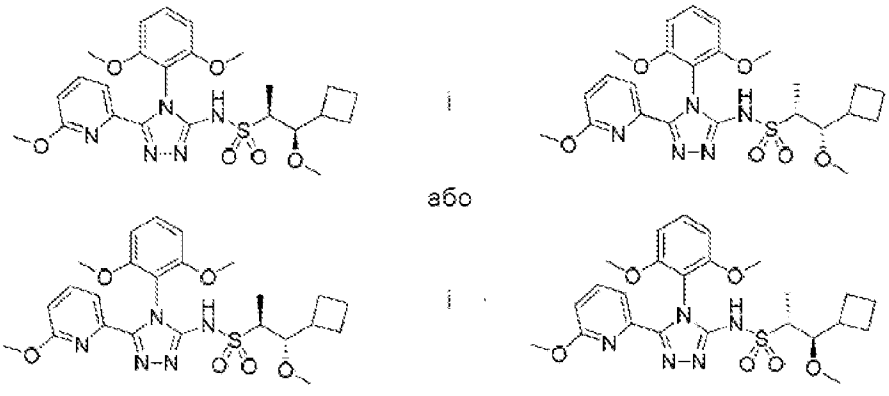
[0772] Приклад 388.0: Одержання (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



388.0

[0773] (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 388.0. Сполуку згідно з прикладом 386.0 очищували шляхом хіральної НФХ (ОХ, 21 мм x 15 см, 5 мм, 40% MeOH з 20 мМ NH_3, 60% діоксиду вуглецю, F=70 мл/хв) з одержанням двох енантіомерів. Елююємий другим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 388.0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,96 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

[0774] Приклад 389.0: Одержання (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.

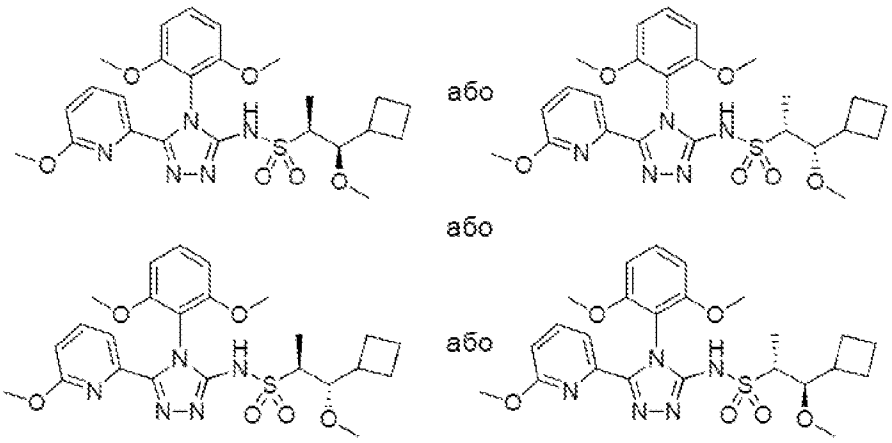


389.0

[0775] (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-

сульфонамід або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 389.0. Титульну сполуку 389.0 одержували аналогічно сполуки згідно з прикладом 386.0 з використанням 24.02 в якості вихідної. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

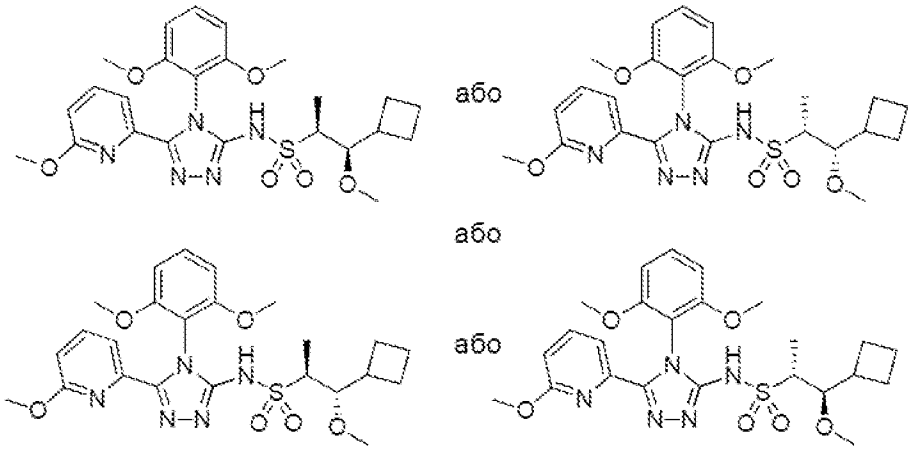
[0776] Приклад 390.0: Одержання (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



390.0

[0777] (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 390.0. Сполуку згідно з прикладом 389.0 очищували шляхом хіральної НФХ (ОХ, 21 мм x 15 см, 5 мм, 50% MeOH з 20 мМ NH_3, 50% діоксиду вуглецю, F=70 мл/хв) з одержанням двох енантіомерів, елююємий першим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 390.0. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

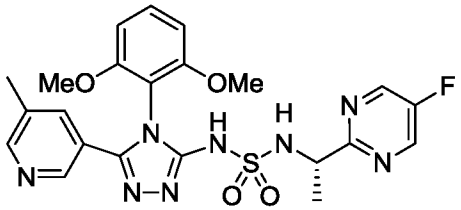
[0778] Приклад 391.0: Одержання (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



391.0

[0779] (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 391.0. Сполуку згідно з прикладом 389.0 очищували шляхом хіральної НФХ (OX, 21 мм x 15 см, 5 мм, 50% MeOH з 20 мМ NH_3, 50% діоксиду вуглецю, F=70 мл/хв) з одержанням двох енантіомерів, другий пік являв собою сполуку згідно з прикладом 391.0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

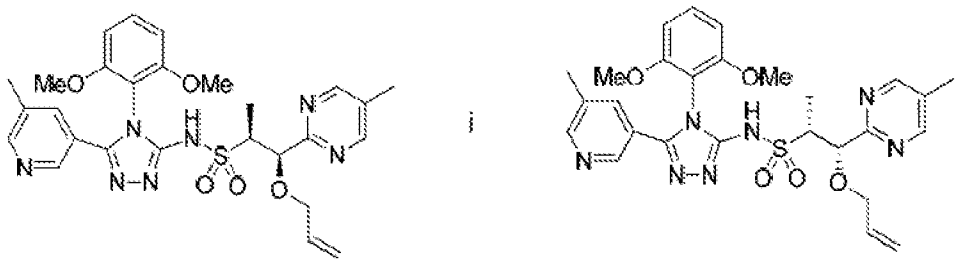
[0780] Приклад 392.0: Одержання (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фторпіримідин-2-іл)етан-1-сульфаміду.



392.0

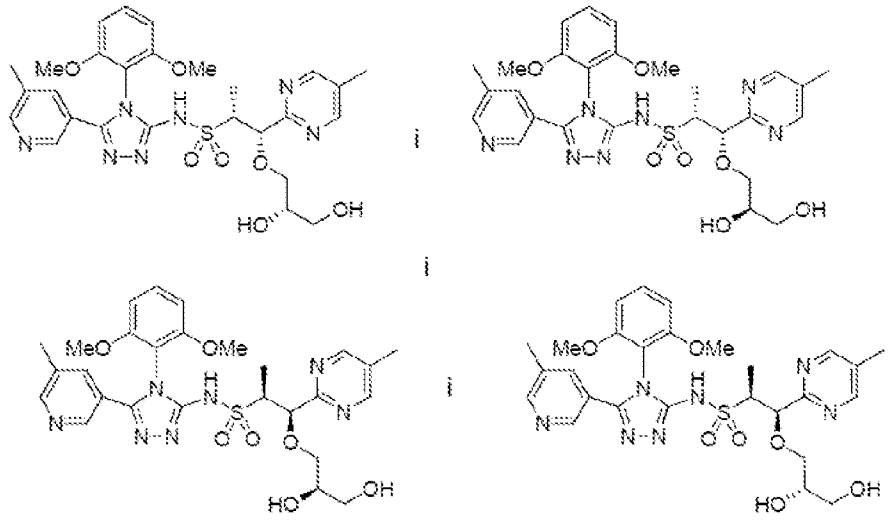
[0781] (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фторпіримідин-2-іл)етан-1-сульфамід, приклад 392.0. Згідно зі способом, що описаний в прикладі B, проводили поєднання 17.0 (75 мг, 0,34 ммоль) і 2.0 (105 мг, 0,28 ммоль). Після очищення шляхом хроматографії на силікагелі проводили додаткове очищення шляхом ахіральної надкритичної флюїдної хроматографії з одержанням 392.0 (1,3 мг, вихід 1%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 515,2 $(M+H)^+$.

[0782] Приклад 393.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



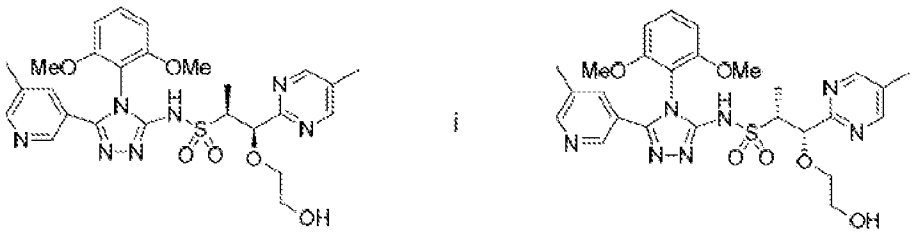
393.1

[0783] (1S,2R)-1-(алілокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(алілокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 393.1. Згідно зі способом, що описаний в прикладі B, проводили поєднання 25.0 (370 мг, 1,36 ммоль) і 2.0 (715 мг, 1,91 ммоль) з одержанням 393.1 (553 мг, вихід 72%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 566,0 $(M+H)^+$.



393.2

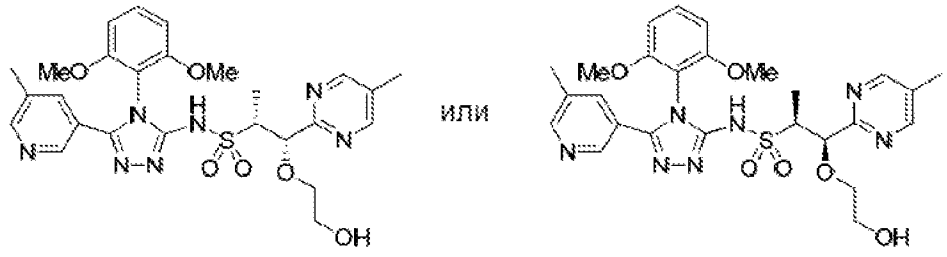
[0784] (1S,2R)-1-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 393.2. В розчин 393.1 (530 мг, 0,94 ммоль) в суміші ацетону (11,4 мл) і води (4 мл) додавали тетраоксид осмію (4 мас.% розчин у воді (286 мкл, 0,05 ммоль)) і N-оксид 4-метилморфоліну (384 мг, 3,28 ммоль). Одержану помаранчеву суспензію перемішували при КТ протягом 23,5 години і потім частково концентрували на роторному випарнику для видалення ацетону. Водний залишок розводили водою і екстрагували ДХМ (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-5% MeOH в ДХМ протягом 35 хвилин) з одержанням 393.2 (451 мг, вихід 81%) у вигляді світло-бежевої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 599,9 $(M+H)^+$.



393.0

[0785] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 393.0. В розчин 393.2 (540 мг, 0,90 ммоль) в суміші ТГФ (12 мл) і води (4 мл) додавали періодат натрію (539 мг, 2,52 ммоль). Одержану жовту суспензію перемішували при КТ протягом 1,5 години і потім фільтрували, промивали фільтрат ДХМ. Частково концентрували суміш на роторному випарнику для видалення органічних розчинників, потім розводили водою і екстрагували ДХМ (3X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням альдегіду у вигляді бежевої твердої речовини. В льодяний розчин отриманого таким чином альдегіду в MeOH (15 мл) додавали боргідрид натрію (153 мг, 4,05 ммоль). Спостерігали виділення газу. Одержаний жовтий розчин перемішували при 0 °C протягом 3 годин і потім додавали додаткову кількість боргідриду натрію (306 мг, 9,10 ммоль). Після перемішування протягом ще 1,3 години при 0 °C гасили реакцію 1н. розчином HCl (20 мл). Частково концентрували суміш на роторному випарнику для видалення MeOH, потім екстрагували ДХМ (3X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-15% MeOH в ДХМ протягом 35 хвилин) з одержанням рацемату спиртового продукту 393.0 (220 мг, вихід 43%) у вигляді білої твердої речовини.

[0786] Приклад 394.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

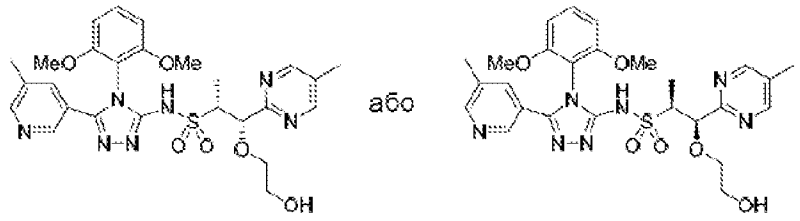


394.0

[0787] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 394.0. Проводили очищення 393.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів. Chiralpak ASH, 250x30 мм, 5 мкм, 30% MeOH, 120 мл/хв, 274 нм. Елюємий першим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 394.0 (108,5 мг): ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,22 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.

[0788] Приклад 395.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-

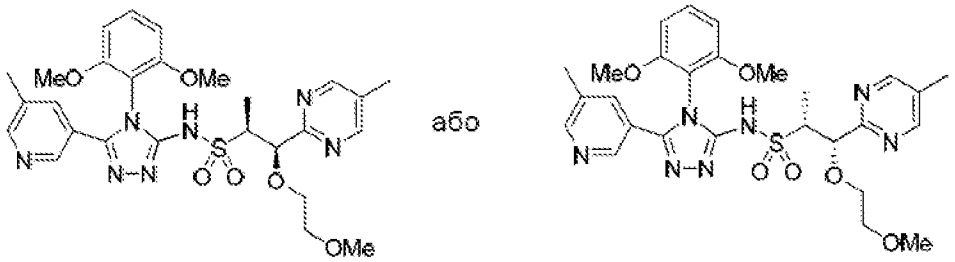
іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



395.0

[0789] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 395.0. Проводили очищення 393.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів, як описано в прикладі 394.0. Елююємий другим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 395.0 (111 мг). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.

[0790] Приклад 396.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

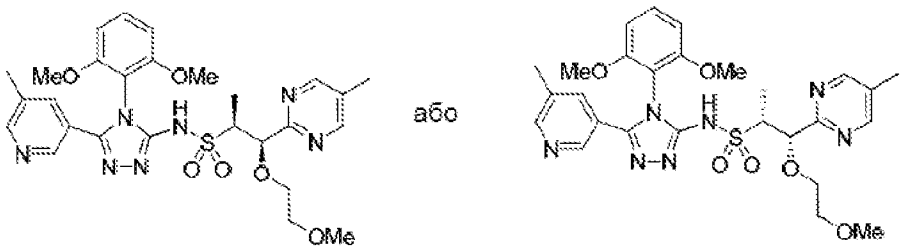


396.0

[0791] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 396.0. У видержуваний при -78 °C розчин 394.0 (59 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (3,2 мл) повільно за допомогою шприця додавали біс(триметилсиліл)-амід калію (1,0М розчин в ТГФ (218 мкл, 0,22 ммоль)). Після перемішування протягом 15 хвилин при -78 °C нагрівали реакційну суміш до -35 °C і перемішували ще 5 хвилин. Потім повторно охолоджували реакційну суміш до -78 °C і повільно за допомогою шприця додавали метил-трифторметансульфонат (12 мкл, 0,11 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при -78 °C протягом 25 хвилин і потім додавали додаткову кількість метил-трифторметансульфонату (6 мкл, 0,05 ммоль). Після витримування протягом ще 15 хвилин при -78 °C гасили реакцію сумішшю 2,5:1 насиченого водного хлориду амонію і води (7 мл) і екстрагували суміш ДХМ (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-13% MeOH в ДХМ протягом 45 хвилин) з одержанням 396.0 (23,7 мг, вихід 39%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.

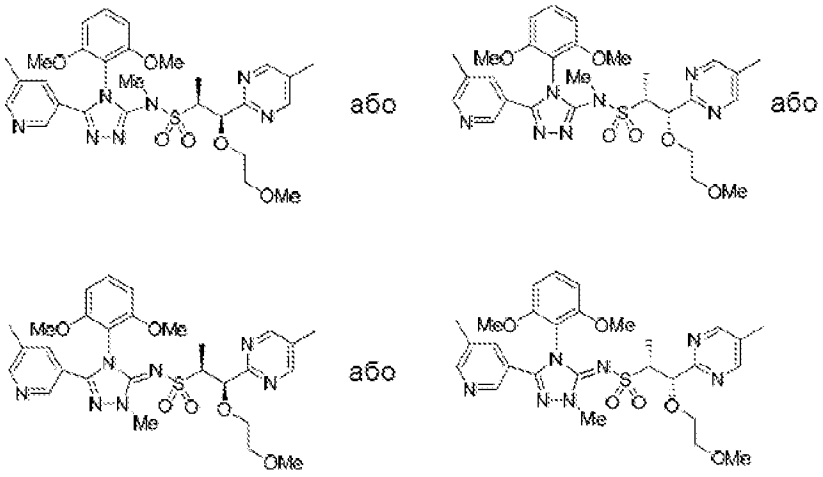
[0792] Приклад 397.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



397.0

[0793] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 397.0. У видержуваний при -78 °C розчин 395.0 (40,9 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (3 мл) повільно за допомогою шприця додавали біс(триметилсиліл)-амід калію (1M розчин в ТГФ (151 мкл, 0,15 ммоль)). Після перемішування протягом 40 хвилин при -78 °C нагрівали реакційну суміш до -35 °C і перемішували ще 7 хвилин. Потім повторно охолоджували реакційну суміш до -78 °C і повільно додавали метил-трифторметансульфонат (9 мкл, 0,08 ммоль) за допомогою шприця. Одержаний жовтий розчин перемішували при -78 °C протягом 2,25 години і потім додавали додаткову кількість метил-трифторметансульфонату (3 мкл, 0,03 ммоль). Після витримування протягом ще 60 хвилин при -78 °C гасили реакцію сумішшю 2,5:1 насиченого водного хлориду амонію і води (7 мл) і екстрагували суміш ДХМ (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-8% MeOH в ДХМ протягом 45 хвилин) з одержанням неочищеного продукту. Потім неочищений продукт додатково очищували шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (колонка Luna 5 мкм C18, елюент: 20-60% ACN у воді протягом 40 хвилин, де обидва розчинника містили 0,1% ТФО) з одержанням 397.0 (16,5 мг, вихід 39%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.

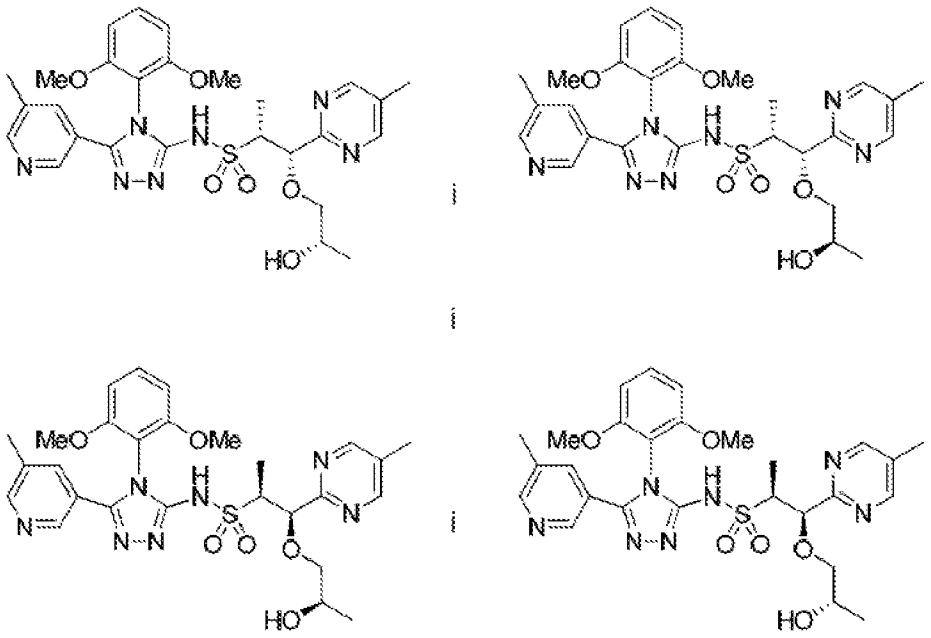
[0794] Приклад 398.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-N-метил-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-N-метил-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-1-метил-3-(5-метилпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ілиден)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-1-метил-3-(5-метилпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ілиден)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



398.0

[0795] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-N-метил-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-N-метил-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-1-метил-3-(5-метилпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ілиден)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-1-метил-3-(5-метилпіримідин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ілиден)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 398.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 397.0, призводило до одержання побічного продукту 398.0 (12,5 мг, вихід 29%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 598,0 $(M+H)^+$.

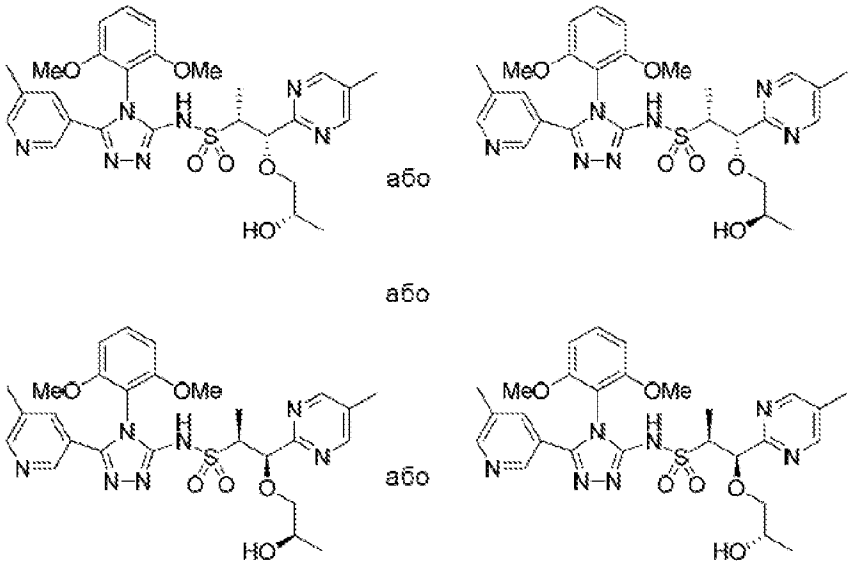
[0796] Приклад 399.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



399.0

[0797] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 399.0. В розчин 393.2 (685 мг, 1,14 ммоль) в суміші ТГФ (15 мл) і води (5 мл) додавали періодат натрію (684 мг, 3,20 ммоль). Одержану світло-жовту суспензію перемішували при КТ протягом 60 хвилин і потім фільтрували, промивали фільтрат ДХМ. Частково концентрували суміш на роторному випарнику для видалення органічних розчинників, потім розводили водою і екстрагували ДХМ (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням альдегіду у вигляді білої твердої речовини. У видержуваний при -78 °C розчин альдегіду в ТГФ (40 мл) додавали бромід метилмагнію (1,4 М розчин в суміші 3:1 толуол/ТГФ (3,26 мл, 4,6 ммоль)). Одержаний жовтий розчин перемішували при -78 °C протягом 1 години і потім нагрівали до 0 °C і перемішували ще 1,75 години. Після цього нагрівали реакційну суміш до КТ і перемішували ще 18 годин. Реакцію гасили насиченим водним хлоридом амонію (50 мл) і потім екстрагували суміш хлороформом (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-12% MeOH в ДХМ протягом 40 хвилин) з одержанням спиртового продукту у вигляді суміші діастереомерів 399.0 (157 мг, вихід 24%).

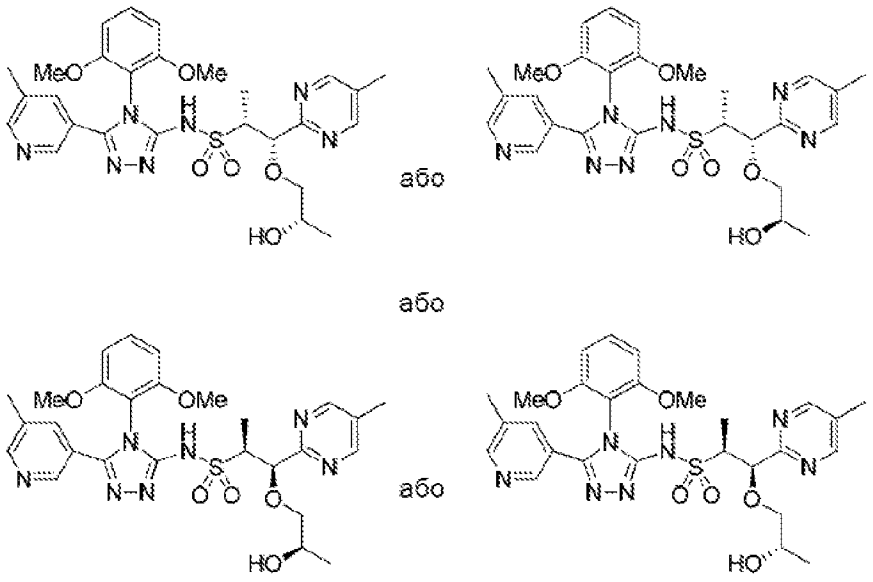
[0798] Приклад 400.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



400.0

[0799] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 400.0. Проводили очищення 399.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення всіх чотирьох ізомерних продуктів. Зразок очищували шляхом препаративної НФХ. Для розділення всіх ізомерів було потрібно декілька стадій очищення, що зазначено в описі. Речовину очищували шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії 399.0 на AD-H при 213 бар (21,3 МПа) з одержанням трьох елююємих піків. Елююємий третім пік повторно очищували шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії на колонці OX-H при 186 бар (18,6 МПа) для розділення двох кінцевих стереоізомерів. Елююємий першим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 400.0 (6,3 мг). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.

[0800] Приклад 401.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



або

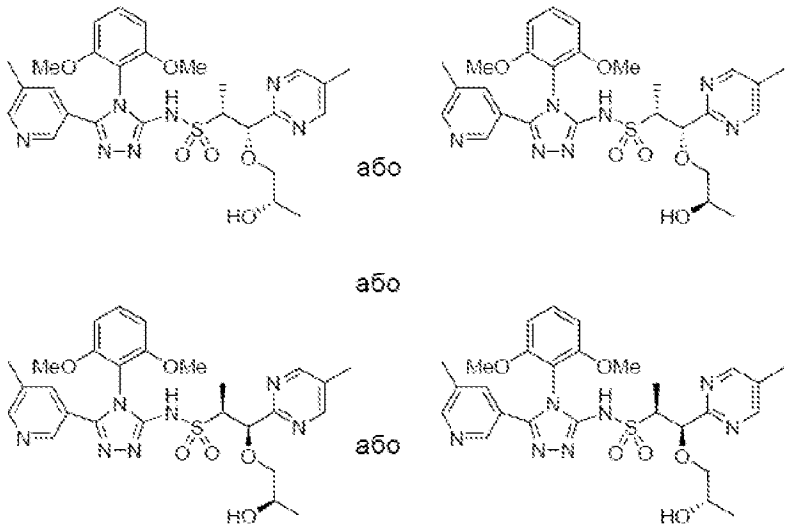
або

або

401.0

[0801] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 401.0. Проводили очищення 399.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення всіх енантіомерних продуктів, як описано в прикладі 400.0. Елююємий другим, пік являв собою сполук згідно з прикладом 401.0 (29 мг). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.

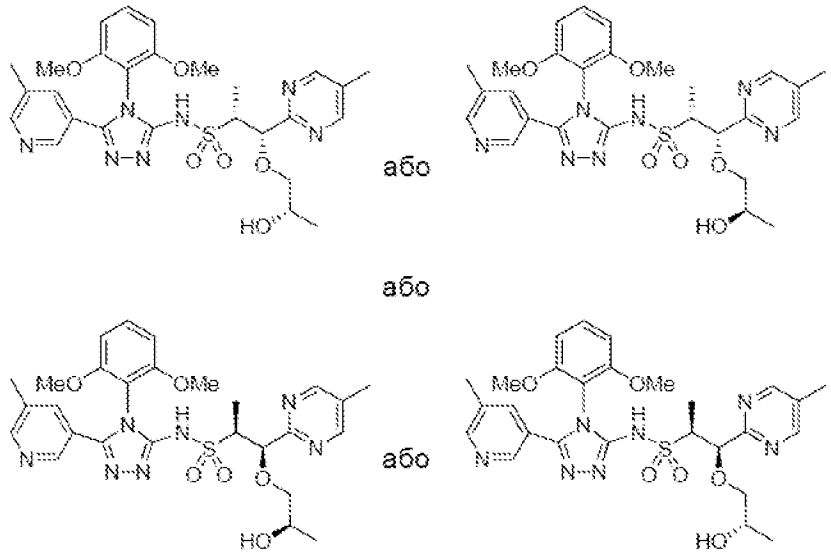
[0802] Приклад 402.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



402.0

[0803] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 402.0. Проводили очищення 399.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення всіх чотирьох енантіомерних продуктів, як описано в прикладі 400.0. Елююємий третім пік являв собою сполуку згідно з прикладом 402.0 (5,1 мг). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.

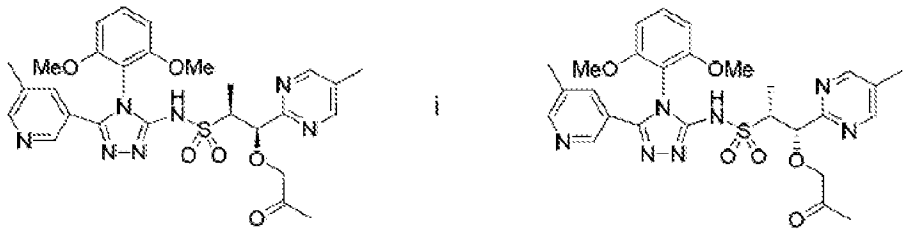
[0804] Приклад 403.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



403.0

[0805] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 403.0. Проводили очищення 399.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення всіх чотирьох енантіомерних продуктів, як описано в прикладі 400.0. Елююємий четвертим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 403.0 (25,3 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.

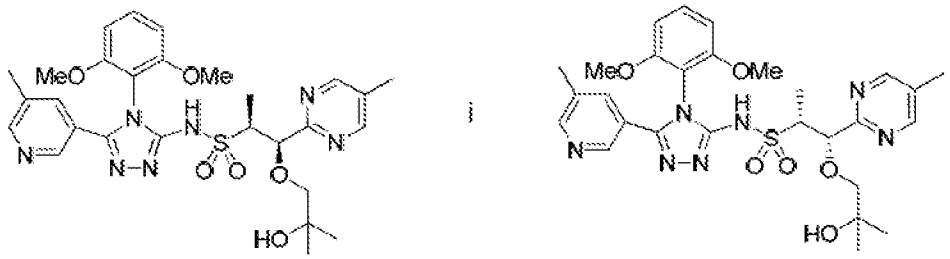
[0806] Приклад 404.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



404.1

[0807] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-(2-оксопропокси)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-(2-оксопропокси)пропан-2-сульфонамід, приклад 404.1. В розчин суміші 399.0 (57,7 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (335 мг, 0,79 ммоль). Одержаний безбарвний розчин перемішували при КТ протягом 1,25 години і потім гасили реакцію шляхом додавання насиченого водного розчину тіосульфату натрію (10 мл) і насиченого водного розчину бікарбонату натрію (10 мл). Суміш перемішували протягом 7 хвилин і потім екстрагували ДХМ

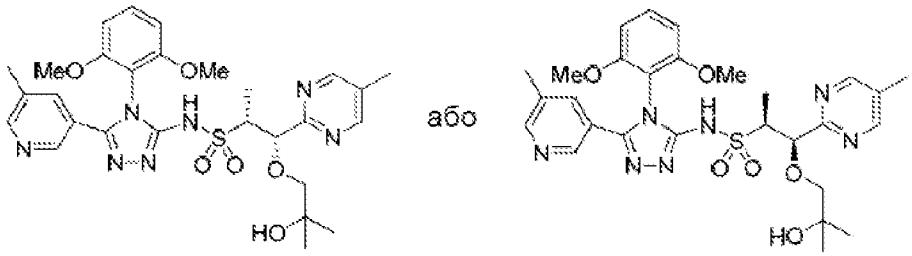
(4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: градієнт від чистого ДХМ до 12% MeOH в ДХМ протягом 45 хвилин) з одержанням 404.1 (39,3 мг, вихід 68%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 582,0 $(M+H)^+$.



404.0

[0808] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 404.0. У видержуваний при -78 °C розчин 404.1 (39,3 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (15 мл) по краплях за допомогою шприця додавали бромід метилмагнію (1,4M розчин в суміші 3:1 толуол/ТГФ (290 мкл, 0,41 ммоль)). Одержаний світло-жовтий розчин перемішували при -78 °C протягом 7,25 години і потім гасили реакцію насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували хлороформом (4X) і сушили об'єднані органічні шари над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 1-12% MeOH в ДХМ протягом 45 хвилин) з одержанням рацемату спиртового продукту 404.0 (20,3 мг, вихід 50%) у вигляді білої твердої речовини.

[0809] Приклад 405.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

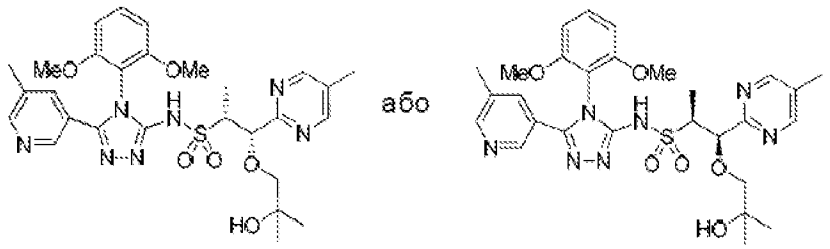


405.0

[0810] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 405.0. Проводили очищення 404.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів. Елюємий першим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 405.0 (6,0 мг). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 598,1 $(M+H)^+$.

[0811] Приклад 406.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-

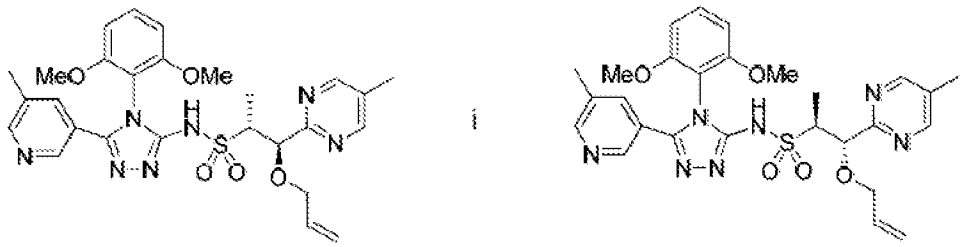
3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



406.0

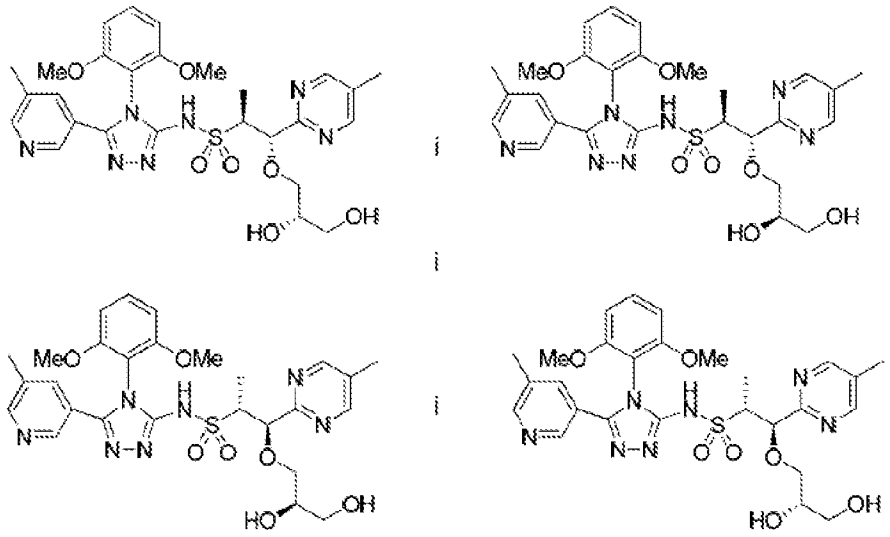
[0812] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 406.0. Проводили очищення 404.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів. Елюуємий другим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 406.0 (7,0 мг). ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 598,1 $(M+H)^+$.

[0813] Приклад 407.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



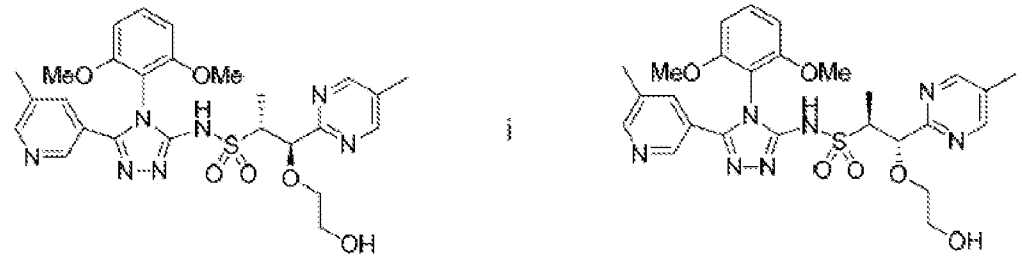
407.1

[0814] (1S,2S)-1-(алілокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(алілокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 407.1. Згідно зі способом, що описаний в прикладі B, проводили поєднання 26.0 (391 мг, 1,44 ммоль) і 2.0 (757 мг, 2,02 ммоль) з одержанням 407.1 (600 мг, вихід 74%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 566,0 $(M+H)^+$.



407.2

[0815] (1S,2S)-1-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 407.2. В розчин 407.1 (600 мг, 1,06 ммоль) в суміші ацетону (12 мл) і води (4 мл) додавали тетраоксид осмію (4 мас.% розчин у воді (389 мкл, 0,06 ммоль)) і N-оксид 4-метилморфоліну (435 мг, 3,71 ммоль). Одержану помаранчеву суспензію перемішували при КТ протягом 28 годин і потім частково концентрували на роторному випарнику для видалення ацетону. Водний залишок розводили водою і екстрагували ДХМ (7X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-15% MeOH в ДХМ протягом 35 хвилин) з одержанням 407.2 (505 мг, вихід 79%) у вигляді світло-бежевої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 599,9 $(M+H)^+$.

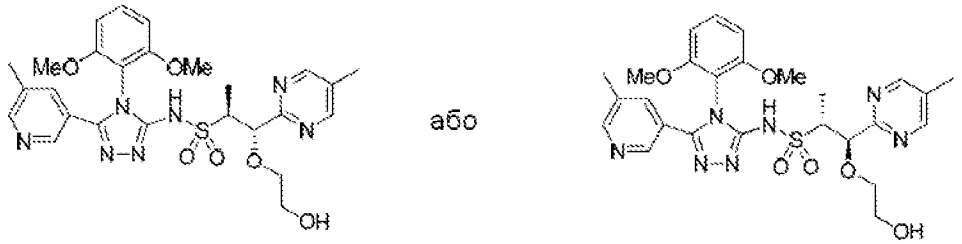


407.0

[0816] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 407.0. В розчин сполуки згідно з прикладом 407.2 (199 мг, 0,33 ммоль) в суміші ТГФ (6 мл) і води (2 мл) додавали періодат натрію (199 мг, 0,93 ммоль). Одержану жовту суспензію перемішували при КТ протягом 1 години і потім фільтрували, промивали фільтрат ДХМ. Суміш частково концентрували на роторному випарнику для видалення органічних розчинників, потім розводили водою і екстрагували ДХМ (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням альдегіду у вигляді жовтої твердої речовини. В льодяний розчин альдегіду в MeOH

(6 мл) додавали боргідрид натрію (126 мг, 3,32 ммоль). Спостерігали виділення газу. Одержаний жовтий розчин перемішували при 0 °С протягом 35 хвилин і потім гасили реакцію 1н. розчином HCl (7 мл). Суміш частково концентрували на роторному випарнику для видалення MeOH і потім екстрагували ДХМ (5Х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-15% MeOH в ДХМ протягом 40 хвилин) з одержанням рацемату спиртового продукту 407.0 (115 мг, вихід 61%) у вигляді білуватої твердої речовини.

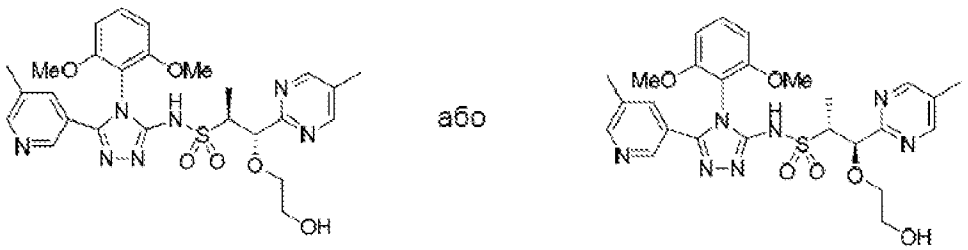
[0817] Приклад 408.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



408.0

[0818] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 408.0. Проводили очищення 407.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів. Елююємий першим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 408.0 (41 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,78 (шир.s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.

[0819] Приклад 409.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

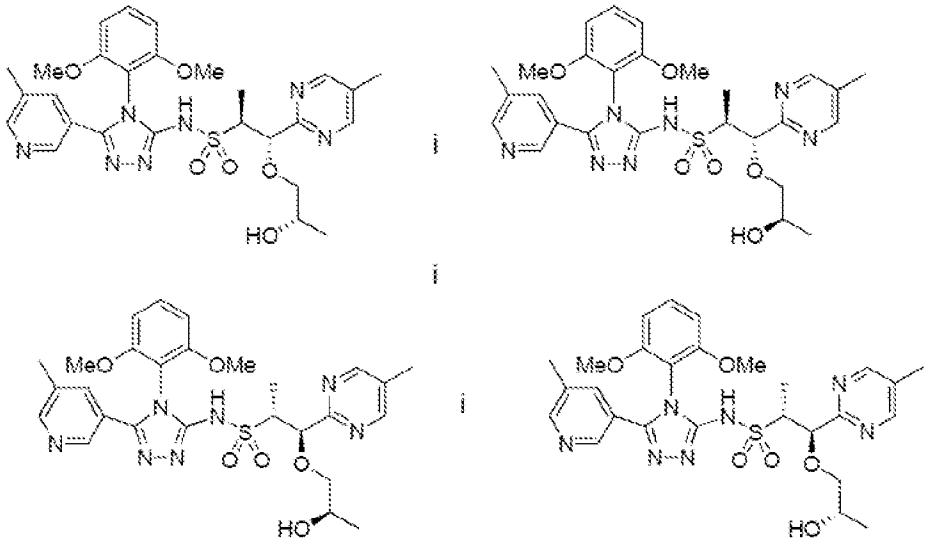


409.0

[0820] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 409.0. Проводили очищення 407.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів. Елююємий другим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 409.0 (32 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,79 (шир.s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (шир.s, 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),

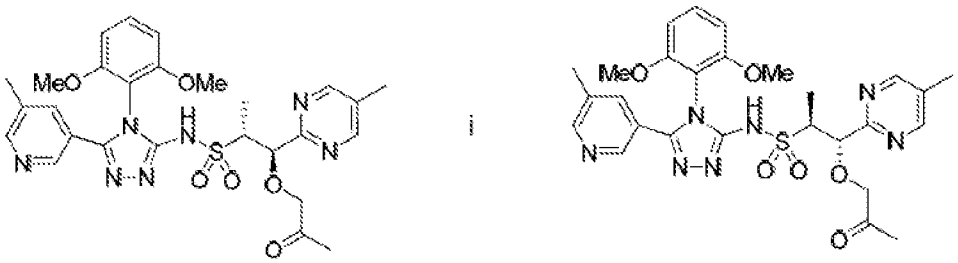
3,44-3,60 (m, 4H), 2,35 (d, J=6,2 Гц, 6H), 1,24 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.

[0821] Приклад 410.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



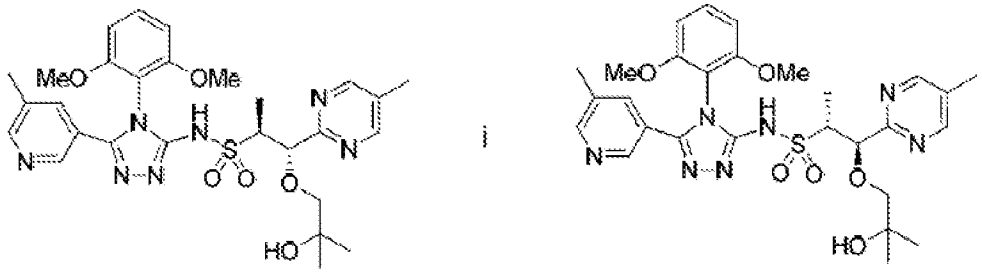
410.1

[0822] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((R)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-((S)-2-гідроксипропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 410.1. В розчин 407.2 (281 мг, 0,47 ммоль) в суміші ТГФ (6 мл) і води (2 мл) додавали періодат натрію (281 мг, 1,31 ммоль). Одержану бежеву суспензію перемішували при КТ протягом 55 хвилин і потім фільтрували, промивали фільтрат ДХМ. Суміш частково концентрували для видалення органічних розчинників і потім розводили водою і екстрагували ДХМ (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням альдегіду у вигляді бежевої твердої речовини. У видержуваний при -78 °C розчин альдегіду в ТГФ (12 мл) додавали бромід метилмагнію (1,4M розчин в суміші 3:1 толуол/ТГФ (838 мкл, 1,17 ммоль)) за допомогою шприця. Одержаний помаранчевий розчин перемішували при -78 °C протягом 70 хвилин і потім нагрівали до 0 °C і перемішували ще 50 хвилин. Реакційну суміш повторно охолоджували до -78 °C і додавали додаткову кількість броміду метилмагнію (1,4M розчин в суміші 3:1 толуол/ТГФ (670 мкл, 0,94 ммоль)) і ТГФ (5 мл). Після витримування протягом 30 хвилин при -78 °C нагрівали реакційну суміш до КТ і перемішували ще 15 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (30 мл) і екстрагували суміш хлороформом (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-15% MeOH в ДХМ протягом 35 хвилин) з одержанням 410.1 (140 мг, вихід 51%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.



410.2

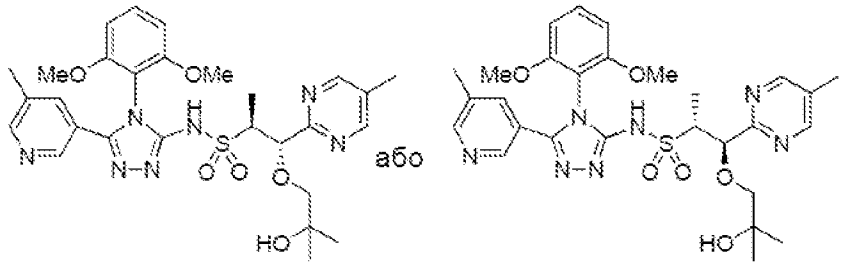
[0823] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-(2-оксопропокси)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-(2-оксопропокси)пропан-2-сульфонамід, приклад 410.2. В розчин сполуки згідно з прикладом 410.1 (140 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (9 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (416 мг, 0,98 ммоль). Одержаний світло-жовтий розчин перемішували при КТ протягом 6 годин і потім гасили реакцію шляхом додавання насиченого водного розчину тіосульфату натрію (5 мл) і насиченого водного розчину бікарбонату натрію (5 мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім екстрагували ДХМ (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-15% MeOH в ДХМ протягом 35 хвилин) з одержанням 410.2 (112 мг, вихід 100%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 581,9 $(M+H)^+$.



410.0

[0824] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 410.0. У видержуваний при -78 °C розчин 410.2 (112 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (20 мл) по краплях за допомогою шприця додавали бромід метилмагнію (1,4M розчин в суміші 3:1 толуол/ТГФ (550 мкл, 0,77 ммоль)). Одержаний світло-жовтий розчин перемішували при -78 °C протягом 4,25 години і потім нагрівали до 0 °C і перемішували ще 2 години. Після цього нагрівали реакційну суміш до КТ і перемішували ще 7 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл) і екстрагували суміш хлороформом (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 1-15% MeOH в ДХМ протягом 35 хвилин) з одержанням рацемату спиртового продукту 410.0 (27,5 мг, вихід 24%) у вигляді білої твердої речовини.

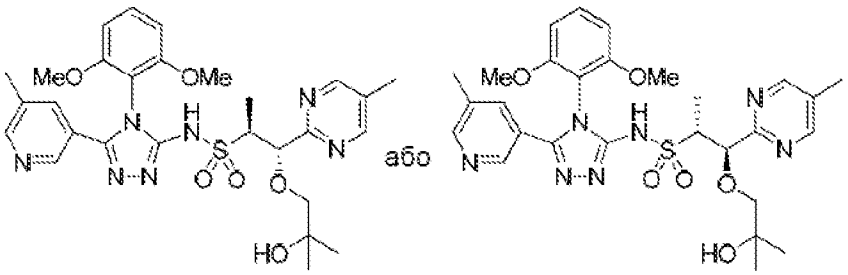
[0825] Приклад 411.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



411.0

[0826] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 411.0. Проводили очищення 410.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів, одержаних згідно з прикладом 410.0. Chiralpak ADH (250x20 мм), 20% EtOH, 70 мл/хв, 274 нм. Елююємий першим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 411.0 (6,8 мг). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 598,1 $(M+H)^+$.

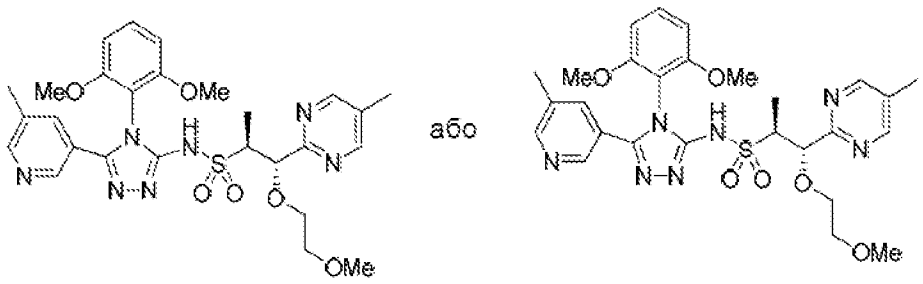
[0827] Приклад 412.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



412.0

[0828] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 412.0. Проводили очищення 410.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів, як описано в прикладі 411.0. Елююємий другим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 412.0 (7,8 мг). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 598,1 $(M+H)^+$.

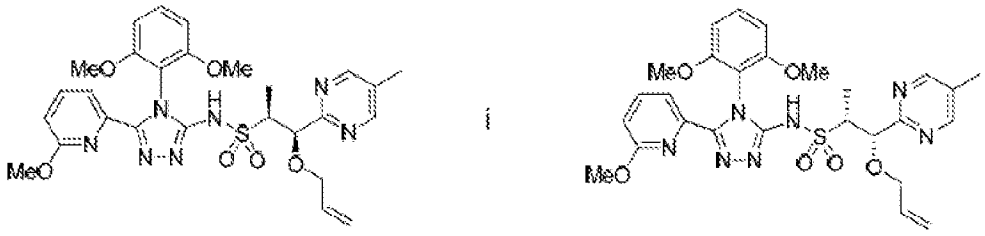
[0829] Приклад 413.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



413.0

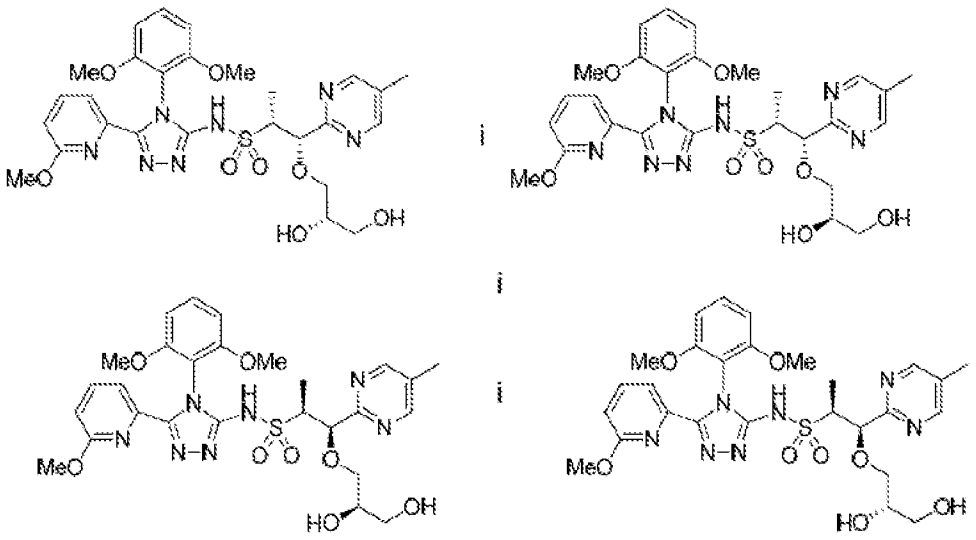
[0830] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 413.0. У видержуваний при -78 °C розчин 408.0 (7,3 мг, 0,013 ммоль) в ТГФ (2,6 мл) повільно за допомогою шприця додавали біс(триметилсиліл)-амід калію (1,0М розчин в ТГФ (29 мкл, 0,03 ммоль)). Після перемішування протягом 10 хвилин при -78 °C нагрівали реакційну суміш до -35 °C і перемішували ще 7 хвилин. Потім повторно охолоджували реакційну суміш до -78 °C і повільно за допомогою шприця додавали метил-трифторметансульфонат (2,3 мкл, 0,02 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при -78 °C протягом 2,75 години і потім гасили реакцію сумішшю 2,5:1 насиченого водного хлориду амонію і води (7 мл) і екстрагували суміш ДХМ (3X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (колонка Luna 5 мкм C18, елюент: 20-60% ACN у воді протягом 35 хвилин, де обидва розчинника містили 0,1% ТФО) з одержанням 413.0 (3,9 мг, вихід 52%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.

[0831] Приклад 414.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



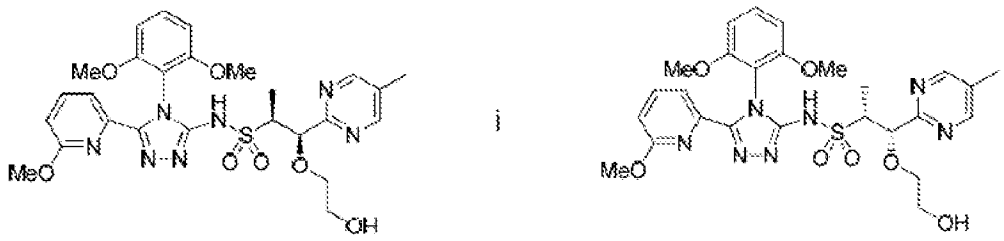
414.1

[0832] (1S,2R)-1-(алілокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(алілокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 414.1. Згідно зі способом, що описаний в прикладі A, проводили поєднання 25.0 (209 мг, 0,77 ммоль), 6-метоксипіколіногідразиду (135 мг, 0,81 ммоль) і сполуки згідно з прикладом 1.0 (152 мг, 0,79 ммоль) з одержанням 414.1 (234 мг, вихід 52%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 582,2 $(M+H)^+$.



414.2

[0833] (1S,2R)-1-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 414.2. В розчин 414.1 (234 мг, 0,40 ммоль) в суміші ацетону (9 мл) і води (3 мл) додавали каталітичну кількість твердого тетраоксиду осмію і N-оксид 4-метилморфоліну (165 мг, 1,41 ммоль). Одержаний коричневий розчин перемішували при КТ протягом 26 годин і потім частково концентрували на роторному випарнику для видалення ацетону. Водний залишок розводили водою і екстрагували хлороформом (5X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 3-15% MeOH в ДХМ протягом 35 хвилин) з одержанням 414.2 (116 мг, вихід 37%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 616,1 $(M+H)^+$.

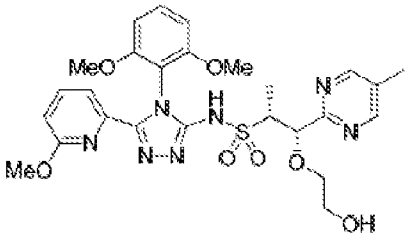


414.0

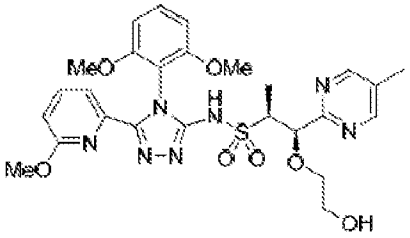
[0834] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 414.0. В розчин 414.2 (116 мг, 0,17 ммоль) в суміші ТГФ (6 мл) і води (2 мл) додавали періодат натрію (133 мг, 0,62 ммоль). Білу суспензію перемішували при КТ протягом 2,5 години і потім фільтрували, промивали фільтрат ДХМ. Суміш частково концентрували на роторному випарнику для видалення органічних розчинників, потім розводили водою і екстрагували ДХМ (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням альдегіду у вигляді білої твердої речовини. В льодяний розчин альдегіду в MeOH (5 мл) додавали боргідрид натрію (52 мг, 1,37

ммоль). Спостерігали виділення газу. Одержаний жовтий розчин перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин і потім додавали додаткову кількість боргідриду натрію (117 мг, 3,08 ммоль). Після перемішування протягом ще 40 хвилин при 0 °C гасили реакцію 1н. розчином HCl (8 мл). Суміш частково концентрували на роторному випарнику для видалення MeOH і потім екстрагували ДХМ (4X). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 0-12% MeOH в ДХМ протягом 45 хвилин) з одержанням рацемату спиртового продукту 414.0 (71 мг, вихід 71%) у вигляді білої твердої речовини.

[0835] Приклад 415.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



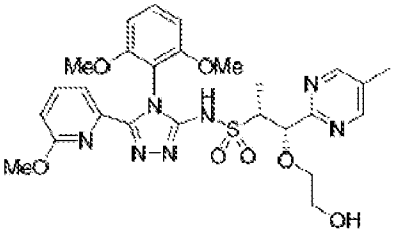
або



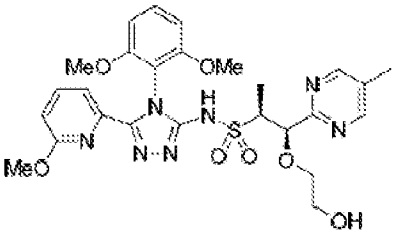
415.0

[0836] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 415.0. Проводили очищення 414.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів. Спосіб препаративної НФХ №1: колонка: Chiralpak AS-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 67:33 (A:B), A: рідкий CO_2, B: MeOH, витрата: 70 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 213 бар (21,3 МПа), спосіб препаративної НФХ №2 (повторне очищення фракції, відповідної 1 піку): колонка: Whelk O-1 (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 70:30 (A:B), A: рідкий CO_2, B: MeOH, витрата: 70 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 165 - 172 бар (16,5-17,2 МПа). Елююємий першим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 415.0 (22,8 мг): ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 586,1 $(M+H)^+$.

[0837] Приклад 416.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



або



416.0

[0838] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-

метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 416.0. Проводили очищення 414.0 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох енантіомерних продуктів, як описано в прикладі 415.0. Елююємий другим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 416.0 (27,3 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 586,1 $(M+H)^+$.

[0839] Приклад 417.0: Одержання (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етенил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етенил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

417.0

[0840] (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етенил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етенил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 417.0. В 10 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 146.0 (0,231 г, 0,40 ммоль), пінаколіновий ефір вінілборонової кислоти (0,143 мл, 0,80 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), трициклогексилфосфін (0,022 г, 0,080 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) і трис(дибензиліденацетон)дипаладій (0,037 г, 0,040 ммоль, комерційно доступний в Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, USA) і повторно заповнювали аргоном. В реакційну суміш за допомогою шприця додавали 1,4-діоксан (3 мл) і 1,3М водний фосфат калію (0,922 мл, 1,198 ммоль). Одержану реакційну суміш гріли при 90 °C і відслідковували шляхом ТШХ і РХ-МС. Через 18 годин охолоджували реакційну суміш до КТ і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили EtOAc і сушили над $MgSO_4$. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гептанах, з одержанням титульної сполуки 417.0 (0,106 г, 0,20 ммоль, вихід 50%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 525,8 $(M+H)^+$.

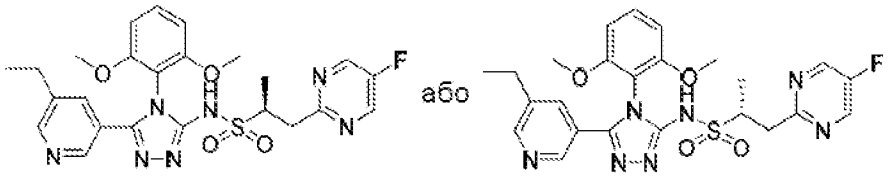
[0841] Приклад 418.0: Одержання (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

418.0

[0842] (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-

піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 418.0. В круглодонну колбу додавали сполуку 417.0 (0,065 г, 0,12 ммоль) і паладій на підкладці активованого вугілля (0,013 г, 6,18 мкмоль) (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA). Додавали суміш EtOH (2,5 мл) і ДХМ (2,5 мл) і перемішували реакційну суміш протягом ночі в атмосфері H_2. Фільтрували реакційну суміш через шприц-фільтр (Whatman 0,45 мкм ПТФЕ з GMF (микростекловолокно)). Концентрували фільтрат у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гептанах, з одержанням титульної сполуки 418.0 (0,034 г, 0,064 ммоль, вихід 52%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 527,8 $(M+H)^+$.

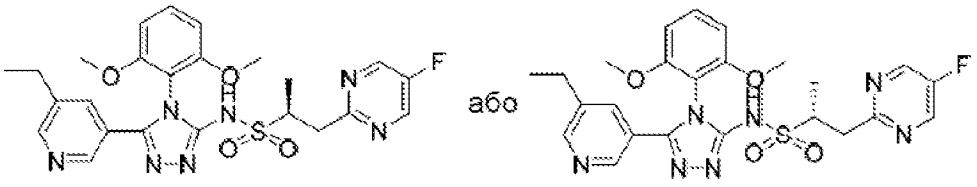
[0843] Приклад 419.0: Одержання (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



419.0

[0844] (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 419.0. Рацемат сполуки 418.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (колонка 250x21 мм IA, Thar 80, 18 г/хв MeOH (+ 20 мМ NH_3) + 37 г/хв CO_2, 33% співрозчинника, 55 г/хв. Температура = 24 °C; тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 215 нм; об'єм проби = 0,2 мл розчину 20 мг зразка в 4 мл MeOH (25% ДХМ). Одержували два енантіомера. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 527,8 $(M+H)^+$.

[0845] Приклад 420.0: Одержання (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

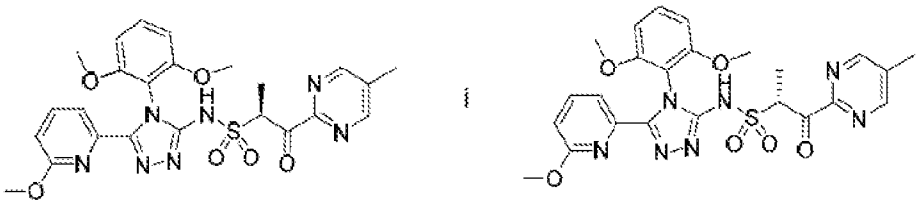


420.0

[0846] (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 420.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим при обробці сполуки 418.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 419.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z:

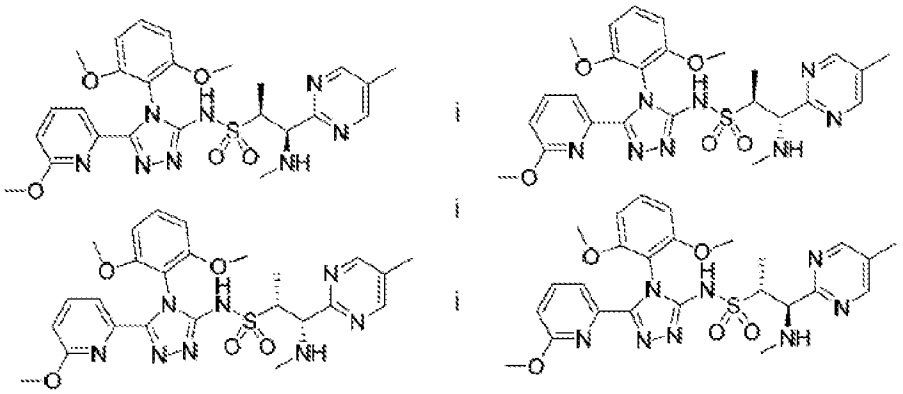
527,8 $(M+H)^+$.

[0847] Приклад 421.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



421.1

[0848] (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід і (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід, приклад 421.1. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі A, із застосуванням 19.0, 1.0 і 3.18 одержували 421.1. ^{1}H 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, доступний для обміну, не спостерігали. MC-IEP (позит.) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

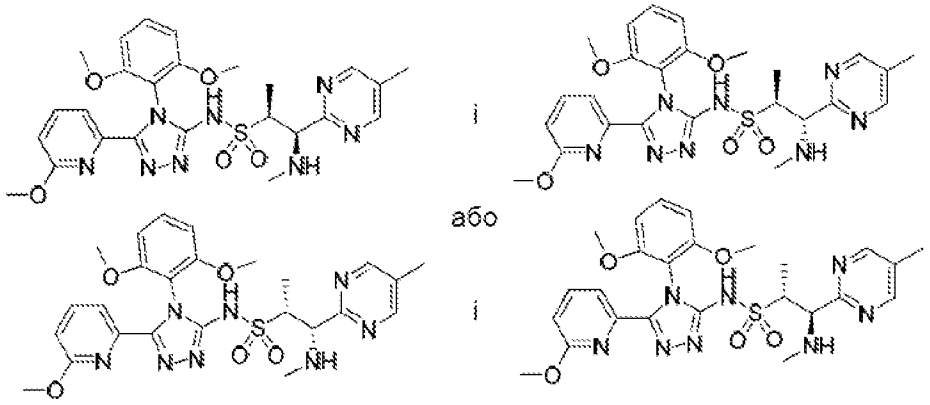


421.0

[0849] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 421.0. В розчин 421.1 (0,150 г, 0,278 ммоль) в MeOH (2,0 мл) додавали метиламін (0,30 мл, 2,86 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), 2 краплі AcOH і ціаноборгідрид натрію (0,040 г, 0,61 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Одержану суміш гріли при 60 °C в атмосфері N_2 протягом 18 годин. В реакційну суміш додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,120 г, 0,57 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO) і гріли реакційну суміш ще 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ і концентрували. Залишок розділяли в EtOAc (60 мл) і насиченому водному $NaHCO_3$ (30 мл). Водний шар екстрагували 10% iPrOH в $CHCl_3$ (50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Одержаний

таким чином продукт 421.0 очищували шляхом колонкової хроматографії (40 г оксиду кремнію, 0-4% MeOH в ДХМ) з одержанням двох діастереомерів.

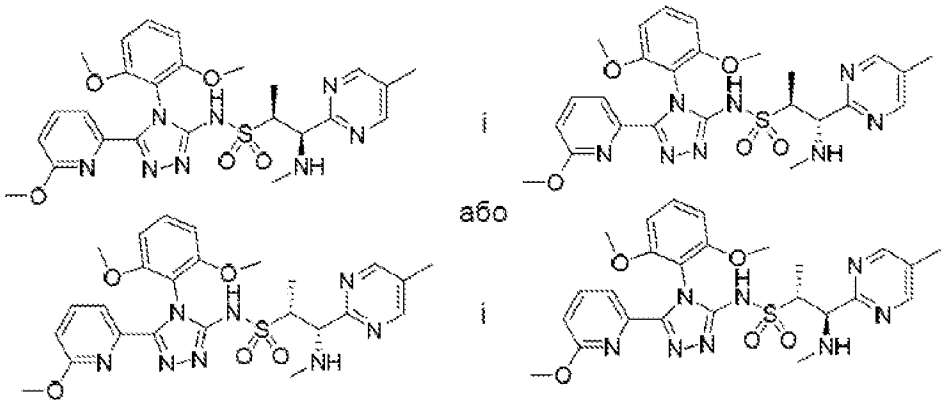
[0850] Приклад 422.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



422.0

[0851] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 422.0. Згідно з описом прикладу 421.0 розділяли діастереомери шляхом очищення на силікагелі з одержанням елююємого першим діастереомера, який являв собою титульну сполуку. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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 доступних для обміну протона не спостерігали. MC-IEP (позит.) m/z: 555,0 $(M+H)^+$.

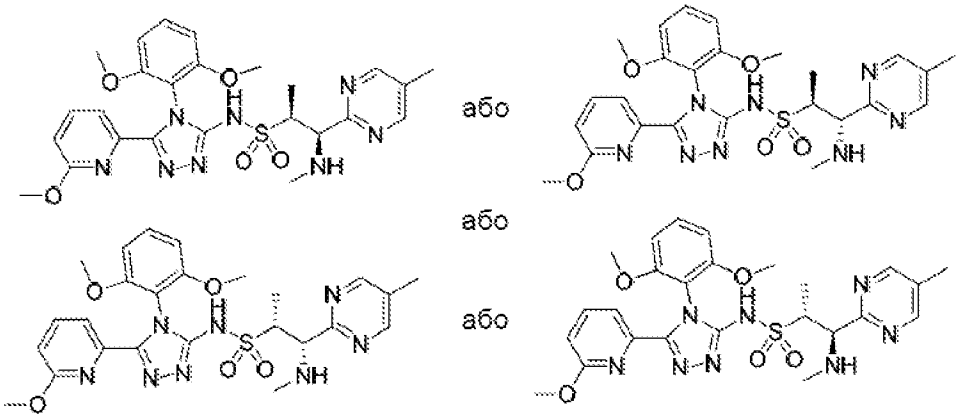
[0852] Приклад 423.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



423.0

[0853] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 423.0. Згідно з описом прикладу 421.0 розділяли діастереомери шляхом очищення на силікагелі з одержанням елююємого другим діастереомера, який являв собою сполуку згідно з прикладом 423.0. ^{1}H 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 доступних для обміну протона не спостерігали. МС-ІЕР (позит.) m/z: 554,9 $(M+H)^+$.

[0854] Приклад 424.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

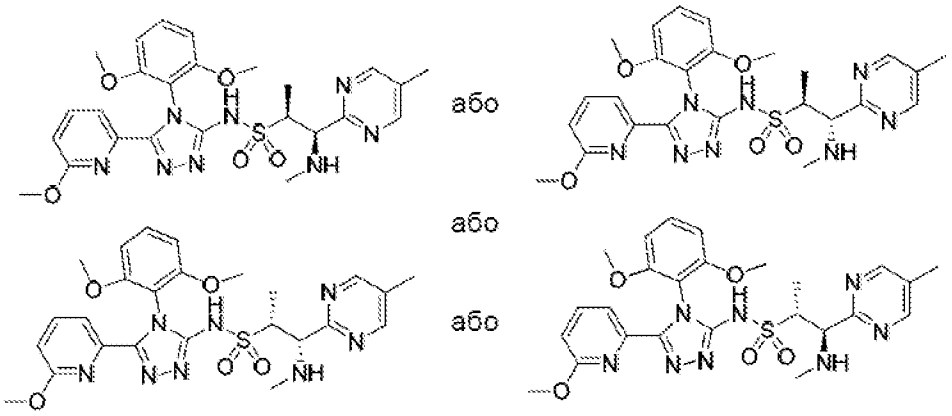


424.0

[0855] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-

метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 424.0. Елююєму першою суміш діастереомерів 422.0 розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 21 мм x25 см, 5 мкм, S/N=2121, звичайний напрямок колонки), елюювали 50% рідким CO_2 в 50% MeOH з 0,2% ізопропіламіну, витрата 50 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%; елююємий першим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 424.0. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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 доступний для обміну протон не спостерігали. МС-IEP (позит.) m/z: 555,2 $(M+H)^+$.

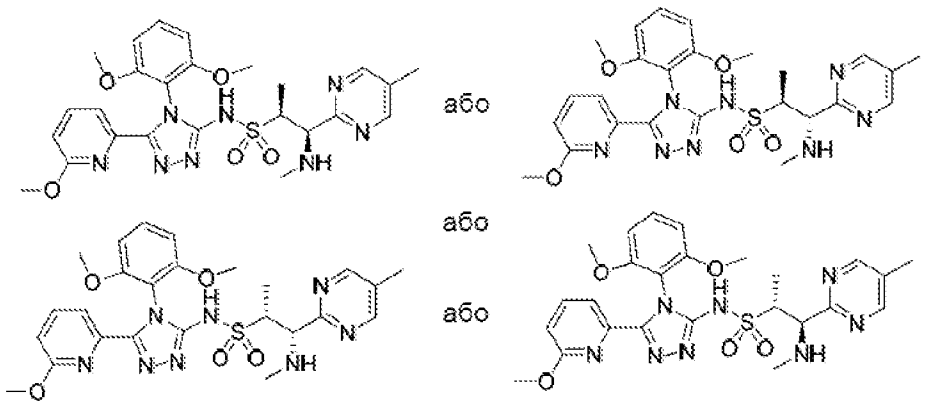
[0856] Приклад 425.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



425.0

[0857] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 425.0. пік, елююємий другим в способі, що описаний в прикладі 424.0, являв собою сполуку згідно з прикладом 425.0. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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 доступний для обміну протон не спостерігали. МС-IEP (позит.) m/z: 554,8 $(M+H)^+$.

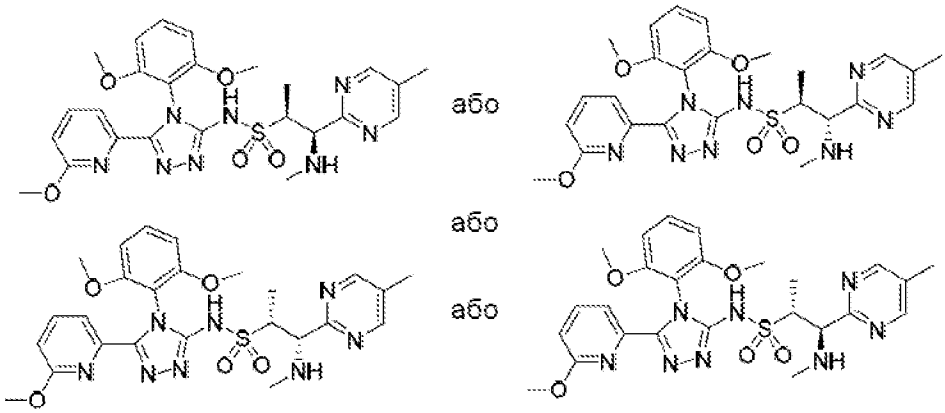
[0858] Приклад 426.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



426.0

[0859] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 426.0. Другу суміш діастереомерів 423.0 розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 21 мм x25 см, 5 мкм, S/N=2121, звичайний напрямок колонки), елюювали 50% рідким CO_2 в 50% MeOH з 0,2% ізопропіламіну, витрата 50 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. Елююємий першим, пік являв собою сполуку згідно з прикладом 426.0. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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 доступний для обміну протон не спостерігали. MC-IEP (позит.) m/z: 555,0 $(M+H)^+$.

[0860] Приклад 427.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

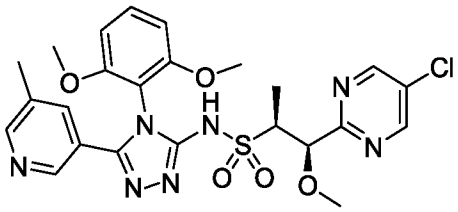


427.0

[0861] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-

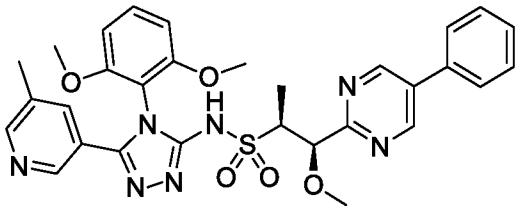
(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 427.0. пік, елююємий другим в способі, що описаний в прикладі 426.0, являв собою сполуку 427.0. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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 доступний для обміну протон не спостерігали. МС-ІЕР (позит.) m/z: 555,0 $(M+H)^+$.

[0862] Приклад 428.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-фенілпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



428.1

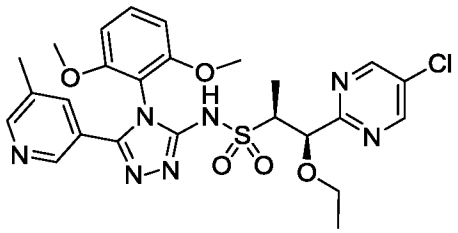
[0863] (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 428.1. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі А, із застосуванням 14.3, 1.0 і 3.11 одержували 428.1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,08 (шир.s, 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-ІЕР (позит.) m/z: 559,9 $(M+H)^+$.



428.0

[0864] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-фенілпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 428.0. В 25 мл круглодонну колбу додавали (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід (428.1, 0,050 г, 0,089 ммоль), фенілборонову кислоту (0,035 г, 0,287 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), фосфат калію (0,060 г, 0,283 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), (AmPhos) хлорид 1,1-біс[(ди-трет-бутил-п-метиламінофеніл]паладію(II) (8,0 мг, 0,011 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), 1,4-діоксан (2,0 мл) і воду (0,70 мл). Одержану суміш продували аргоном пару хвилин і потім приєднували холодильник і гріли суміш при 85 °C в атмосфері N_2 протягом 20 годин. Потім охолоджували реакційну суміш до КТ і розділяли у воді (10 мл) і 10% iPrOH в $CHCl_3$ (20 мл). Водний шар екстрагували 10% iPrOH в $CHCl_3$ (15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії (40 г оксиду кремнію, 2-5% MeOH в ДХМ) з одержанням (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-фенілпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (428.0, 0,040 г). ^{1}H 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-ІЕР (позит.) m/z: 602,0 $(M+H)^+$.

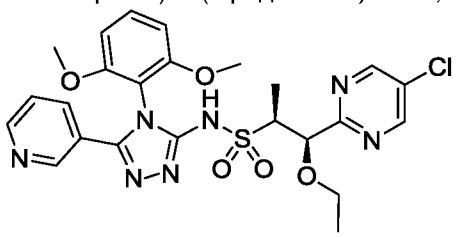
[0865] Приклад 429.0: Одержання (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду.



429.0

[0866] (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід, приклад 429.0. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі A, із застосуванням 14.7, 1.0 і 3.11 одержували 429.0. ^{1}H 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-IEP (позит.) m/z: 573,9 $(M+H)^+$.

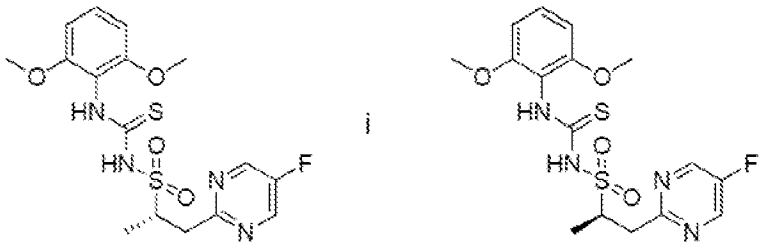
[0867] Приклад 430.0: Одержання (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду.



430.0

[0868] (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід, приклад 430.0. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі A, із застосуванням 14.7 і 1.0 і нікотиногідразиду одержували 430.0. ^{1}H 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-IEP (позит.) m/z: 559,8 $(M+H)^+$.

[0869] Приклад 431.0: Одержання (S)-N-((2,6-диметоксифеніл)карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (R)-N-((2,6-диметоксифеніл)карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

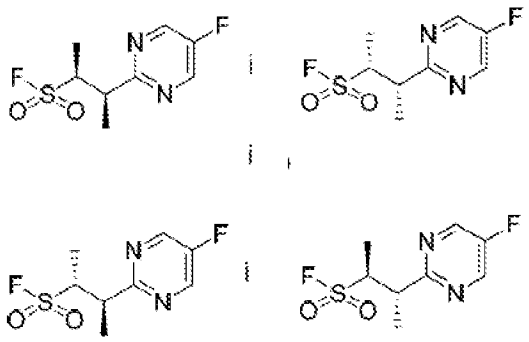


431.0

[0870] (S)-N-((2,6-диметоксифеніл)карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-N-((2,6-диметоксифеніл)карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 431.0. В розчин 9.0 (1,8 г, 8,21 ммоль) в ДМФ (10 мл) частинами додавали карбонат цезію (0,99 мл, 12,32 ммоль). Суміш перемішували при КТ протягом 5 хвилин, після чого частинами додавали 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол 1.0 (1,68 г, 8,62 ммоль). Потім перемішували одержану суміш при КТ і відслідковували шляхом РХМС. Після завершення взаємодії додавали 20 мл води і підкислювали суміш шляхом додавання водного розчину HCl (2,0н., 6,16 мл, 12,32 ммоль) до pH ~5. Збирали одержаний осад, тричі промивали водою і сушили у вакуумі з одержанням 431.0 (3,37 г, 8,13 ммоль, вихід 99%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 415,1 $(M+H)^+$.

[0871] Приклад 432.0: Одержання (2S,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-

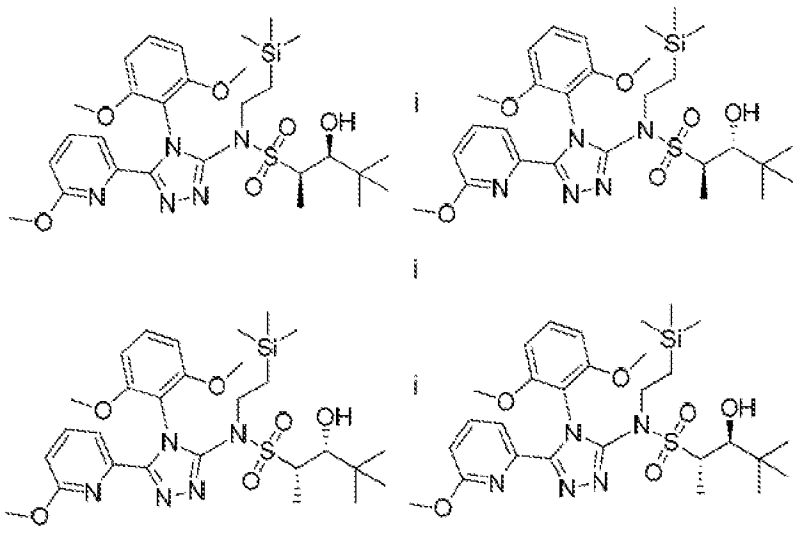
сульфонілфториду і (2R,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонілфториду і (2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонілфториду і (2R,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонілфториду.



432.0

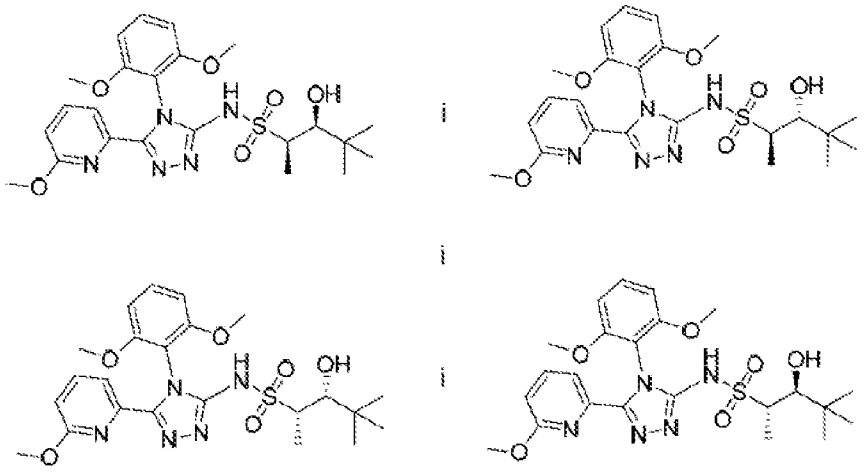
[0872] (2S,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонілфторид і (2R,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонілфторид і (2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонілфторид і (2R,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонілфторид, приклад 432.0. В розчин (2S,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфокислоти і (2R,3S)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфокислоти і (2R,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфокислоти і (2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфокислоти (0,389 г, 1,66 ммоль) (одержували за допомогою загальних способів, описаних в прикладах 7.0 і 10.0) в ДХМ (8 мл, 1,66 ммоль) по краплях додавали трифторид (діетиламіно)сірки (0,44 мл, 3,32 ммоль, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) при 0 °C. Суміш перемішували при КТ протягом 18 годин. Суміш охолоджували на льодяній бані і додавали силікагель для гасіння реакції. Концентрували суміш і залишок поміщали безпосередньо в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep, елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням 432.0 (0,264 г, 1,12 ммоль, вихід 67%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 237,1 $(M+H)^+$.

[0873] Приклад 433.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду і (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду.



433.1

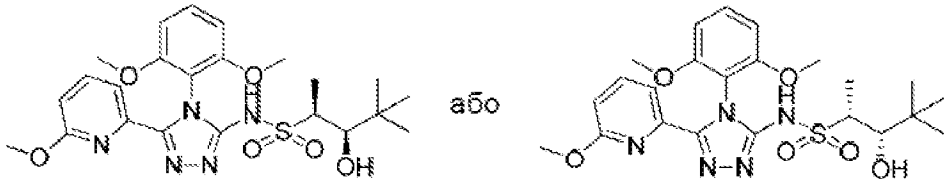
[0874] (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-N-(2-(триметилсиліл)етил)пентан-2-сульфонамід і (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-N-(2-(триметилсиліл)етил)пентан-2-сульфонамід і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-N-(2-(триметилсиліл)етил)пентан-2-сульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-N-(2-(триметилсиліл)етил)пентан-2-сульфонамід, приклад 433.1. До перемішуваного розчину 5.0 (200 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (1,9 мл) при -78 °С додавали н-бутиллітій (2,5М, 231 мкл, 0,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім додавали пивальдегід (0,064 мл, 0,58 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години при -78 °С. Потім додавали насичений розчин хлориду амонію для гасіння реакції і нагрівали одержану суміш до КТ. Реакційну суміш екстрагували EtOAc. Одержану таким чином речовину очищували на силікагелі, елюючи 0-20% сумішами EtOAc в гексані, з одержанням цільової сполуки 433.1 (0,165 г, 0,27 ммоль, вихід 71%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 606,3 $(M+H)^+$.



433.0

[0875] (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід і (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, приклад 433.0. В пробірку, що містить 433.1 (0,165 г, 0,27 ммоль), додавали ДМФ (1,36 мл), потім дифтортриметилсилікат трис(диметиламіно)сульфонію, TASF (0,225 г, 0,82 ммоль). Суміш обережно гріли при 60 °С при перемішуванні. Через 4 години охолоджували суміш до КТ і додавали воду. Реакційну суміш екстрагували EtOAc і концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином продукт очищували на силікагелі, елюючи 0-70% сумішами EtOAc в гептанах, з одержанням 433.0 у вигляді білої твердої речовини (38,6 мг, 0,076 ммоль, вихід 28%) у вигляді рацемічної суміші діастереомерів із співвідношенням 2,6:1 (що визначали шляхом ^{1}H ЯМР, син-:анти-). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 506,3 $(M+H)^+$.

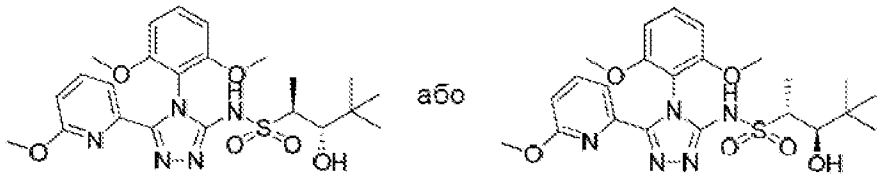
[0876] Приклад 434.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду.



434.0

[0877] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, приклад 434.0. Суміш діастереомерів 433.0 очищували на колонці AD-H, елюючи в ізократичному режимі 20% EtOH (+ 20 мМ NH_3), з одержанням елюємого першим пік, що являє собою 434.0 (e.i. 99%, 0,035 г, 0,069 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 506,3 $(M+H)^+$.

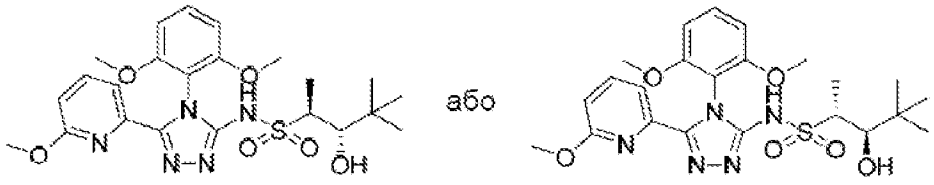
[0878] Приклад 435.0: Одержання (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду.



435.0

[0879] (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, приклад 435.0. Суміш діастереомерів 433.0 очищували на колонці AD-H, елюючи в ізократичному режимі 20% EtOH (+ 20 мМ NH_3), з одержанням елюємого другим пік, що являє собою 435.0 (e.i. 98%, 0,008 г, 0,016 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 506,3 $(M+H)^+$.

[0880] Приклад 436.0: Одержання (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду.

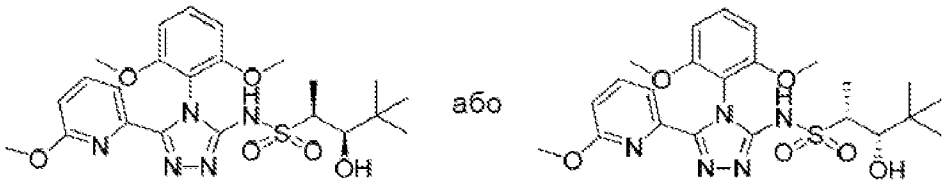


436.0

[0881] (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-

гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, приклад 436.0. Суміш діастереомерів 433.0 очищували на колонці AD-H, елюючи в ізократичному режимі 20% EtOH (+20 мМ NH_3), з одержанням суміші двох діастереомерів, елюємих у вигляді перекриваючих піків (елюємі третім і четвертим піки, відповідно). Суміш додатково очищували на колонці AD-H, елюючи в ізократичному режимі 30% MeOH (+ 20 мМ NH_3), з одержанням елюємого другим пік, що являє собою 436.0 (e.i. 95,2%, 0,0104 г, 0,021 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 506,3 $(M+H)^+$.

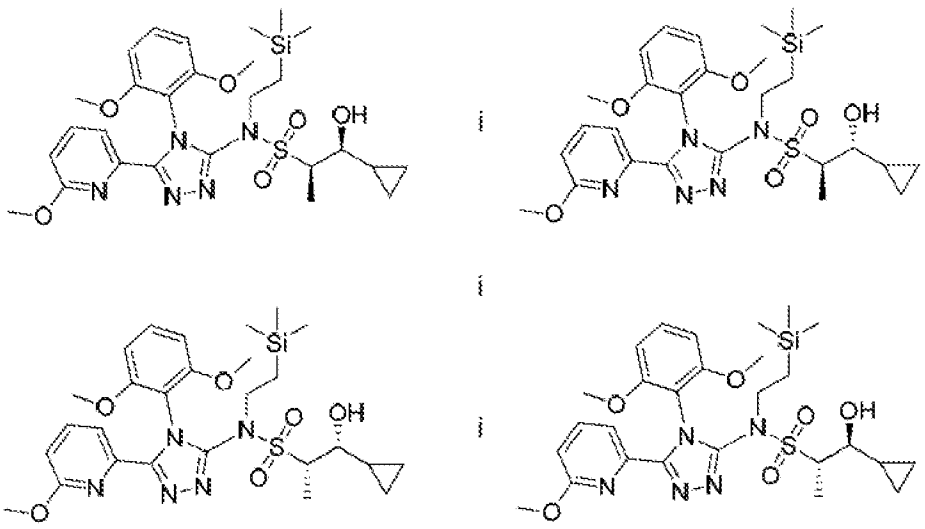
[0882] Приклад 437.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонаміду.



437.0

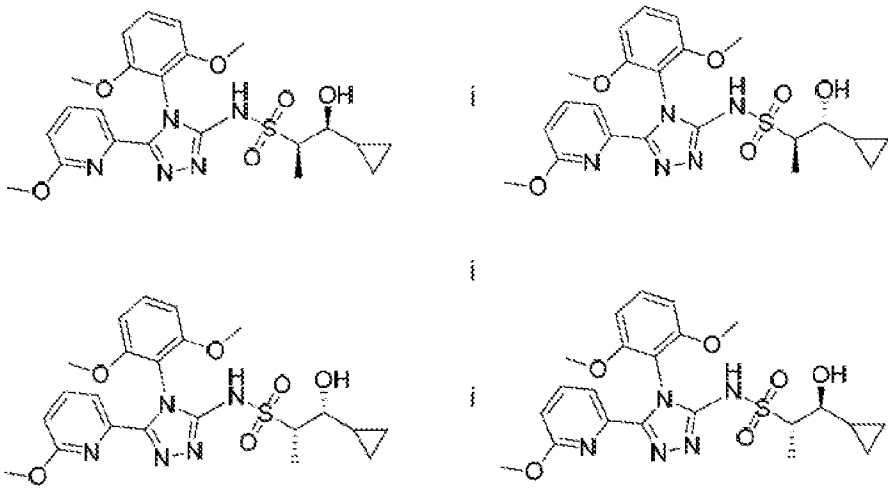
[0883] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, приклад 437.0. Суміш діастереомерів 433.0 очищували на колонці AD-H, елюючи в ізократичному режимі 20% EtOH (+20 мМ NH_3), з одержанням суміші двох діастереомерів, елюємих у вигляді перекриваючих піків (елюємі третім і четвертим піки, відповідно). Суміш додатково очищували на колонці AD-H, елюючи в ізократичному режимі 30% MeOH (+ 20 мМ NH_3), з одержанням елюємого першим пік, що являє собою 437.0 (e.i. 95,2%, 0,0104 г, 0,021 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 506,3 $(M+H)^+$.

[0884] Приклад 438.0: Одержання (2R,3S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (2S,3S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (2R,3R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (2S,3R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



438.1

[0885] (2R,3S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (2R,3R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил) пропан-2-сульфонамід і (2S,3S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил) пропан-2-сульфонамід і (2S,3R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил) пропан-2-сульфонамід, приклад 438.1. До перемішуваного розчину N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл) етил)етансульфонаміду 5.0 (200 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (1924 мкл) при – 78 °C додавали н-бутиллітій (2,5M, 231 мкл, 0,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім додавали циклопропанкарбальдегід (0,040 г, 0,58 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години при -78 °C. Потім додавали насичений розчин хлориду амонію для гасіння реакції і нагрівали реакційну суміш до КТ. Реакційну суміш екстрагували EtOAc. Одержану таким чином речовину очищували на силікагелі, елюючи 0-20% EtOAc в гексані, з одержанням цільової сполуки 438.1 (0,135 г, 0,23 ммоль, вихід 60%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 590,3 $(M+H)^+$.

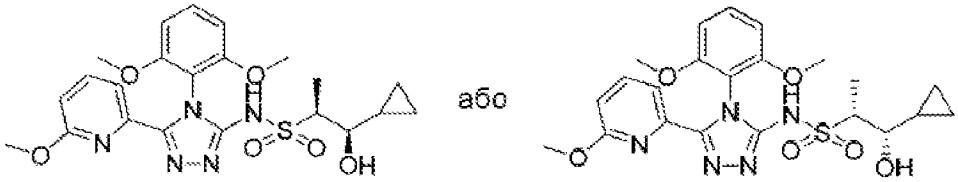


438.0

[0886] (2R,3S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (2S,3S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-

диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (2R,3R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (2S,3R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 438.0. В пробірку, що містить 438.1 (0,165 г, 0,27 ммоль), додавали ДМФ (1,14 мл), потім дифтортриметилсилікат трис(диметиламіно)сульфонію, TASF (0,189 г, 0,69 ммоль). Суміш обережно нагрівали до 60 °C і продовжували перемішувати. Через 4 години охолоджували суміш до КТ і додавали воду. Реакційну суміш екстрагували EtOAc і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували на силікагелі, елюючи 0-70% EtOAc в гептані, з одержанням 438.0 у вигляді білої твердої речовини (100 мг, 0,20 ммоль, вихід 89%), яка являє собою рацемічну суміш діастереомерів із співвідношенням ~2:1 (при визначенні шляхом 1H ЯМР, син-:анти-). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ = 10,96 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 490,3 $(M+H)^+$.

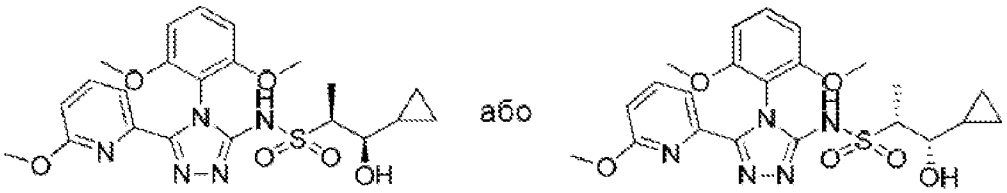
[0887] Приклад 439.0: Одержання (1R,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



439.0

[0888] (1R,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 439.0. Суміш діастереомерів 438.0 очищували на системі НФХ Thar 350, 250x30 мм колонки IC, 55 г/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 45 г/хв CO_2, 55% співрозчинника, 100 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 22 °C; довжина хвилі = 297 нм. Вводили 0,4 мл розчину 100 мг зразка в 11 мл (6:5) MeOH:ДХМ (9,1 мг/мл), тобто 3,6 мг на пробу, з одержанням елюємого першим пік, що являє собою 439.0 (e.i. 99%, 0,024 г, 0,048 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ = 10,95 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 490,3 $(M+H)^+$.

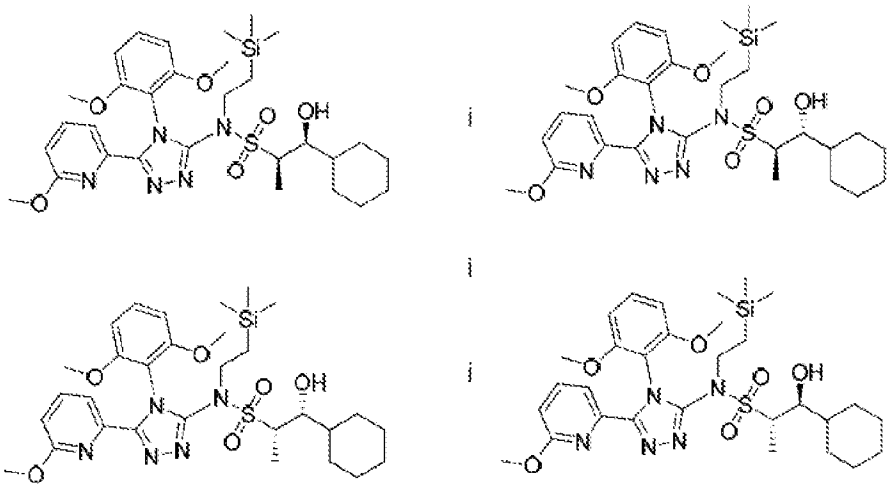
[0889] Приклад 440.0: Одержання (1R,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



440.0

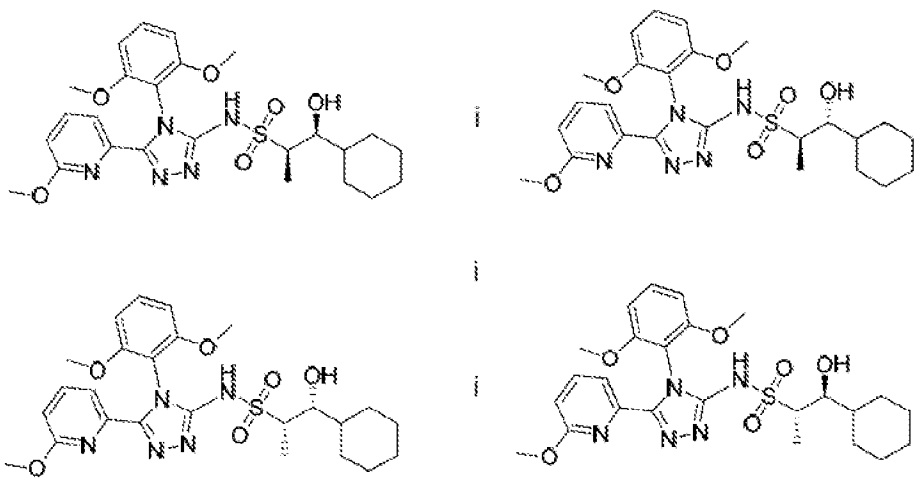
[0890] (1R,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 440.0. Суміш діастереомерів 438.0 очищували на системі НФХ Thar 350, 250x30 мм колонки IC, 55 г/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 45 г/хв CO_2, 55% співрозчинника, 100 г/хв. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); температура = 22 °C; довжина хвилі = 297 нм. Вводили 0,4 мл розчину 100 мг зразка в 11 мл (6:5) MeOH:ДХМ (9,1 мг/мл), тобто 3,6 мг на пробу, з одержанням елюємого четвертим пік, що являє собою 440.0 (e.i. 98%, 0,024 г, 0,048 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 490,3 $(M+H)^+$. Неосновні діастереомери не виділяли.

[0891] Приклад 441.0: Одержання (2R,3S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (2S,3S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (2R,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (2S,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



5.0 441.1

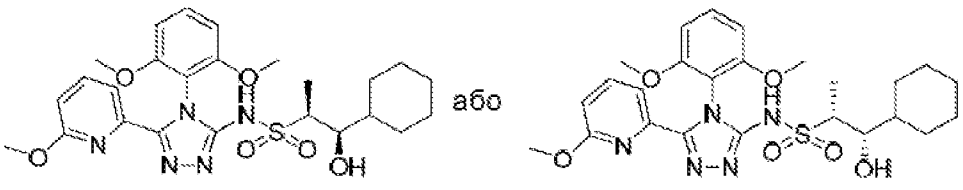
[0892] (2R,3S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (2R,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил) пропан-2-сульфонамід і (2S,3S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил) пропан-2-сульфонамід і (2S,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил) пропан-2-сульфонамід, приклад 441.1. До перемішуваного розчину N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл) етил)етансульфонаміду 5.0 (200 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (1,92 мл) при -78 °C додавали н-бутиллітій (2,5M, 231 мкл, 0,577 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин, після чого додавали циклогексанкарбальдегід (0,040 г, 0,577 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години при -78 °C. Потім додавали насичений розчин хлориду амонію для гасіння реакції і нагрівали реакційну суміш до КТ. Реакційну суміш екстрагували EtOAc. Одержану таким чином речовину очищували на силікагелі, елюючи 0-20% сумішами EtOAc в гексані, з одержанням цільової сполуки 441.1 (0,169 г, 0,27 ммоль, вихід 70%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 632,3 $(M+H)^+$.



441.0

[0893] (2R,3S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (2S,3S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (2R,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (2S,3R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 441.0. В пробірку, що містить 441.1 (0,169 г, 0,27 ммоль), додавали ДМФ (1,34 мл), потім дифтортриметилсилікат трис(диметиламіно)амонію, TASF (0,221 г, 0,80 ммоль). Суміш обережно нагрівали до 60 °C і продовжували перемішувати. Через 4 години охолоджували суміш до КТ і додавали воду. Потім екстрагували реакційну суміш EtOAc і концентрували у вакуумі. Продукт очищували на силікагелі, елюючи 0-70% сумішами EtOAc в гептані, з одержанням 441.0 у вигляді білої твердої речовини (110 мг, 0,207 ммоль, вихід 77%), що являє собою суміш діастереомерів в співвідношенні ~3,3:1 (що визначали шляхом 1H ЯМР, син-:анти-). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ = 10,98 (шир.s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,42 - 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 532,3 $(M+H)^+$.

[0894] Приклад 442.0: Одержання (1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.

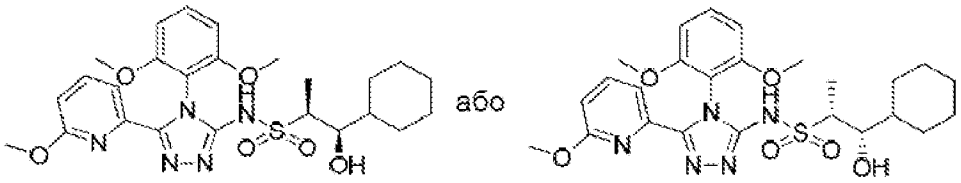


442.0

[0895] (1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 442.0. Суміш діастереомерів 441.0 очищували на обладнанні НФХ на колонці AS-H, 25% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа); 70 мл/хв, 220 нм; з одержанням елюємого першим, пік 442.0 (e.i. 99%, 0,037 г, 0,070 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 532,3 $(M+H)^+$.

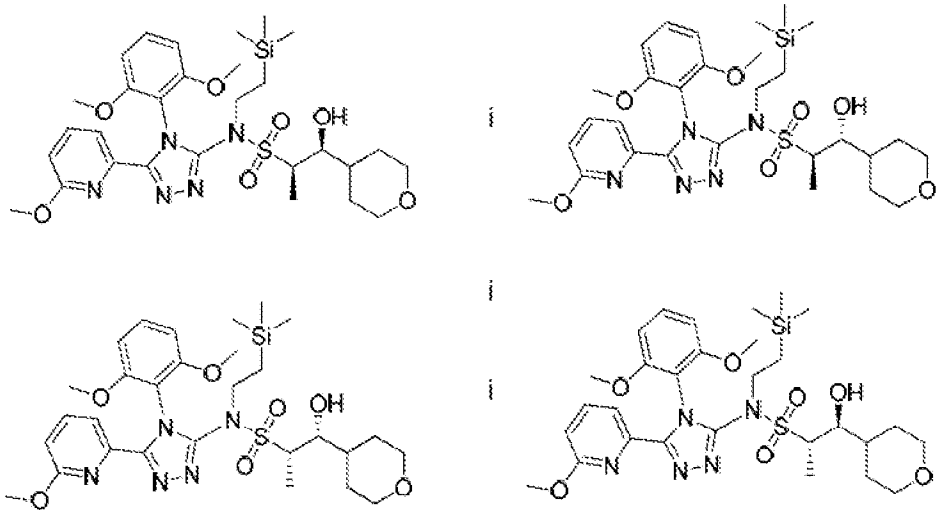
[0896] Приклад 443.0: Одержання (1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



443.0

[0897] (1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 443.0. Суміш діастереомерів 441.0 очищували на обладнанні НФХ на колонці AS-H, 25% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа); 70 мл/хв, 220 нм; з одержанням елюємого четвертим, пік, що являє собою 443.0 (e.i. 99%, 0,036 г, 0,068 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 532,3 $(M+H)^+$.

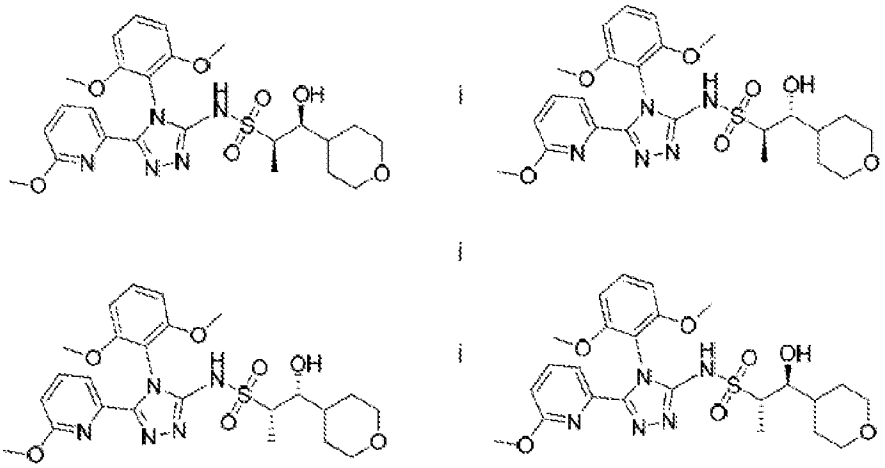
[0898] Приклад 444.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду.



444.1

[0899] (2R,3S)-1-тетрагідро-2H-піран-4-іл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил)пропан-2-сульфонамід і (2R,3R)-

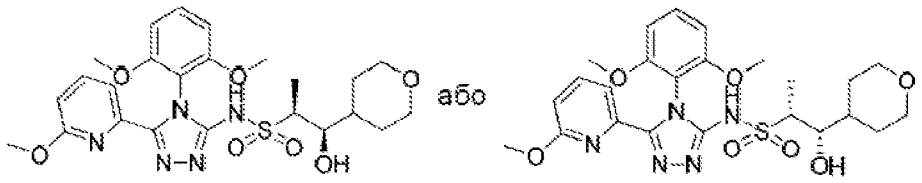
1-тетрагідро-2H-піран-4-іл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (2S,3S)-1-тетрагідро-2H-піран-4-іл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід і (2S,3R)-1-тетрагідро-2H-піран-4-іл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід, приклад 444.1. До перемішуваного розчину N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонаміду 5.0 (200 мг, 0,389 ммоль) в ТГФ (1,92 мл) при -78 °C додавали н-бутиллітій (2,5M, 231 мкл, 0,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім додавали 4-формілтетрагідропіран (Frontier Scientific, 0,066 г, 0,577 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години при -78 °C. Потім додавали насичений розчин хлориду амонію для гасіння реакції і нагрівали реакційну суміш до КТ. Реакційну суміш екстрагували EtOAc. Одержану таким чином речовину очищували на силікагелі, елюючи 0-20% сумішами EtOAc в гексані, з одержанням цільової сполуки 444.1 (0,17 г, 0,27 ммоль, вихід 70%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 634,4 $(M+H)^+$.



444.0

[0900] (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід і (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, приклад 444.0. В пробірку, що містить 444.1 (0,17 г, 0,27 ммоль), додавали ДМФ (1,34 мл), потім дифтортриметилсилікат трис(диметиламіно)сульфонію, TASF (0,222 г, 0,81 ммоль). Суміш обережно нагрівали до 60 °C і продовжували перемішувати. Через 4 години охолоджували суміш до КТ і додавали воду. Реакційну суміш екстрагували EtOAc і концентрували у вакуумі. Залишок очищували на силікагелі, елюючи 0-70% сумішами EtOAc в гептанах, з одержанням 444.0 у вигляді білої твердої речовини (100 мг, 0,19 ммоль, вихід 70%), що являє собою суміш діастереомерів в співвідношенні ~3,3:1 (що визначали шляхом ^{1}H ЯМР, син-:анти-). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.

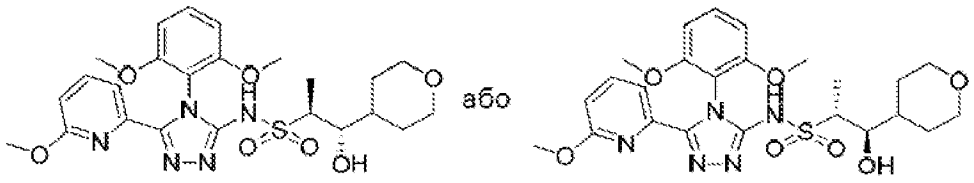
[0901] Приклад 445.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду.



445.0

[0902] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, приклад 445.0. Суміш діастереомерів 444.0 очищували на обладнанні НФХ на колонці IA-H, 25% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа); 60 мл/хв, 220 нм; з одержанням елюємого першим пік, який являв собою суміш двох діастереомерів. Одержану суміш додатково очищували на обладнанні НФХ на колонці AS-H, 25% EtOH/CO_2, 100 бар (10 МПа); 65 мл/хв, 220 нм; з одержанням елюємого другим пік, що являє собою 445.0 (e.i. 99%, 0,035 г, 0,066 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.

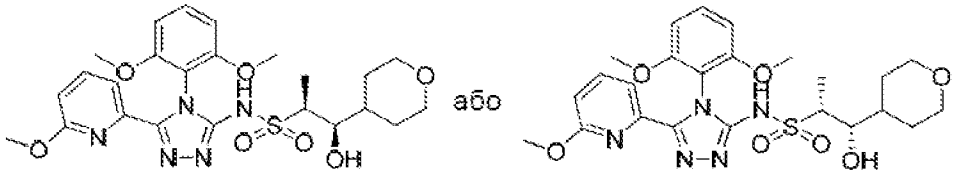
[0903] Приклад 446.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду.



446.0

[0904] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, приклад 446.0. Суміш діастереомерів 444.0 очищували на обладнанні НФХ на колонці IA-H, 25% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа); 60 мл/хв, 220 нм; з одержанням елюємого першим пік, який являв собою суміш двох діастереомерів. Одержану суміш додатково очищували на обладнанні НФХ на колонці AS-H, 25% EtOH/CO_2, 100 бар (10 МПа); 65 мл/хв, 220 нм; з одержанням елюємого другим пік, що являє собою 446.0 (e.i. 99%, 0,023 г, 0,043 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.

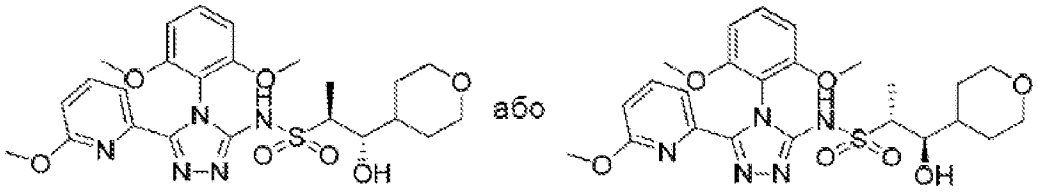
[0905] Приклад 447.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду.



447.0

[0906] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, приклад 447.0. Суміш діастереомерів 444.0 очищували на обладнанні НФХ на колонці IA-H, 25% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа); 60 мл/хв, 220 нм; з одержанням елюємого другим пік, що являє собою 447.0 (e.i. 98%, 0,035 г, 0,066 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.

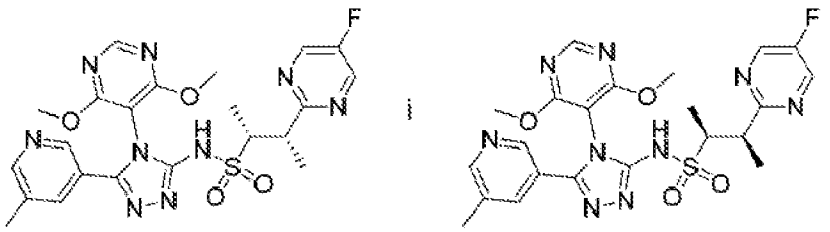
[0907] Приклад 448.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонаміду.



448.0

[0908] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, приклад 448.0. Суміш діастереомерів 444.0 очищували на обладнанні НФХ на колонці IA-H, 25% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа); 60 мл/хв, 220 нм; з одержанням елюємого третім піку, що являє собою 448.0 (e.i. 97%, 0,010 г, 0,019 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.

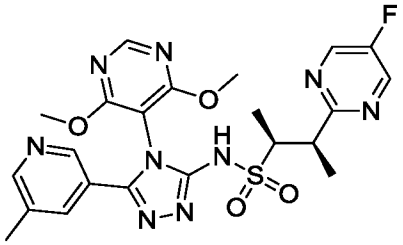
[0909] Приклад 449.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду і (2R,3S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



449.0

[0910] (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід і (2R,3S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 449.0. В розчин 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідину (0,047 г, 0,24 ммоль) і 10.1 (e.i. 80%, 0,05 г, 0,214 ммоль) в ACN (0,43 мл) додавали карбонат цезію (0,091 г, 0,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 16 годин. В реакційну суміш додавали нітрат срібла (I) (0,073 г, 0,43 ммоль) і 5-метилнікотиногідразид (0,032 г, 0,21 ммоль). Реакційну суміш додатково перемішували протягом 10 хвилин при 23 °C. Потім фільтрували реакційну суміш через невеликий шар силікагелю і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину поміщали в 1,4-діоксан (2,14 мл) і додавали ТФО (0,099 мл, 1,28 ммоль). Одержану суміш перемішували при 90 °C протягом 16 годин. Потім концентрували реакційну суміш у вакуумі і нейтралізовували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію. Одержану суміш екстрагували EtOAc, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину очищували на силікагелі, елюючи 0-50% сумішами EtOAc/EtOH (3/1) в гексанах, з одержанням 449.0 (e.i. 80%, 0,041 г, вихід 36%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,3 $(M+H)^+$.

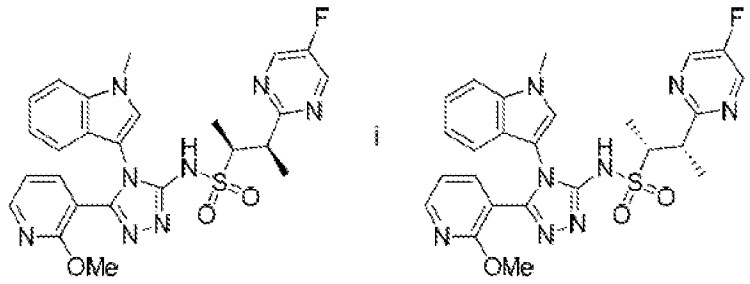
[0911] Приклад 450.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



450.0

[0912] (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 450.0. Суміш діастереомерів 449.0 очищували на системі НФХ Thar 80, 250x21 мм колонка AD-H, 14 г/хв EtOH (20 мМ аміаку) + 40 г/хв CO_2, 27% співрозчинника, 55 г/хв. Температура = 22 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 215 нм. Вводили 0,3 мл розчину 40 мг зразка в 4 мл MeOH/ДХМ (50% ДХМ), c= 10 мг/мл, тобто 3 мг на пробу. Цикл 5,5 хв, час аналізу = 12 хв, з одержанням 450.0 (e.i. 99%, 19,0 мг, 0,036 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,3 $(M+H)^+$.

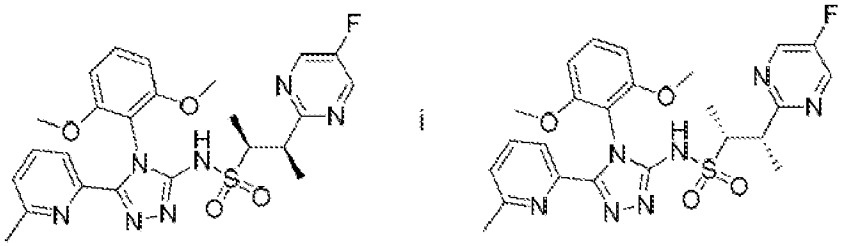
[0913] Приклад 451.0: Одержання (2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонаміду і (2R,3S)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонаміду.



451.0

[0914] (2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід і (2R,3S)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід, приклад 451.0. В розчин 1.3 (0,05 г, 0,27 ммоль) і 10.1 (e.i. 80%, 0,062 г, 0,27 ммоль) в ACN (0,531 мл) додавали карбонат цезію (0,113 г, 0,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 16 годин. В реакційну суміш додавали нітрат срібла (I) (0,090 г, 0,53 ммоль) і 6-метоксипіколіногідразид (0,044 г, 0,27 ммоль). Продовжували перемішувати протягом 10 хвилин при 23 °C. Фільтрували реакційну суміш через невеликий шар силікагелю і концентрували у вакуумі. Потім поміщали реакційну суміш в 1,4-діоксан (2,65 мл) і додавали ТФО (0,123 мл, 1,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 16 годин. Потім в реакційну суміш додавали водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували EtOAc і концентрували органічні шари у вакуумі. Одержану таким чином речовину очищували на силікагелі, елюючи EtOAc/EtOH (3/1) в гексанах, з одержанням 451.0 (e.i. 80%, 0,082 г, вихід 58%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 537,2 $(M+H)^+$.

[0915] Приклад 452.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.

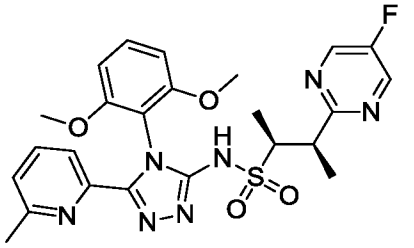


452.0

[0916] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 452.0. В розчин 1.0 (0,046 г, 0,24 ммоль) і 10.1 (e.i. 80%, 0,05 г, 0,21 ммоль) в ACN (0,43 мл) додавали карбонат цезію (0,091 г, 0,279 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 16 годин. В реакційну суміш додавали нітрат срібла (I) (0,073 г, 0,43 ммоль), 6-метилпіколіногідразид (0,032 г, 0,21 ммоль). Продовжували перемішувати протягом 10 хвилин при 23 °C. Потім фільтрували реакційну суміш через невеликий шар силікагелю і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину розчиняли в 1,4-діоксані (2,1 мл) і додавали ТФЕ (0,165 мл, 2,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 16 годин. Потім в реакційну суміш додавали водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували EtOAc і концентрували органічні шари у вакуумі і очищували на силікагелі, елюючи 0-60% EtOAc/EtOH (3/1) в гептанах, з одержанням 452.0 (e.i. 80%, 0,02 г, вихід 17,6%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

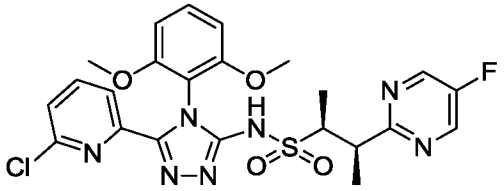
[0917] Приклад 453.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



453.0

[0918] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 453.0. В розчин 1.0 (0,088 г, 0,450 ммоль) і 10.1 (e.i. 99%, 0,1 г, 0,43 ммоль) в ACN (0,86 мл) додавали карбонат цезію (0,182 г, 0,56 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 16 годин. В реакційну суміш додавали нітрат срібла (I) (0,146 г, 0,86 ммоль) і 6-метилпіколіногідразид (0,065 г, 0,43 ммоль). Продовжували перемішувати протягом 10 хвилин при 23 °C. Потім фільтрували реакційну суміш через невеликий шар силікагелю і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину розчиняли в 1,4-діоксані (1,23 мл) і додавали метансульфокислоту (0,083 мл, 1,29 ммоль). Потім перемішували реакційну суміш при 90 °C протягом 3 годин. Потім обережно доводили pH до ~7, додаючи по краплях насичений водний розчин бікарбонату натрію. Після трикратної екстракції ДХМ об'єднували органічні шари і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Одержаний таким чином продукт поміщали в колонку із силікагелем, потім очищували (0-80% EtOAc/EtOH (3/1) в гексанах) з одержанням білої твердої 453.0 (0,026 г, 0,049 ммоль, вихід 12%). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

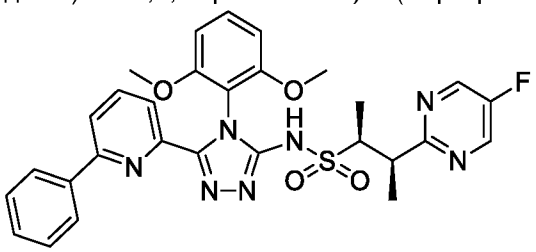
[0919] Приклад 454.0: Одержання (2S,3R)-N-(5-(6-хлор-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



454.0

[0920] (Z)-2-(6-хлорпіколіноїл)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)гідразинкарбоксимідамід, приклад 454.0. Титульну сполуку одержували згідно з прикладом A із застосуванням 1.0, 10.1 (0,15 г, 0,350 ммоль) і 6-хлорпіколіногідразиду (0,060 г, 0,350 ммоль) у вигляді білої твердої 454.0 (0,05 г, 0,091 ммоль, вихід 33%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 548,2 $(M+H)^+$.

[0921] Приклад 455.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-феніл-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.

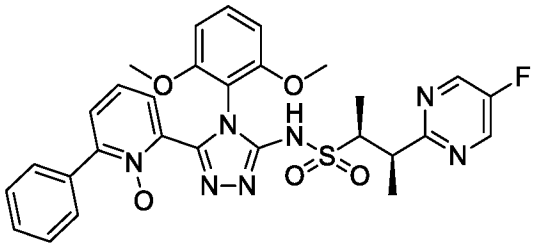


455.0

[0922] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-феніл-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 455.0. В пробірку додавали 454.0 (0,033 г, 0,060 ммоль), фенілборонову кислоту (0,015 г, 0,12 ммоль), трициклогексилфосфін (3,38 мг, 0,012 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (5,51 мг, 6,02 мкмоль), потім дегазували і повторно заповнювали

азотом. В пробірку додавали 1,4-діоксан (1,0 мл) і водний трьохосновний фосфат калію (0,015 мл, 0,181 ммоль) за допомогою шприця. Одержану реакційну суміш гріли при 100 °С протягом 2 годин. Потім охолоджували реакційну суміш до КТ. Концентрували органічну фазу при зниженому тиску. Залишок фільтрували через невеликий шар силікагелю, потім поміщали в колонку із силікагелем (0-20% EtOAc в гептанах) з одержанням 455.0 (0,0041 г, 6,77 мкмоль, вихід 11,2%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 590,0 $(M+H)^+$.

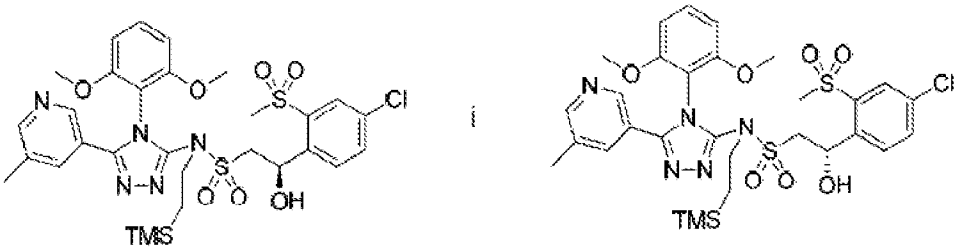
[0923] Приклад 456.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(1-оксидо-6-феніл-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



456.0

[0924] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(1-оксидо-6-феніл-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 456.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 455.0, призводило до одержання 456.0 (0,0057 г, 9,67 мкмоль, вихід 16%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 606,2 $(M+H)^+$.

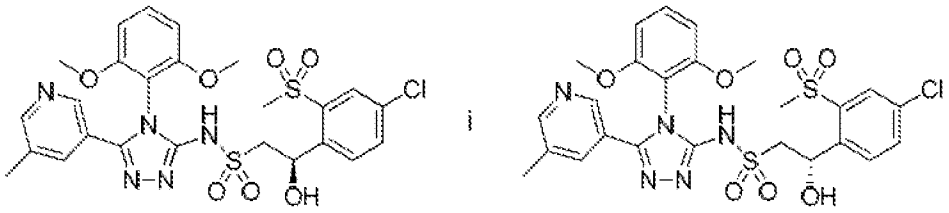
[0925] Приклад 457.0: Одержання (2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



457.1

[0926] (2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід і (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід, приклад 457.1. В 50 мл круглодонну колбу додавали 6.0 (276 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (5 мл). По краплях за допомогою шприця додавали трет-бутиллітій (1,7М розчин в пентане (0,398 мл, 0,676 ммоль)) в атмосфері N_2 при -78 °С при перемішуванні. Потім перемішували розчин при -78 °С протягом 10 хвилин, після чого по краплях за допомогою шприця додавали 4-хлор-2-(метилсульфоніл)бензальдегід (комерційно доступний в Matrix Scientific, SC, USA) (136 мг, 0,62 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) в атмосфері N_2 при -78 °С при перемішуванні. Реакційну суміш залишали нагріватися до 23 °С на 2 години, після чого гасили реакцію насиченим водним NH_4Cl. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднували органічні шари і промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, який очищували шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт від 0% до 100% сумішей EtOAc в ДХМ) з одержанням 457.1 (160 мг, 0,226 ммоль, вихід 40,1%) у вигляді

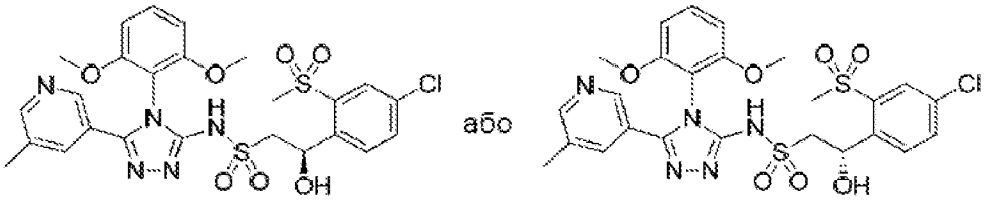
світло-жовтої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 708,2 $(M+H)^+$.



457.0

[0927] (2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід і (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 457.0. Титульну сполуку одержували з 457.1 шляхом зняття захисту згідно з описом прикладу 264.0. Титульну сполуку 457.0 одержували у вигляді солі ТФО. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1Н), 8,40 (s, 1Н), 7,97 (d, J=2,45 Гц, 1Н), 7,84 - 7,88 (m, 2Н), 7,74 (dd, J=8,44, 2,32 Гц, 1Н), 7,55 (t, J=8,34 Гц, 1Н), 6,82 - 6,87 (m, 2Н), 6,01 (dd, J=7,82, 4,40 Гц, 1Н), 3,84 (s, 3Н), 3,79 (s, 3Н), 3,54 - 3,60 (m, 1Н), 3,45 - 3,52 (m, 1Н), 3,13 (s, 3Н), 2,37 (s, 3Н). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

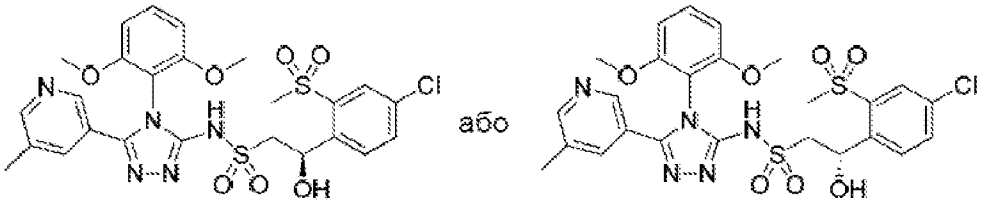
[0928] Приклад 458.0: Одержання (2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



458.0

[0929] (2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 458.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим з колонки СС4 при обробці 457.0 в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 + 150x30 мм колонки СС4, 44 г/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 36 г/хв CO_2, 55% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 27 °С, тиск на виході 99 бар (9,9 МПа), довжина хвилі = 277 нм. Вводили 1,0 мл розчину 80 мг зразка в 5 мл MeOH; с= 16,0 мг/мл, 16,0 мг на пробу. Цикл = 8,0 хв, час аналізу 22,0 хв. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,41 (шир.s, 1Н), 8,30 (шир.s, 1Н), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1Н), 7,86 (d, J=8,3 Гц, 1Н), 7,74 (dd, J=8,4, 2,3 Гц, 1Н), 7,69 (s, 1Н), 7,50 (t, J=8,6 Гц, 1Н), 6,81 (dd, J=14,5, 8,4 Гц, 2Н), 6,03 (t, J=6,0 Гц, 1Н), 3,81 (s, 3Н), 3,76 (s, 3Н), 3,51-3,59 (m, 2Н), 3,16 (s, 3Н), 2,31 (s, 3Н). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

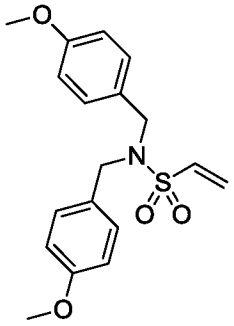
[0930] Приклад 459.0: Одержання (2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



459.0

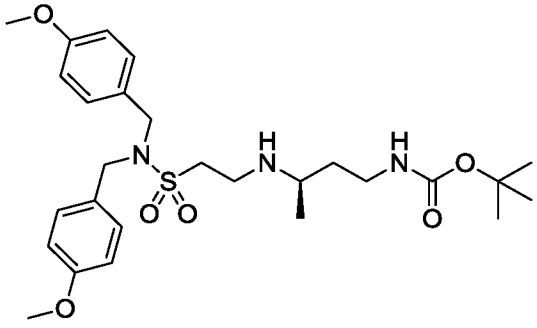
[0931] (2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 459.0. Сполука згідно з прикладом 459.0 являє собою ізомер, елююємий другим з колонки CC4 при обробці 457.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 458.0. РХМС-IEP (позит.), m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

[0932] Приклад 460.0: Одержання N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-((6R)-3,6-диметил-2-оксотетрагідро-1(2H)-піримідиніл)етансульфонаміду.



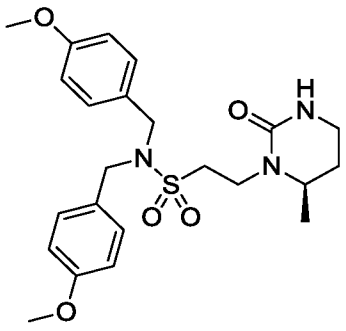
460.1

[0933] N,N-біс(4-метоксибензил)етенсульфонамід, приклад 460.1. В 1 л круглодонну колбу додавали біс(4-метоксибензил)амін 12.01 (23,16 г, 90 ммоль) і TEA (безводний (43,8 мл, 315 ммоль)) в ДХМ (200 мл). При 0 °C (на льодяній бані) по краплях додавали 2-хлор-1-етансульфонілхлорид (10,41 мл, 99 ммоль) в ДХМ (100 мл) при перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 3 годин після завершення додавання. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували ДХМ. Органічний екстракт промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, який очищували шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт 0-60% сумішей EtOAc в гексанах) з одержанням 460.1 (23 г, 66,2 ммоль, вихід 74%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 370,1 $(M+Na)^+$.



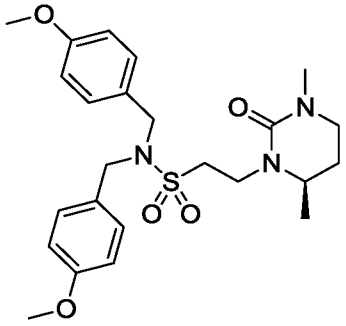
460.2

[0934] (R)-трет-бутил-(3-((2-(N,N-біс(4-метоксибензил)сульфамоїл)етил)аміно)-бутил)карбамат, приклад 460.2. В 250 мл круглодонну колбу додавали 460.1 (0,463 г, 1,33 ммоль) і (R)-трет-бутил-(3-амінобутил)карбамат (комерційно доступний в J & W PharmLab LLC, PA, USA) (0,251 г, 1,33 ммоль) в MeOH (8 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °C в атмосфері N_2 протягом 16 годин. Концентрували розчин реакційної суміші у вакуумі з одержанням неочищеного продукту 460.2 у вигляді безбарвної плівки, який використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. РХМС-IEP (позит.), m/z: 536,3 $(M+H)^+$.



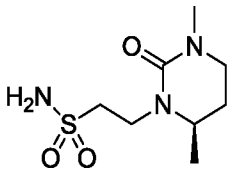
460.3

[0935] (R)-N,N-біс(4-метоксибензил)-2-(6-метил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)етансульфонамід, приклад 460.3. В 250 мл колбу додавали 460.2 (0,714 г, 1,33 ммоль) в ДХМ (6 мл). Додавали хлорводневу кислоту (4,0М розчин в 1,4-діоксані, 5,00 мл, 20,0 ммоль) при 23 °С при перемішуванні. Потім перемішували реакційну суміш при 23 °С протягом 20 хвилин. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Потім концентрували реакційний розчин у вакуумі. Залишок двічі випаровували разом з толуолом у вакуумі перед розведенням наступної стадії. В 250 мл круглодонну колбу додавали неочищений продукт і DIEA (1,04 мл, 6,66 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл). По краплях додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (0,4М в ДХМ) (3,67 мл, 1,47 ммоль) при перемішуванні. Одержаний розчин перемішували при 23 °С протягом 15 годин. Аналіз РХМС вказував на утворення цільового продукту разом з нециклізованою проміжною сполукою. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 90 хвилин. Після цього аналіз РХМС показував завершення взаємодії. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували ДХМ. Органічний екстракт промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, який очищували шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт 0-100% сумішей EtOAc в ДХМ, і 24% EtOH в EtOAc) з одержанням 460.3 (0,42 г, 0,910 ммоль, вихід 68,3%) у вигляді білуватої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 462,2 $(M+H)^+$.



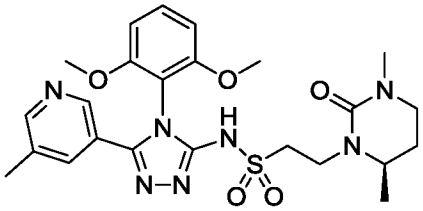
460.4

[0936] (R)-2-(3,6-диметил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)-N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонамід, приклад 460.4. В 100 мл круглодонну колбу додавали 460.3 (350 мг, 0,758 ммоль) в ТГФ (7 мл). Додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1,0М в ТГФ, 1,14 мл, 1,14 ммоль)) при -78 °С при перемішуванні в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 5 хвилин і потім додавали йодметан (0,061 мл, 0,986 ммоль). Потім перемішували реакційну суміш і залишали нагріватися до 23 °С на 3 години. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Реакційну суміш розводили насиченим водним $NaHCO_3$ при -78 °С і потім екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, який очищували шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт 0-100% сумішей EtOAc в ДХМ) з одержанням 460.4 (300 мг, 0,631 ммоль, вихід 83%) у вигляді білуватої твердої речовини. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) □ 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 476,1 $(M+H)^+$.



460.5

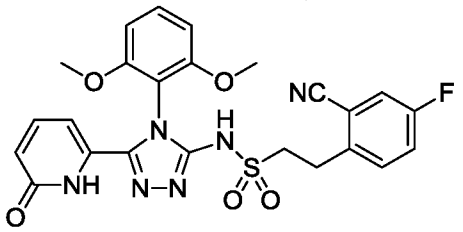
[0937] (R)-2-(3,6-диметил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)етансульфонамід, приклад 460.5. В 250 мл круглодонну колбу додавали 460.4 (350 мг, 0,74 ммоль) в ТФО (7 мл). Додавали анізол (0,320 мл, 2,94 ммоль) при 23 °C при перемішуванні в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 19 годин. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Концентрували реакційну суміш у вакуумі і очищували одержану таким чином речовину шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в ДХМ з одержанням 460.5 (180 мг, 0,77 ммоль, вихід 100%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 236,1 $(M+H)^+$. Примітка: очищення проводили на системі CombiFlash, обладнаної детектором ELSD.



460.0

[0938] N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-((6R)-3,6-диметил-2-оксотетрагідро-1(2H)-піримідиніл)етансульфонамід, приклад 460.0. Титульну сполуку одержували з 460.5, 1.0 і 5-метилнікотиногідразиду за допомогою способу, що описаний в прикладі A. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

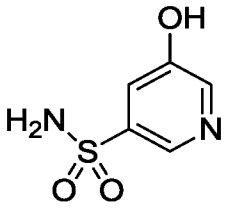
[0939] Приклад 461.0: Одержання 2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-оксо-1,6-дигідро-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонаміду.



461.0

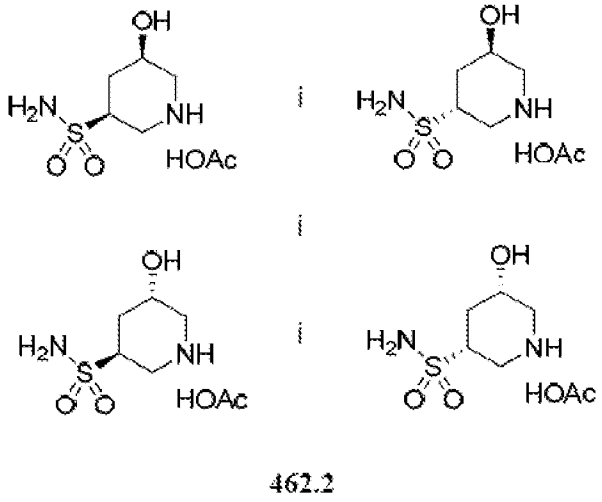
[0940] 2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-оксо-1,6-дигідро-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід, приклад 461.0. В скляну посудину для мікрохвильового реактора поміщали 200.0 (50 мг) і сіль HCl піридину (1,5 г, комерційно доступний в Aldrich). Перемішували реакційну суміш і гріли в мікрохвильовому реакторі моделі Discover (CEM, Matthews, NC) при 120 °C протягом 60 хвилин. Після цього аналіз РХМС вказував на утворення цільового продукту. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували ДХМ. Органічний екстракт промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді помаранчевої маслянистої речовини. Одержану таким чином речовину очищували шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ із застосуванням 0,1% ТФО в CH_3CN/H_2O, градієнт 20-80% протягом 30 хвилин, з одержанням титульної сполуки 461.0 (5 мг, вихід 10%) у вигляді білого порошку. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z, 525,0 $(M+H)^+$.

[0941] Приклад 462.0: Одержання (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду і (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду.



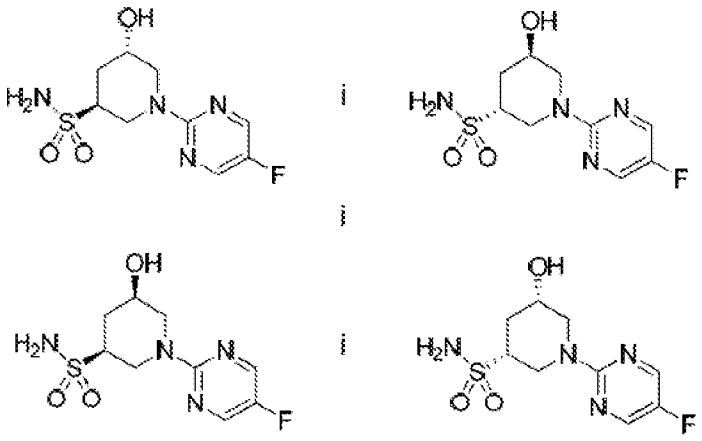
462.1

[0942] 5-гідроксипіридин-3-сульфонамід, приклад 462.1. В 100 мл круглодонну колбу додавали 5-бромпіридин-3-сульфонамід (комерційно доступний в Enamine, KIEV, Ukraine) (0,486 г, 2,05 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-три-ізопропілбіфеніл (комерційно доступний в Strem Chemicals, Inc., MA, USA, 0,079 г, 0,16 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., 0,038 г, 0,041 ммоль). Колбу поміщали у вакуумі і заповнювали розчином гідроксиду калію (0,345 г, 6,15 ммоль) в діоксані (5 мл) і воді (5 мл). Потім перемішували реакційну суміш при 100 °C в атмосфері N_2 протягом 17 годин. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до КТ. Реакційну суміш розводили 1н. HCl і промивали Et_2O. Концентрували водну фазу у вакуумі з одержанням титульної сполуки 462.1 (0,387 г, 2,22 ммоль, вихід 100%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-IEP (позит.), m/z: 175,1 $(M+H)^+$.



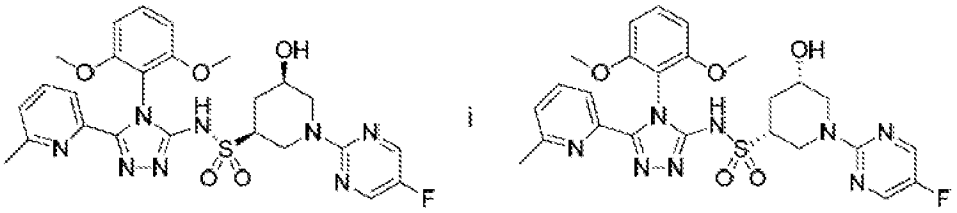
462.2

[0943] Ацетат (3R,5R)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонаміду і ацетат (3S,5R)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонаміду і ацетат (3R,5S)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонаміду і ацетат (3S,5S)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонаміду, приклад 462.2. В 1 л колбу для гідрування додавали 462.1 (6,46 г, 37,1 ммоль) і AcOH (250 мл, 4330 ммоль). Додавали воду (20 мл) в якості співрозчинника. Суміш продували N_2 протягом 2 хвилин, після чого додавали гідрат оксиду платини (IV) (8,42 г, 37,1 ммоль) в струмі N_2. Колбу поміщали до струшувача Пара, вакуумували і двічі заповнювали N_2 і потім поміщали у вакуумі і повторно заповнювали газоподібним воднем (резервуар). Реакційну суміш перемішували при 23 °C в атмосфері 50 psi (345 кПа) газоподібного водню протягом 24 годин. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. В суміш додавали фільтруючий агент марки Celite® (20 г) при перемішуванні. Видаляли тверду речовину шляхом фільтрування після 10-хвилинного перемішування. Осад на фільтрі промивали MeOH. Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі з одержанням 462.2 (8,91 г, вихід 100%) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. РХМС-IEP (позит.), m/z: 181,1 $(M+H)^+$.



462.3

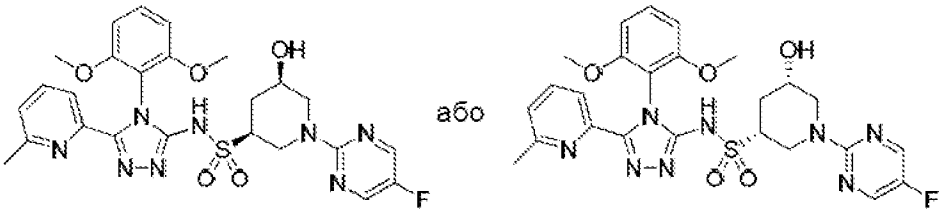
[0944] (3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонамід і (3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонамід і (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонамід і (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 462.3. В 500 мл круглодонну колбу додавали 462.2 (8,91 г, 37,1 ммоль) і основу Хюніга (32,3 мл, 185 ммоль) в ДМФ (80 мл). Потім додавали 2-хлор-5-фторпіримідин (18,32 мл, 148 ммоль) при перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 18 годин. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до КТ і потім розводили водою і екстрагували ДХМ. Органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді помаранчевої маслянистої речовини. Одержану таким чином речовину очищували шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт 0-100% сумішей EtOAc в ДХМ) з одержанням 462.3 (3,7 г, 10,93 ммоль, вихід 36%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 277,0 $(M+H)^+$.



462.0

[0945] (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід і (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, приклад 462.0. Титульну сполуку одержували з 462.3, 1.0 і 3.4 за допомогою способу, що описаний в прикладі А. Титульну сполуку 462.0 виділяли у вигляді солей ТФО основних діастереомерів. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

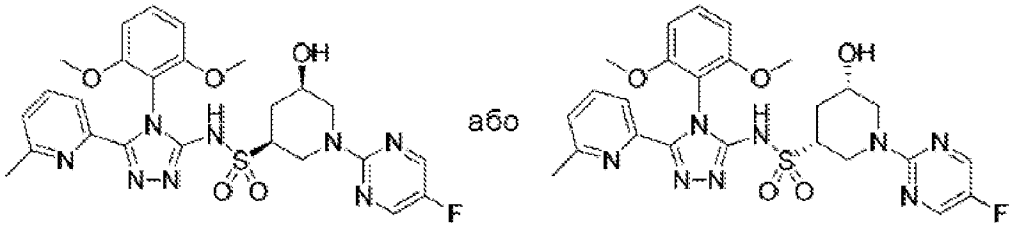
[0946] Приклад 463.0: Одержання (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід.



463.0

[0947] (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, приклад 463.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим з колонки AS-H при обробці 462.0 в наступних умовах НФХ. Проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка AS-H, 44 г/хв MeOH (чистий) + 36 г/хв CO_2, 55% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 27 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 240 нм. Вводили 1,0 мл розчину 66 мг зразка в 8 мл MeOH; c= 8,25 мг/мл, 8,25 мг на пробу. Цикл 6,0 хв, час аналізу = 9 хв. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

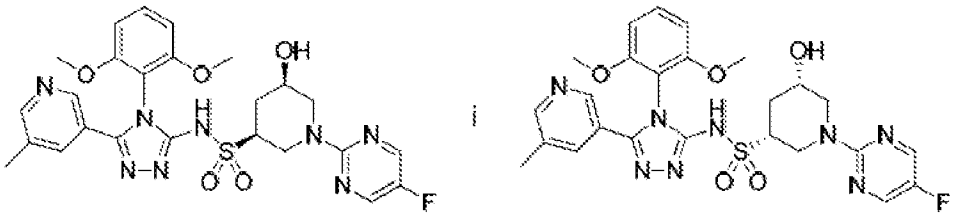
[0948] Приклад 464.0: Одержання (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду.



464.0

[0949] (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, приклад 464.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки AS-H при обробці 462.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 463.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

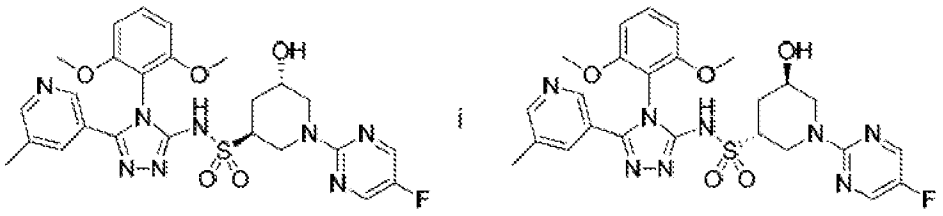
[0950] Приклад 465.0: Одержання (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду і (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду.



465.0

[0951] (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід і (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, приклад 465.0. Титульну сполуку одержували з 462.3, 1.0 і 5-метилнікотиногідразиду (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co., Beijing, China) за допомогою способів, що описані в прикладі A. Титульну сполуку 465.0 виділяли у вигляді солей ТФО основних діастереомерів. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

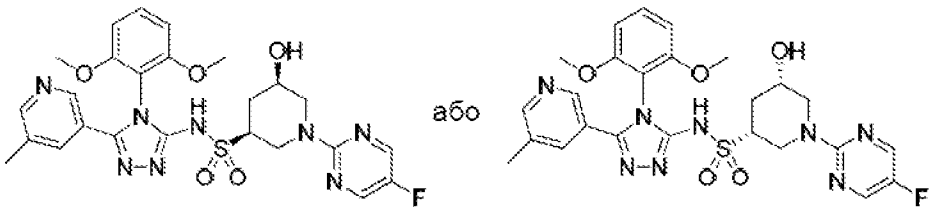
[0952] Приклад 466.0: Одержання (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду і (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду.



466.0

[0953] (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід і (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, приклад 466.0. Титульну сполуку виділяли у вигляді суміші солей ТФО неосновних діастереомерів в умовах, що описані в прикладі 465.0. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

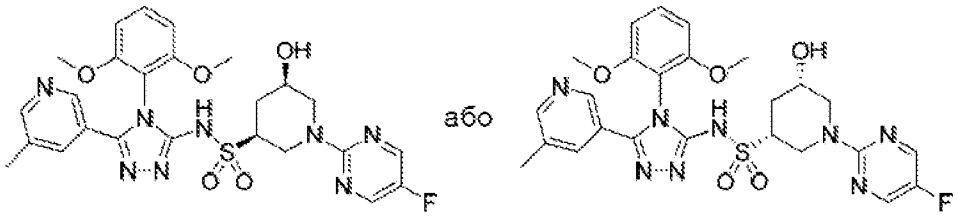
[0954] Приклад 467.0: Одержання (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду.



467.0

[0955] (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, приклад 467.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим з колонки AS-H при обробці 465.0 в наступних умовах НФХ. Проводили на системі НФХ Thar 80, 250x21 мм колонка AS-H, 34 г/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 46 г/хв CO_2, 43% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 25 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 240 нм. Вводили 1,1 мл розчину 80 мг зразка в 22 мл (3:2) MeOH:ДХМ, с= 3,6 мг/мл, тобто 4,0 мг на пробу. Цикл 9,5 хв, час аналізу = 13,0 хв. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

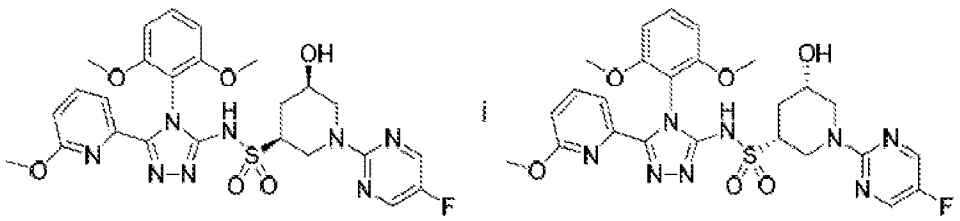
[0956] Приклад 468.0: Одержання (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду.



468.0

[0957] Одержання (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду, приклад 468.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки AS-H при обробці 465.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 467.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

[0958] Приклад 469.0: Одержання (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду і (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду.

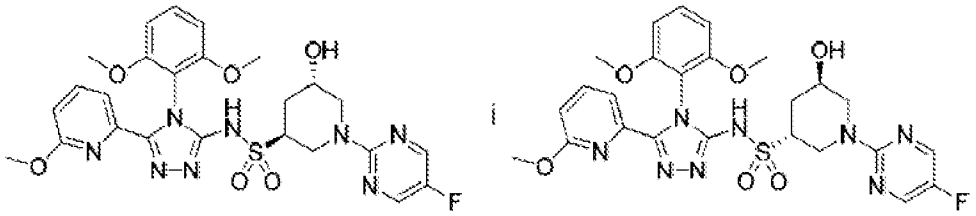


469.0

[0959] (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід і (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, приклад 469.0. Титульну сполуку одержували з 462.3, 1.0 і гідразиду 6-

метоксипіридин-2-карбонової кислоти (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., MO, USA) за допомогою способу, що описаний в прикладі A. Титульну сполуку 469.0 виділяли у вигляді суміші солей ТФО основних діастереомерів. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 587,2 $(M+H)^+$.

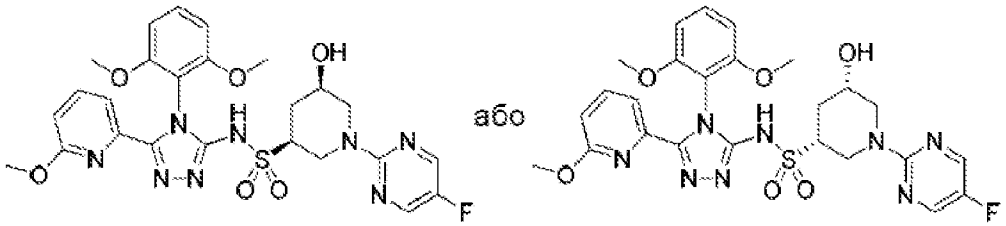
[0960] Приклад 470.0: Одержання (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду і (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду.



470.0

[0961] (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід і (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, приклад 470.0. Титульну сполуку виділяли у вигляді суміші солей ТФО неосновних діастереомерів згідно з описом прикладу 469.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 587,2 $(M+H)^+$.

[0962] Приклад 471.0: Одержання (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду.

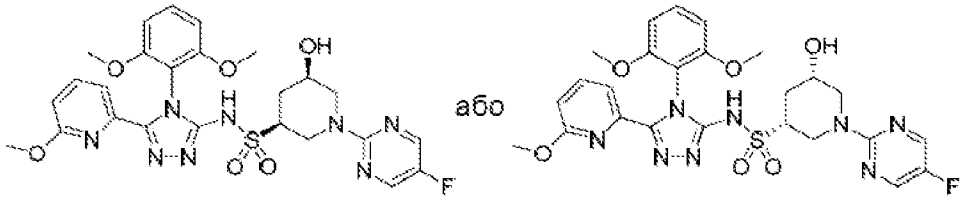


471.0

[0963] (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, приклад 471.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим з колонки AS при обробці 469.0 в наступних умовах НФХ. Проводили на Thar 200, 250x21 мм колонка AS, 25 г/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 25 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 100 г/хв. Температура 21 °C, довжина хвилі 297 нм. Вводили 2,5 мл розчину 70 мг зразка в 10 мл MeOH; c= 7,0 мг/мл; 17,5 мг/проба. Цикл = 9 хв. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 587,2 $(M+H)^+$.

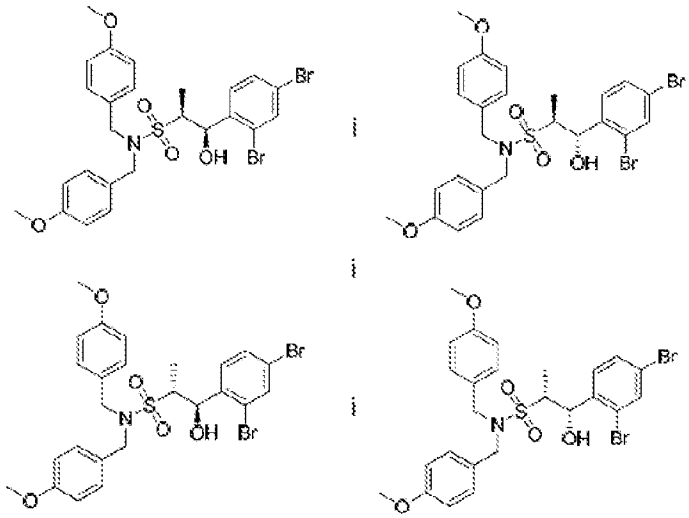
[0964] Приклад 472.0: Одержання (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонаміду.



472.0

[0965] (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, приклад 472.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим на колонці AS-H при обробці 469.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 471.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 587,2 $(M+H)^+$.

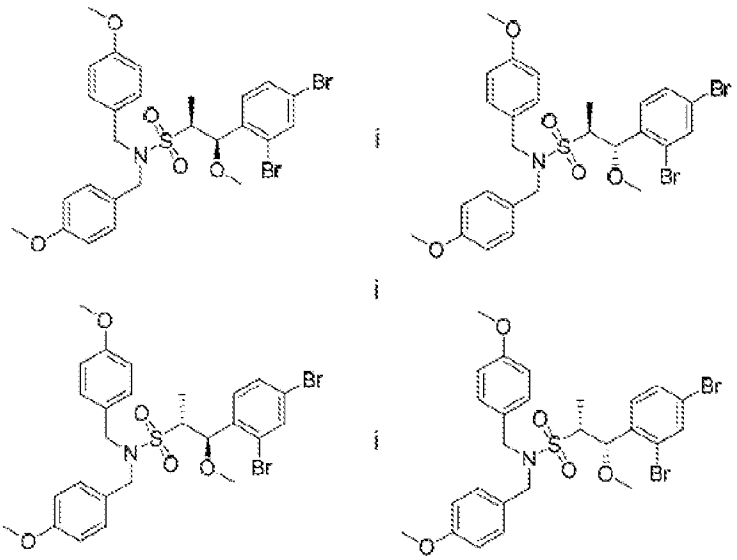
[0966] Приклад 473.0: Одержання (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



473.1

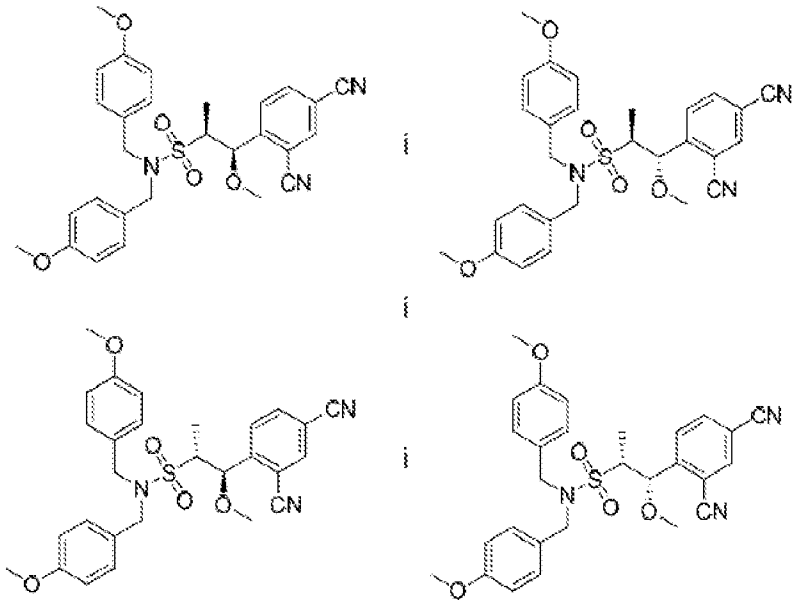
[0967] (1R,2S)-1-(2,4-дибромфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(2,4-дибромфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(2,4-дибромфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(2,4-дибромфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 473.1. В 250 мл круглодонну колбу додавали 12.0 (3,06 г, 8,76 ммоль) в

Me-ТГФ (21,9 мл). Додавали н-бутиллітій (2,5М розчин в гексанах, 4,20 мл, 10,51 ммоль) в атмосфері N_2 при -78 °С при перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвилин і потім залишали перемішуватися при КТ на 20 хвилин. По краплях додавали 2,4-дибромбензальдегід (2,54 г, 9,63 ммоль) в Me-ТГФ (21,89 мл) в атмосфері N_2 при -78 °С при перемішуванні. Потім перемішували реакційну суміш при -78 °С протягом 1 години. Аналіз РХМС вказував на утворення цільового продукту. Реакцію гасили насиченим водним NH_4Cl. Реакційну суміш розводили насиченим NH_4Cl і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини, який очищували шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт 0-100% сумішей EtOAc в ДХМ) з одержанням титульної сполуки 473.1 (4,9 г, 7,99 ммоль, вихід 91%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 634,0 $(M+Na)^+$.



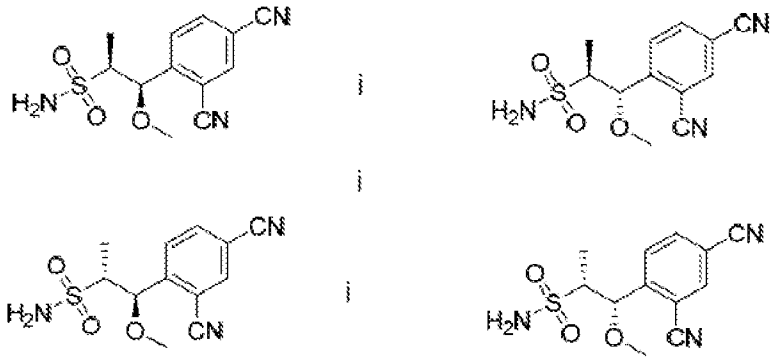
473.2

[0968] (1R,2S)-1-(2,4-дибромфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(2,4-дибромфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(2,4-дибромфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(2,4-дибромфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 473.2. В 250 мл круглодонну колбу додавали 473.1 (4,9 г, 7,99 ммоль) в Me-ТГФ (53,3 мл). Додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1М в ТГФ, 8,79 мл, 8,79 ммоль) в атмосфері N_2 при -78 °С при перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвилин і потім залишали при КТ на 5 хвилин. По краплях додавали йодметан (0,546 мл, 8,79 ммоль) в атмосфері N_2 при -78 °С при перемішуванні. Потім перемішували реакційну суміш при -78 °С протягом 30 хвилин і потім видаляли баню сухий лід-ацетон і залишали суміш перемішуватися при КТ на 10 хвилин. Аналіз РХМС вказував на утворення цільового продукту, але взаємодія відбувалася не повністю. Потім перемішували реакційну суміш при 23 °С протягом 16 годин. Потім охолоджували реакційну суміш до – 78 °С і гасили реакцію насиченим водним $NaHCO_3$. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, який очищували шляхом хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc в гексанах) з одержанням титульної сполуки 473.2 (5,0 г, 7,97 ммоль, вихід 100%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 626,0 $(M+H)^+$.



473.3

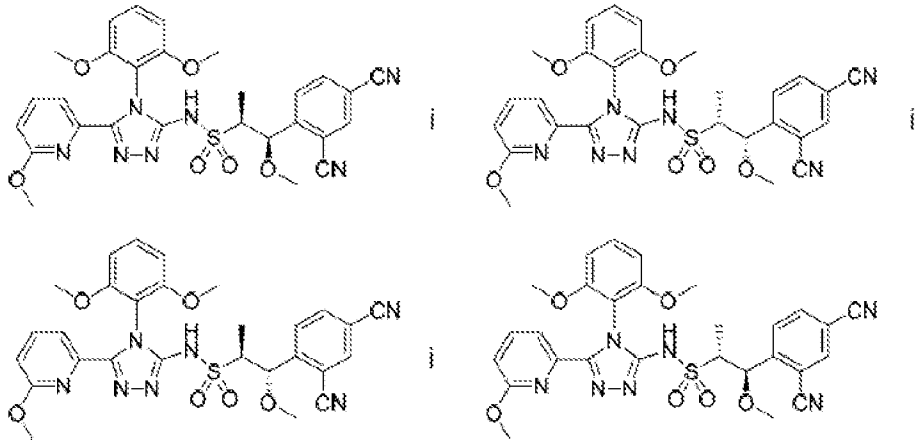
[0969] (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 473.3. В 250 мл круглодонну колбу додавали 472.2 (5,0 г, 7,97 ммоль) в ДМА (53,1 мл). В атмосфері N_2 додавали ціанід цинку (2,06 г, 17,53 ммоль) і біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0) (0,815 г, 1,59 ммоль). Потім перемішували реакційну суміш при 100 °C протягом 15 годин. Охолоджували реакційну суміш і фільтрували. Концентрували розчин у вакуумі при 75 °C. Одержану таким чином речовину очищували шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт 0-100% сумішей EtOAc в ДХМ) з одержанням 473.3 (4 г, 7,70 ммоль, вихід 97%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 542,2 $(M+Na)^+$.



473.4

[0970] (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 473.4. В 250 мл круглодонну колбу додавали 473.3 (4 г, 7,70 ммоль) і анізол (4,18 мл, 38,5 ммоль) в ТФО (42,8 мл, 7,70 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 15 годин. Концентрували реакційну суміш у вакуумі. Одержану таким чином речовину очищували шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт 0-100% сумішей EtOAc в ДХМ) з одержанням 473.4 (1,6 г,

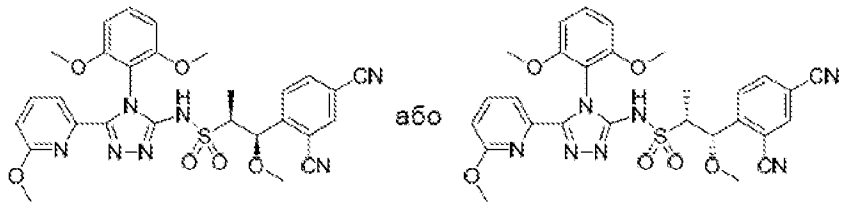
5,73 ммоль, вихід 74%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 302,1 $(M+Na)^+$.



473.0

[0971] (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 473.0. Титульну сполуку одержували з 473.4, 1.0 і гідразиду 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., MO, USA) за допомогою способів, що описані в прикладі А. Титульну сполуку 473.0 виділяли у вигляді суміші чотирьох діастереомерів, які повністю розділяли на двох стадіях хірального розділення шляхом НФХ в наступних умовах: стадія 1 (пара основних діастереомерів, піки, елюуємі першим і четвертим на колонці LUX-2, одержували у вигляді оптично чистих продуктів в наступних умовах): проводили на Thar 200, 150x30 мм колонка LUX-2, 72 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 50 г/хв CO_2, 60% співрозчинника, 120 г/хв. Температура 20 °С, довжина хвилі 293 нм. Вводили 4,5 мл розчину 299 мг зразка в 32 мл 5:3 MeOH:ДХМ; с=9,3 мг/мл; 42 мг/проба. Цикл 8,5 хв, час аналізу = 11 хв. Стадія 2 (пару неосновних діастереомерів, два средних піка в наведених вище умовах, розділяли в наступних умовах): проводили на Thar 200, 150x30 мм колонка СС4, 58 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 63 н/хв CO_2, 48% співрозчинника, 120 г/хв. Температура 20 °С, довжина хвилі 293 нм. Вводили 0,8 мл розчину 18,0 мг зразка в 2,5 мл MeOH; с=7,2 мг/мл; 5,76 мг/проба. Цикл = 4 хв.

[0972] Приклад 474.0: Одержання (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.

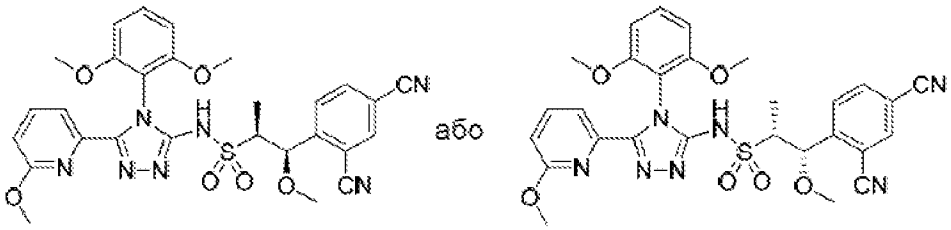


474.0

[0973] (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 474.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елюуємий першим з

колонки LUX-2 при хіральному розділенні 473.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 473.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 590,2 $(M+H)^+$.

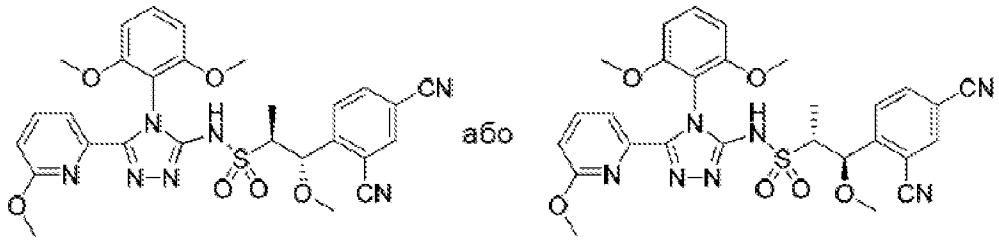
[0974] Приклад 475.0: Одержання (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



475.0

[0975] (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 475.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий четвертим з колонки LUX-2 при хіральному розділенні 473.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 473.0. РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 590,2 $(M+H)^+$.

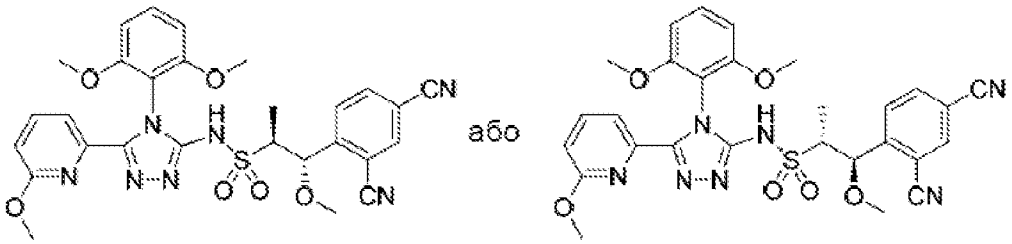
[0976] Приклад 476.0: Одержання (1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



476.0

[0977] (1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 476.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки LUX-2 при хіральному розділенні 473.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 473.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 590,2 $(M+H)^+$.

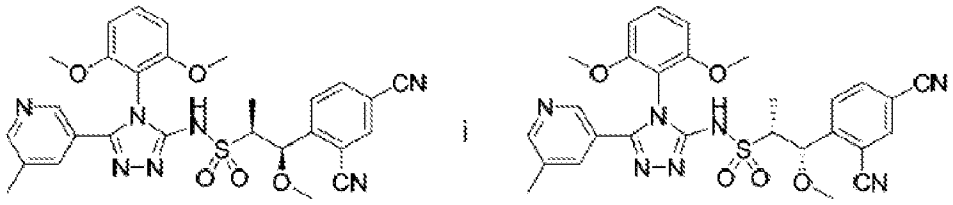
[0978] Приклад 477.0: Одержання (1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



477.0

[0979] (1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 477.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий третім з колонки LUX-2 при хіральному розділенні 473.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 473.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 590,2 $(M+H)^+$.

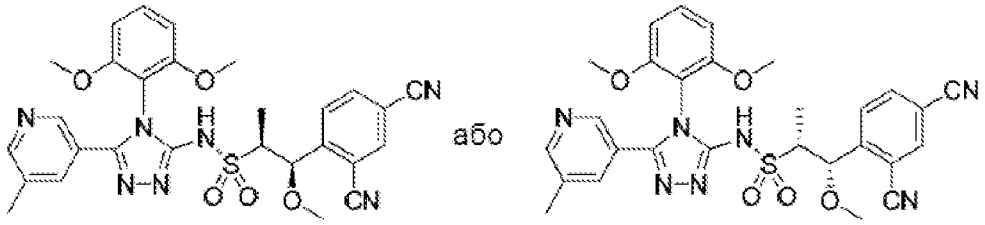
[0980] Приклад 478.0: Одержання (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



478.0

[0981] (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 478.0. Титульну сполуку одержували з 473.4, 1.0 і 5-метилнікотиногідразиду (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co., Beijing, China) за допомогою способів, що описані в прикладі А. Титульну сполуку 478.0 виділяли у вигляді рацемічної суміші двох основних діастереомерів. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 574,3 $(M+H)^+$.

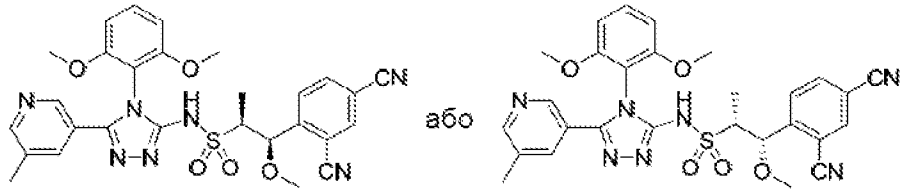
[0982] Приклад 479.0: Одержання (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



479.0

[0983] (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 479.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим на колонці OD-H при обробці 478.0 в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка OD-H, 16 г/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 64 г/хв CO_2, 20% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 22 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 215 нм. Вводили 0,3 мл розчину 177 мг зразка в 10 мл MeOH (30% ДХМ); c= 17,7 мг/мл, 5,3 мг на пробу. Цикл 14,5 хв, час аналізу = 22 хв. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 574,3 $(M+H)^+$.

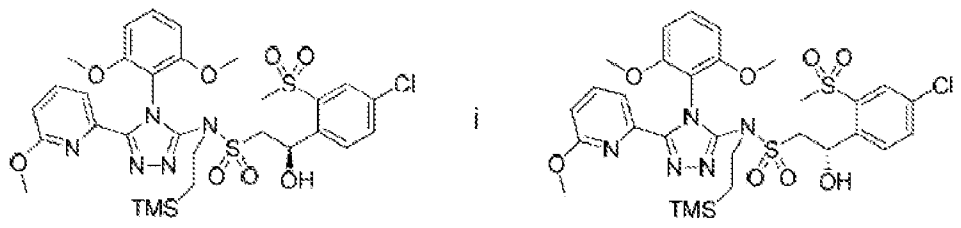
[0984] Приклад 480.0: Одержання (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



480.0

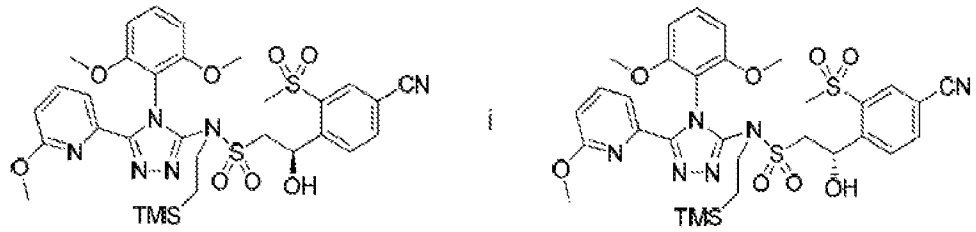
[0985] (1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 480.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки OD-H при обробці 478.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 479.0. РХМС-IEP (позит.), m/z: 574,3 $(M+H)^+$.

[0986] Приклад 481.0: Одержання (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



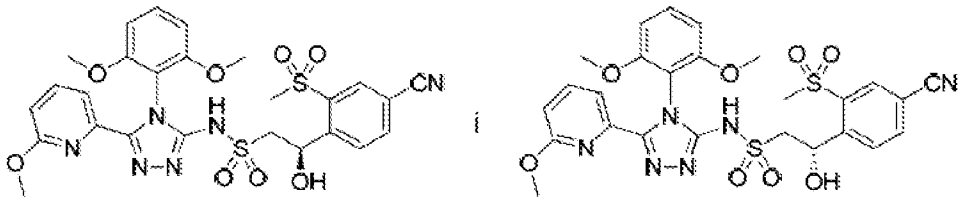
481.1

[0987] (S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил)етансульфонамід і (R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід, приклад 481.1. В 50 мл круглодонну колбу додавали 4.0 (464 мг, 0,92 ммоль) в ТГФ (5 мл). По краплях за допомогою шприця додавали розчин н-бутиллітію (2,5М в гексанах, 0,440 мл, 1,101 ммоль) в атмосфері N_2 при -78 °С при перемішуванні. Потім видаляли колбу з бані ацетон-сухий лід і перемішували розчин при КТ протягом 5 хвилин. Потім по краплях додавали 4-хлор-2-(метилсульфоніл)-бензальдегід (221 мг, 1,01 ммоль) в ТГФ (3 мл) в атмосфері N_2 при -78 °С при перемішуванні. Потім перемішували реакційну суміш при нагріванні від -78 до 23 °С всього протягом 2 годин, після чого гасили реакцію насиченим водним NH_4Cl. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, який очищували шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт 0-100% сумішей EtOAc в ДХМ) з одержанням титульної сполуки 481.1 (298 мг, 0,41 ммоль, вихід 44,8%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 724,1 $(M+H)^+$.



481.2

[0988] (S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)-етил)етансульфонамід і (R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід, приклад 481.2. В 50 мл круглодонну колбу в атмосфері N_2 додавали 481.1 (298 мг, 0,41 ммоль), ціанід цинку (48,3 мг, 0,41 ммоль) і біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0) (42,1 мг, 0,082 ммоль) в ДМА (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 15 годин. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, який очищували шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт 0-100% сумішей EtOAc в ДХМ) з одержанням 481.2 (280 мг, 0,39 ммоль, вихід 95%) у вигляді світло-жовтої напівтвердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 715,3 $(M+H)^+$.

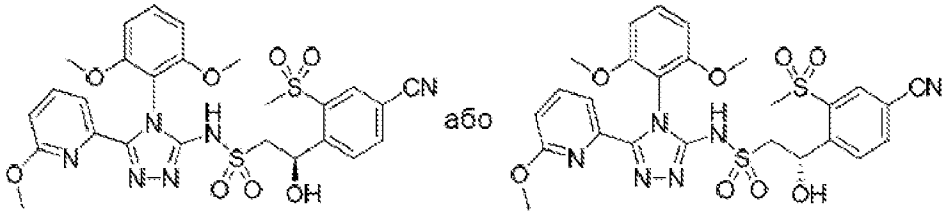


481.0

[0989] (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід і (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 481.0. Титульну сполуку одержували з 481.2 шляхом зняття захисту згідно з описом прикладу 264.0. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 615,2 $(M+H)^+$.

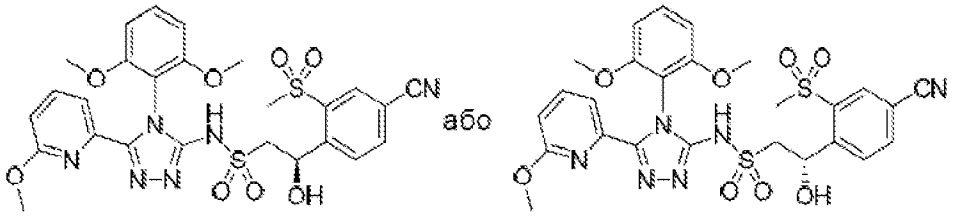
[0990] Приклад 482.0: Одержання (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



482.0

[0991] (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 482.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим з колонки OD при обробці 481.0 в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 200, 250x21 мм колонка OD, 26,25 г/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 49 г/хв CO_2, 35% співрозчинника, 75 г/хв. Температура = 23 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 296 нм. Вводили 1,2 мл розчину 32 мг зразка в 5 мл MeOH, c= 6,4 мг/мл, 7,68 мг на пробу. Час аналізу = 6 хв, цикл = 4 хв. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 615,2 $(M+H)^+$.

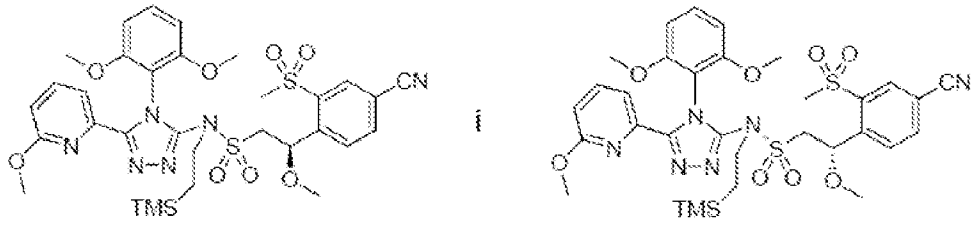
[0992] Приклад 483.0: Одержання (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



483.0

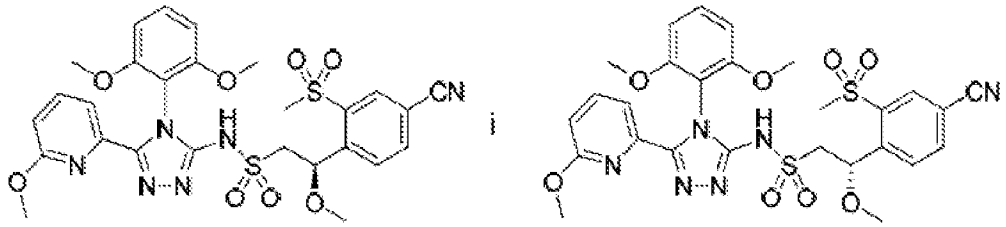
[0993] (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 483.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки OD при обробці 481.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 482.0.

[0994] Приклад 484.0: Одержання (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду і (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду.



484.1

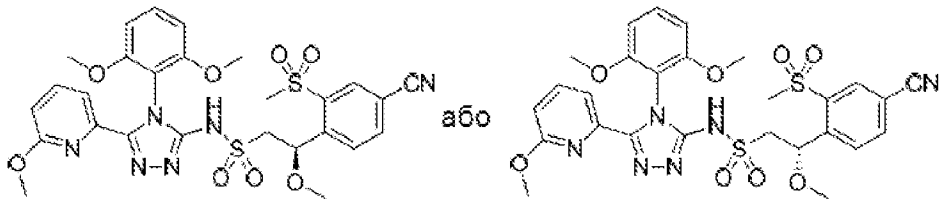
[0995] (S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-етансульфонамід і (R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)етансульфонамід, приклад 484.1. В 25 мл круглодонну колбу додавали сполуку згідно з прикладом 481.2 (140 мг, 0,20 ммоль) в ДМФ (2,5 мл). Додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральній олії, 11,8 мг, 0,29 ммоль) при перемішуванні при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин, після чого додавали йодметан (0,018 мл, 0,29 ммоль) при перемішуванні. Реакційну суміш залишали нагріватися до 23 °C на 2,5 години. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Потім розводили реакційну суміш водою і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням 484.1 (122 мг, вихід 85%) у вигляді світло-жовтої густої маслянистої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. РХМС-IEP (позит.), m/z: 729,2 $(M+H)^+$.



484.0

[0996] (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід і (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 484.0. Титульну сполуку одержували з 484.1 шляхом зняття захисту згідно з описом прикладу 264.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 629,2 $(M+H)^+$.

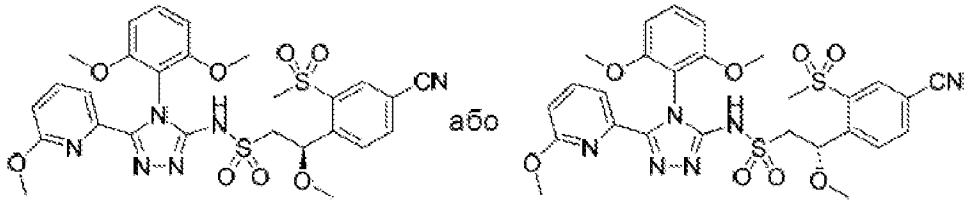
[0997] Приклад 485.0: Одержання (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду або (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду.



485.0

[0998] (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід або (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 485.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим з колонки IA при обробці 484.0 в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 200, 250x21 мм колонка IA, 40 г/хв MeOH (20 мМ NH_3)+ 40 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 22 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 297 нм. Вводили 1 мл розчину 35 мг зразка в 8 мл (1:1) MeOH:ДХМ, c= 4,4 мг/мл, 4,4 мг на пробу. Цикл = 4 хв, час аналізу = 6 хв. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 629,2 $(M+H)^+$.

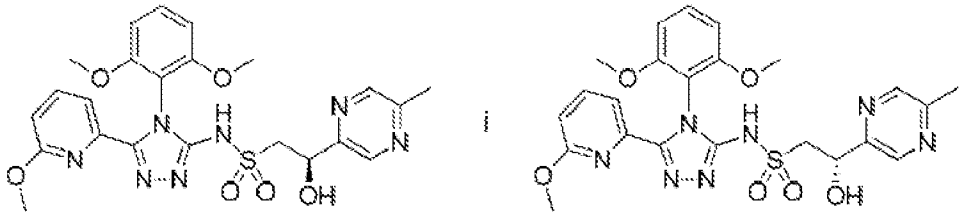
[0999] Приклад 486.0: Одержання (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду або (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду.



486.0

[01000] (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід або (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 486.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки IA при обробці 484.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 485.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 629,2 $(M+H)^+$.

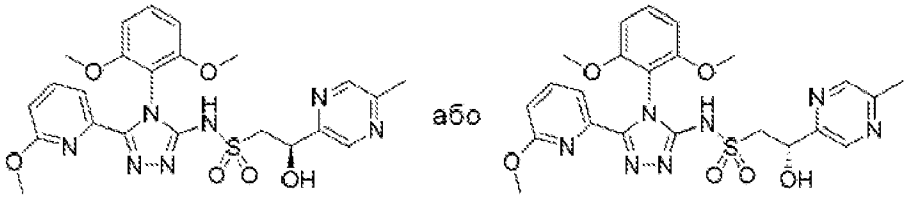
[01001] Приклад 487.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)-етансульфонаміду і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонаміду.



487.0

[01002] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід, приклад 487.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі C, із застосуванням 4.0 і 5-метил-2-піразинкарбальдегіду (комерційно доступний в ChemBridge Corporation, San Diego, CA).

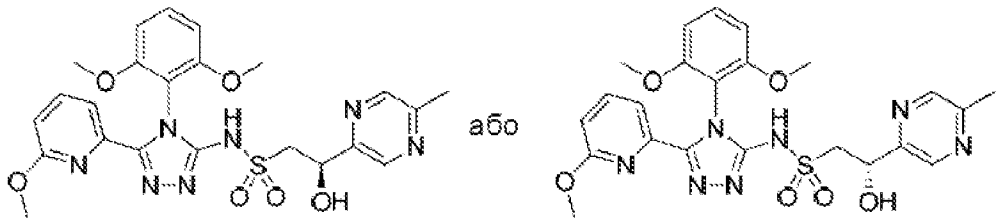
[01003] Приклад 488.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)-етансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонаміду.



488.0

[01004] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід, приклад 488.0. Енантіомери 487.0 розділяли шляхом хіральної НФХ. Сполука згідно з прикладом 488.0 являє собою ізомер, елююємий першим з колонки CC4 в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 200, 250x30 мм колонка CC4, 58 г/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 42 г/хв CO_2, 58% співрозчинника, 100 г/хв. Температура = 22 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 276 нм. Вводили 3 мл розчину 47 мг зразка в 8 мл (5:3) MeOH:ДХМ, c= 5,9 мг/мл, 17,7 мг на пробу. Час аналізу = 14 хв; фракції збирали вручну. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

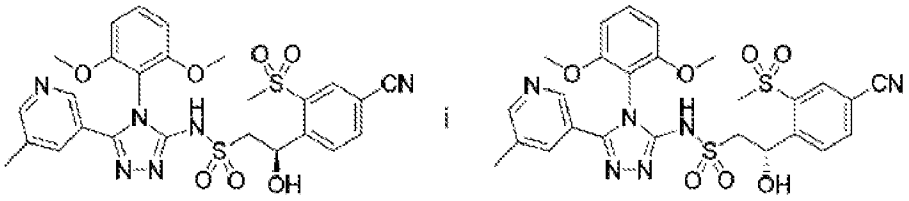
[01005] Приклад 489.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)-етансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонаміду.



489.0

[01006] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід, приклад 489.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки CC4 в умовах НФХ, що описані в прикладі 488.0. ^{1}H 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). PXMC-IEP (позит.), m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

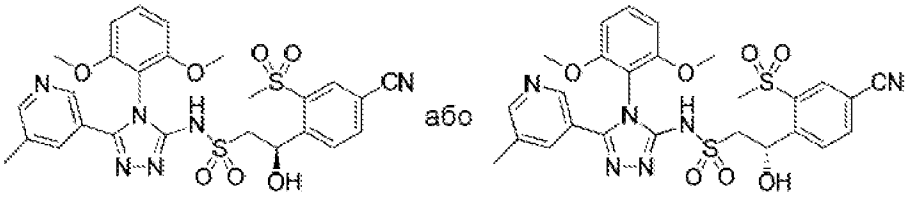
[01007] Приклад 490.0: Одержання (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



490.0

[01008] (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід і (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 490.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі 481.0, із застосуванням 6.0.

[01009] Приклад 491.0: Одержання (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.

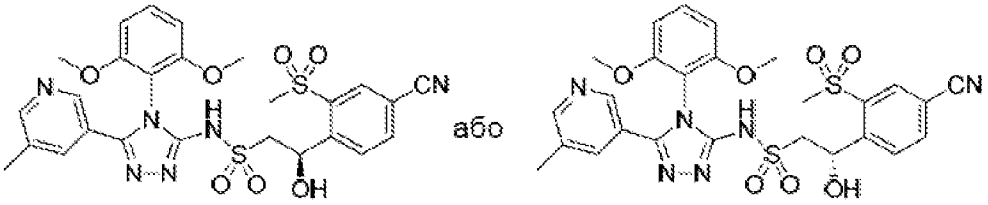


491.0

[01010] (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 491.0. Енантіомери, отримані в прикладі 490.0,

розділяли шляхом хіральної НФХ. Сполука згідно з прикладом 491.0 являє собою ізомер, елююємий другим з колонки IC в наступних умовах НФХ. Проводили на системі НФХ Thar 350, 150x50 мм колонка IC, 110 мл/хв MeOH (чистий) + 90 г/хв CO_2, 55% співрозчинника, 200 г/хв. Температура = 19 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 276 нм. Вводили 4,8 мл розчину 200 мг зразка в 16 мл (3:1) MeOH:ДХМ; c = 12,5 мг/мл, тобто 60 мг на пробу. Цикл = 14,5 хв, час аналізу = 16 хв. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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=14,3, 7,5 Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). РХМС-IEP (позит.), m/z: 599,2 $(M+H)^+$.

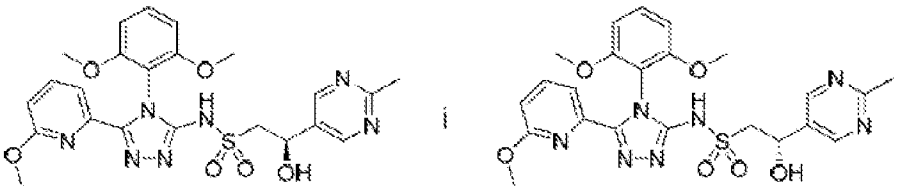
[01011] Приклад 492.0: Одержання (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



492.0

[01012] (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 492.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим з колонки IC в умовах НФХ, що описані в прикладі 491.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 599,2 $(M+H)^+$.

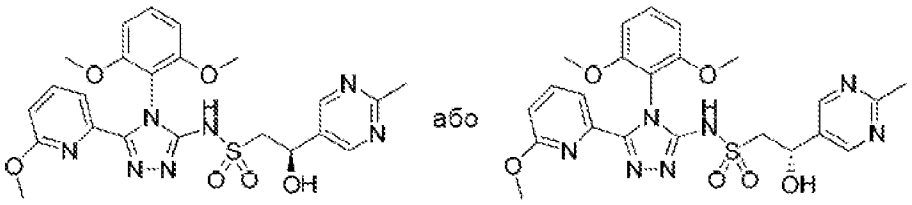
[01013] Приклад 493.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)-етансульфонаміду і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонаміду.



493.0

[01014] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід і (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід, приклад 493.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі C, із застосуванням 4.0 і 2-метилпіримідин-5-карбальдегіду (комерційно доступний в AstaTech, Inc., Bristol, PA).

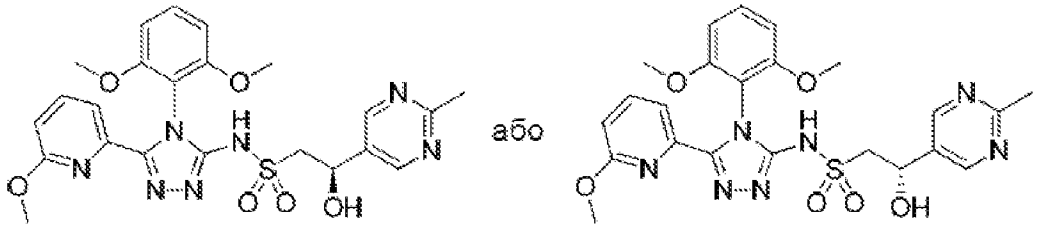
[01015] Приклад 494.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)-етансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонаміду.



494.0

[01016] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід, приклад 494.0. Енантіомери, отримані в прикладі 493.0, розділяли шляхом хіральної НФХ згідно з наведеним описом. Сполука згідно з прикладом 494.0 являє собою ізомер, елююємий першим з колонки AD-H в наступних умовах НФХ. Проводили на системі НФХ Thar 200, 250x30 мм колонка AD-H, 45 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 45 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 90 г/хв. Температура = 20 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 296 нм. Вводили 3,0 мл розчину 251 мг зразка в 15 мл 2:1 MeOH:ДХМ, с= 16,7 мг/мл, 50,1 мг на пробу. Фракції збирали вручну. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

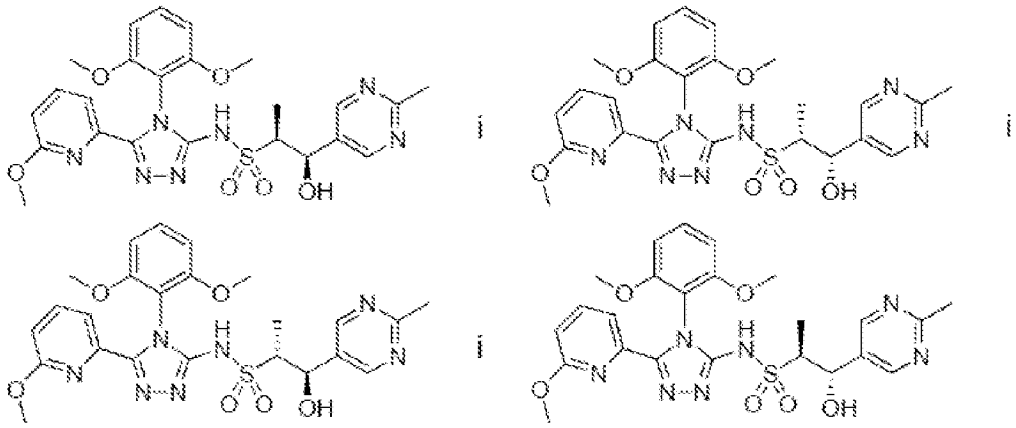
[01017] Приклад 495.0: Одержання (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)-етансульфонаміду або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонаміду.



495.0

[01018] (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід або (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід, приклад 495.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки AD-H в умовах НФХ, що описані в прикладі 494.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

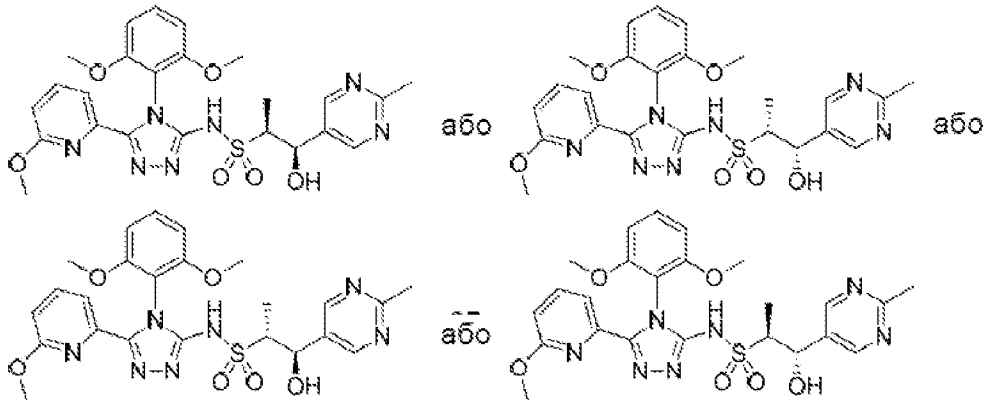
[01019] Приклад 496.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



496.0

[01020] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 496.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі C, із застосуванням 5.0 і 2-метилпіримідин-5-карбальдегіду (комерційно доступний в AstaTech, Inc., Bristol, PA). PXMC-IEP (позит.), m/z: 542,2 $(M+H)^+$.

[01021] Приклад 497.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

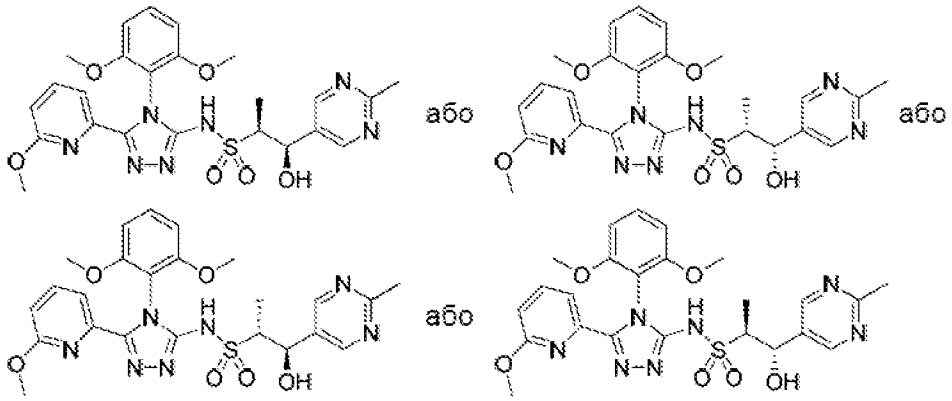


497.0

[01022] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 497.0. Енантіомери сполуки згідно з прикладом 496.0 розділяли шляхом хіральної НФХ, як описано нижче. Титульна сполука являє

собою ізомер, елююємий першим при введенні 496.0 в колонку AD-H в наступних умовах НФХ. Проводили на системі НФХ 200, 400x30 мм колонка AD-H, 36 мл/хв EtOH (20 мМ NH_3) + 74 г/хв CO_2, 33% співрозчинника, 110 г/хв. Температура = 20 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 297 нм. Вводили 0,5 мл розчину 395 мг зразка в 14 мл 2:1 MeOH:ДХМ, c= 28,2 мг/мл, 14,1 мг на пробу. Цикл 12 хв, час аналізу 18 хв. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 542,2 $(M+H)^+$.

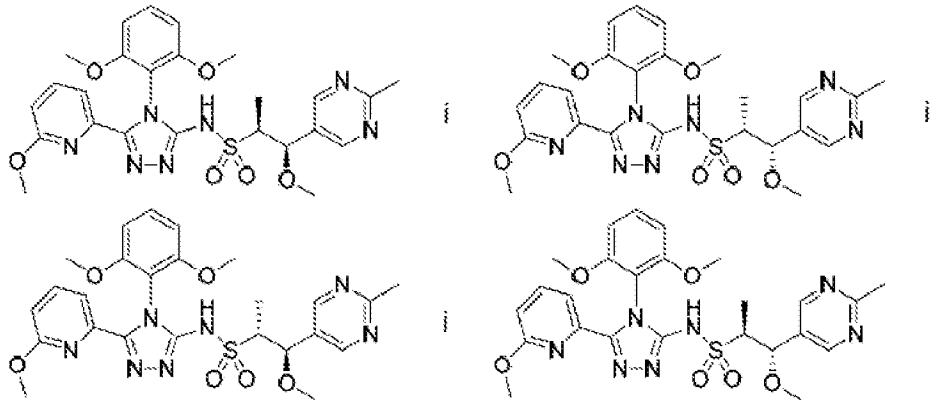
[01023] Приклад 498.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



498.0

[01024] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 498.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий четвертим при введенні 496.0 в колонку AD-H в умовах НФХ, що описані в прикладі 497.0. ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 542,2 (M+H)+.

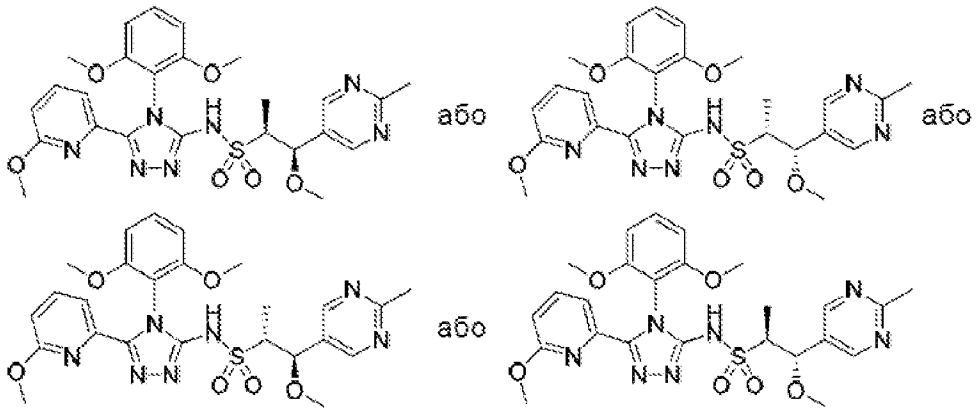
[01025] Приклад 499.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



499.0

[01026] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 499.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі C, із застосуванням 4.0 і 2-метилпіримідин-5-карбальдегіду (комерційно доступний в AstaTech, Inc., Bristol, PA). PXMC-IEP (позит.), m/z: 556,0 $(M+H)^+$.

[01027] Приклад 500.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

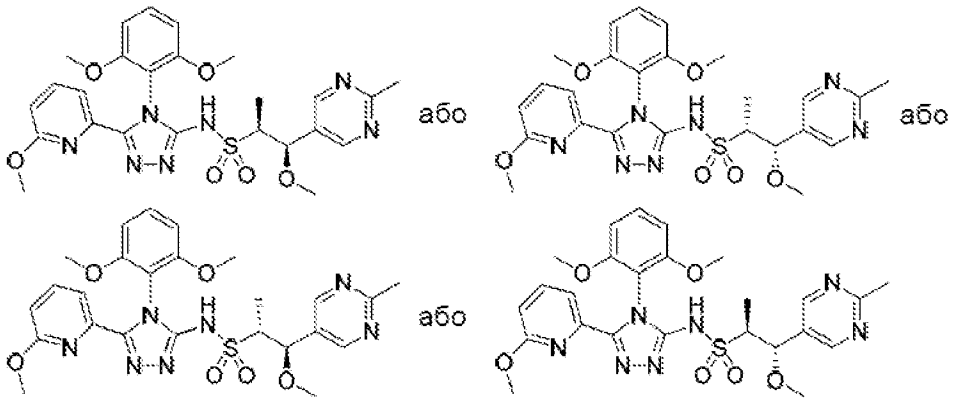


500.0

[01028] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 500.0. Енантіомери сполуки згідно з прикладом 499.0 розділяли шляхом хіральної НФХ згідно з наведеним описом. Титульна

сполука являє собою третій пік, що виходить з колонки IC (ізомер, елююємий третім при введенні 499.0 в колонку IC) в умовах НФХ, таких як описано нижче. Проводили на системі НФХ Thar 350, 30x150 + 30x250 мм колонки IC, розташовані послідовно, 50 мл/хв EtOH (20 мМ NH_3) + 50 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 50 г/хв. Температура = 24 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 297 нм. Вводили 2,0 мл розчину 435 мг зразка в 20 мл 1:1 MeOH:ДХМ; c= 21,8 мг/мл, 43,6 мг на пробу. Цикл 13,5 хв, час аналізу 18 хв. Одержували третій пік 500.0 і четвертий пік 501.0 в чистому вигляді, при цьому перший і другий пік частково перекривалися. Суміш ізомерів, що відповідають першому і другому піку, розділяли на колонці OD-H на 2 стадії очищення, такої як описано нижче. Проводили на системі НФХ Thar 350, 21x150 + 21x250 мм OD-H колонки, розташовані послідовно, 15,40 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 54,00 г/хв CO_2, 22% співрозчинника, 70 г/хв. Температура = 24 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 297 нм. Вводили 4,8 мл розчину 117 мг зразка в 10 мл 1:1 MeOH:ДХМ; c= 1,17 мг/мл, 5,617 мг на пробу. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 555,9 $(M+H)^+$.

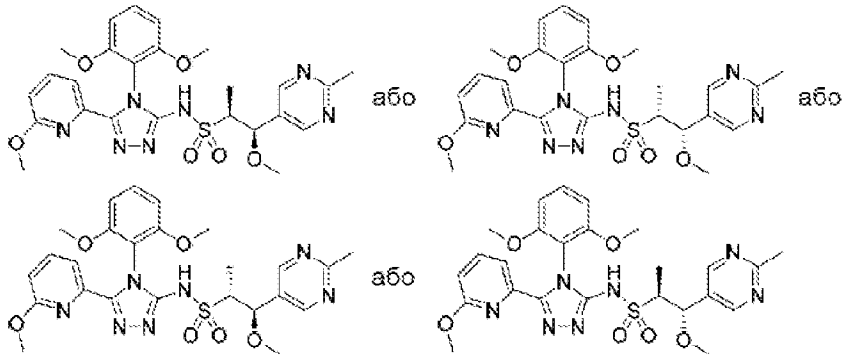
[01029] Приклад 501.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



501.0

[01030] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, 501.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий четвертим при введенні 499.0 в колонку IC в умовах НФХ, що описані в прикладі 500.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 555,9 $(M+H)^+$.

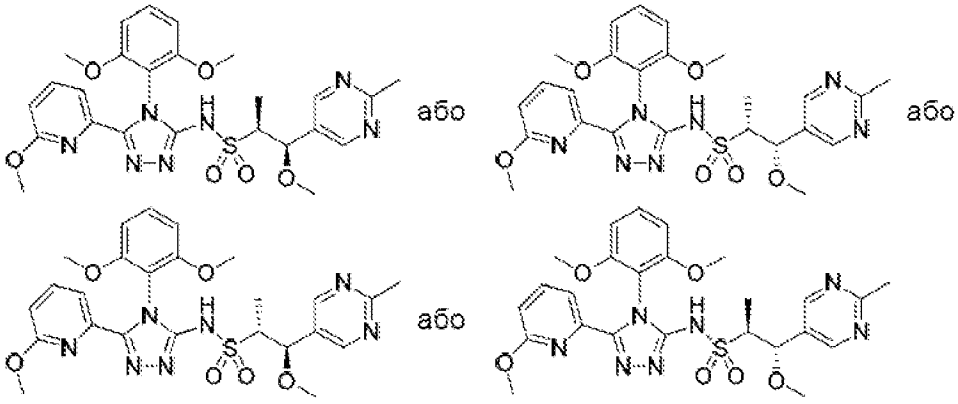
[01031] Приклад 502.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



502.0

[01032] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 502.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим з колонки OD. Його одержували на другій стадії очищення 499.0 на колонці OD в умовах НФХ, таких як описано в прикладі 500.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 556,0 $(M+H)^+$.

[01033] Приклад 503.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

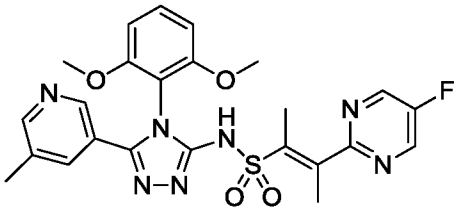


503.0

[01034] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-

(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 503.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим з колонки OD. Його одержували на другій стадії очищення 499.0 на колонці OD в умовах НФХ, таких як описано в прикладі 500.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 556,0 $(M+H)^+$.

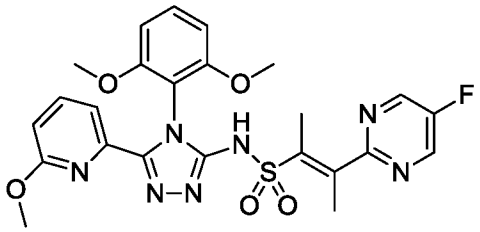
[01035] Приклад 504.0: Одержання (2E)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутен-2-сульфонаміду.



504.0

[01036] (2E)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутен-2-сульфонамід, приклад 504.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі B, із застосуванням 2.0 і 10.05. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 525,8 $(M+H)^+$.

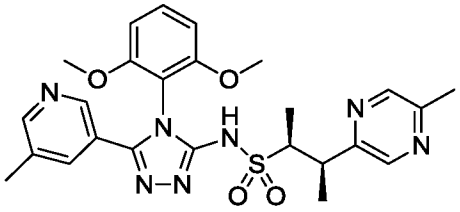
[01037] Приклад 505.0: Одержання (2E)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутен-2-сульфонаміду.



505.0

[01038] (2E)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутен-2-сульфонамід, приклад 505.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі B, із застосуванням 2.2 і 10.05. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 541,8 $(M+H)^+$.

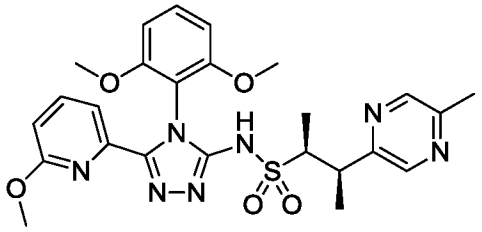
[01039] Приклад 506.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонаміду.



506.0

[01040] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 506.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі B, із застосуванням 2.0 і 10.3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 523,9 $(M+H)^+$.

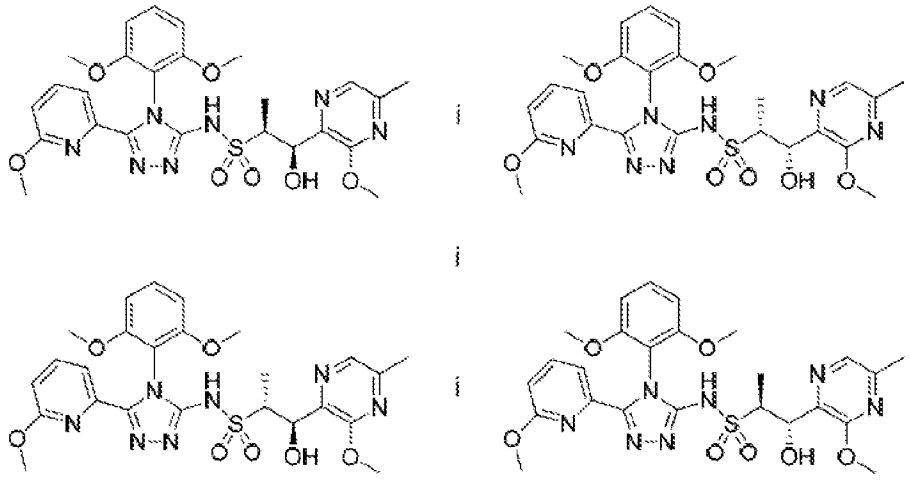
[01041] Приклад 507.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонаміду.



507.0

[01042] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 507.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі B, із застосуванням 2.2 і 10.3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

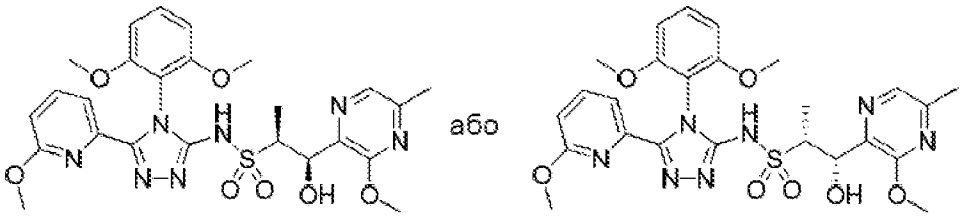
[01043] Приклад 508.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



508.0

[01044] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 508.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі C, із застосуванням 5.0 і 3-метокси-5-метилпіразинкарбоксальдегіду (комерційно доступний в ACES Pharma, Inc., Princeton, NJ). Розділяли основний і неосновний діастереомер, як описано в наступних прикладах.

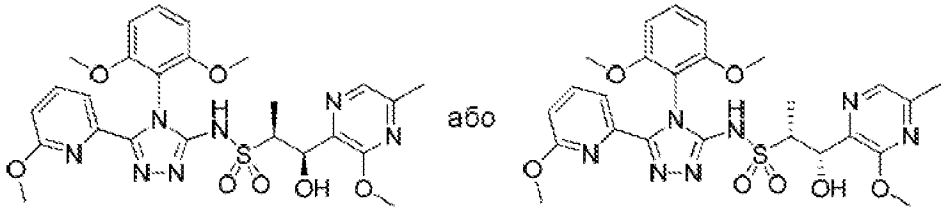
[01045] Приклад 509.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



509.0

[01046] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 509.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим з колонки IC при обробці суміші основних діастереомерів, одержаної в прикладі 508.0. Використовували наступні умови розділення на колонці IC. Проводили на системі НФХ Thar 80, 250x21 мм колонка IC, 41 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 34 г/хв CO_2, 55% співрозчинника, 75 г/хв. Температура = 35 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 299 нм. Вводили 1,5 мл розчину 110 мг зразка в 20 мл MeOH:ДХМ3:1; c= 5,5 мг/мл, 8,25 мг на пробу. Цикл = 3,75 хв, час аналізу 8 хв. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 572,3 $(M+H)^+$.

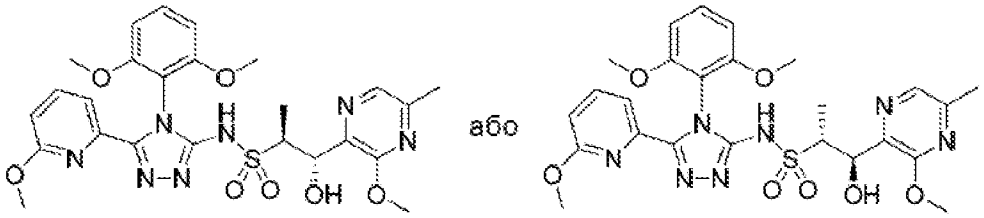
[01047] Приклад 510.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



510.0

[01048] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 510.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим з колонки IC в умовах, що описані в прикладі 509.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 572,3 $(M+H)^+$.

[01049] Приклад 511.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.

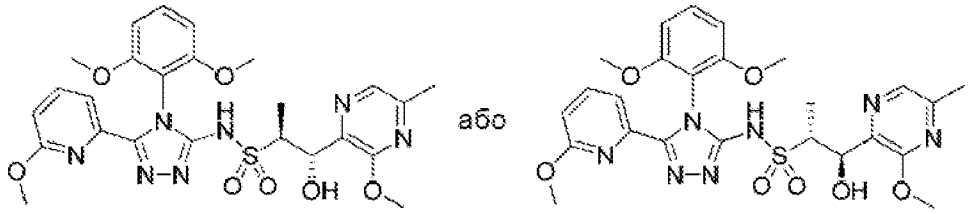


або

511.0

[01050] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 511.0. Розділяли суміш неосновних діастереомерів, одержану в прикладі 508.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим на колонці CC4 в наступних умовах. Проводили на системі НФХ Thar 200, 250x30 мм колонка CC4, 66 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 54 г/хв CO_2, 55% співрозчинника, 120 г/хв. Температура = 30 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 296 нм. Вводили 3,0 мл розчину 116 мг зразка в 20 мл MeOH; c= 5,8 мг/мл, 17,4 мг на пробу. Цикл = 9 хв, час аналізу = 15 хв. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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), 3,18 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,07 (d, J=6,9 Гц, 3H). РХМС-IEP (позит.), m/z: 572,1 $(M+H)^+$.

[01051] Приклад 512.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.

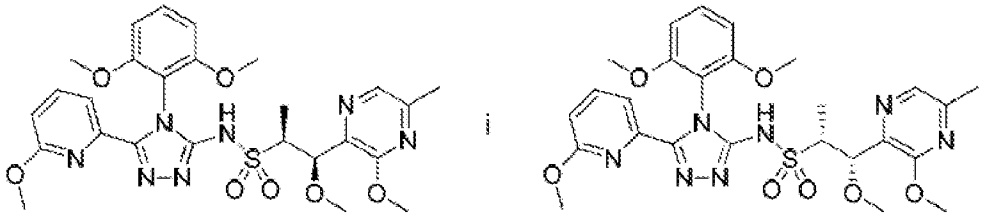


або

512.0

[01052] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 512.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим на колонці CC4 згідно з описом прикладу 511.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 572,2 $(M+H)^+$.

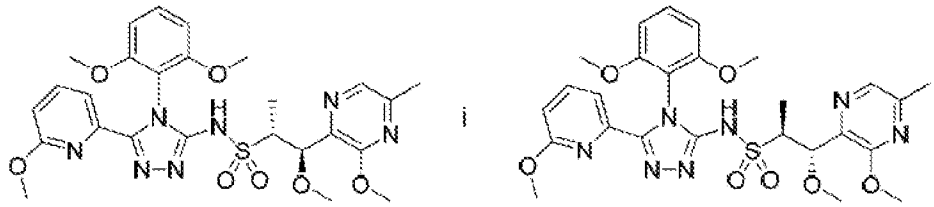
[01053] Приклад 513.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



513.0

[01054] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 513.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі C, із застосуванням 5.0 і 3-метокси-5-метилпіразинкарбоксальдегіду (комерційно доступний в ACES Pharma, Inc., Princeton, NJ). Простий ефір одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі 22.0. Продукт виділяли у вигляді суміші основних діастереомерів. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,09 (шир.s, 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 586,2 $(M+H)^+$.

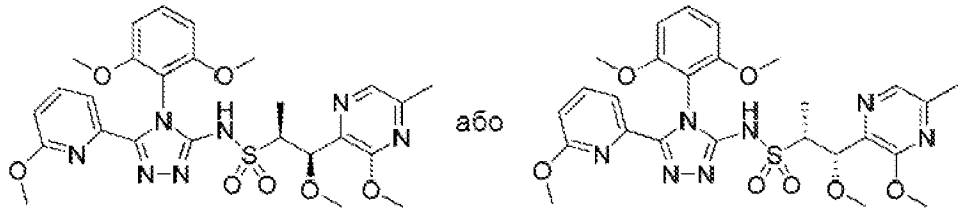
[01055] Приклад 514.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



514.0

[01056] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 514.0. Додаткове елюювання реакційної суміші, описаної в прикладі 513.0, призводило до одержання титульної сполуки у вигляді суміші неосновних діастереомерів. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 586,1 $(M+H)^+$.

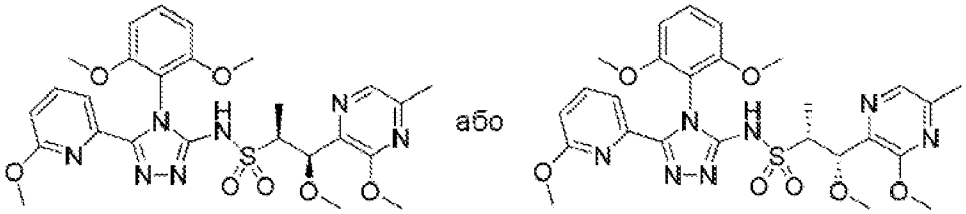
[01057] Приклад 515.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



515.0

[01058] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 515.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при обробці 513.0 в наступних умовах на колонці CC4. Проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка CC4, 36 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 44 г/хв CO_2, 45% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 38 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 296 нм. Вводили 1,0 мл розчину 110 мг зразка в 30 мл 1:1 MeOH:ДХМ; c= 3,7 мг/мл, 3,7 мг на пробу. Цикл 7 хв, час аналізу 13 хв. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 586,2 $(M+H)^+$.

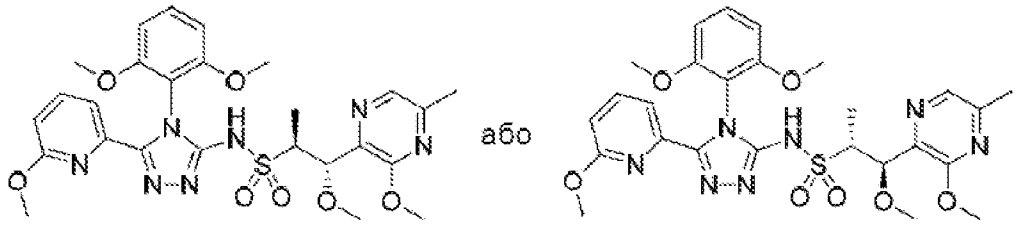
[01059] Приклад 516.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



516.0

[01060] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 516.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим на колонці CC4 згідно з описом прикладу 515.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 586,2 $(M+H)^+$.

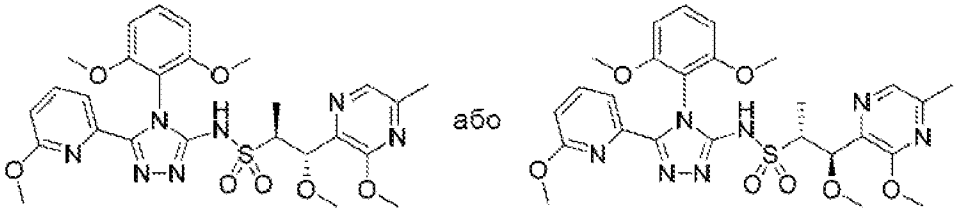
[01061] Приклад 517.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



517.0

[01062] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 517.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при обробці 514.0 в наступних умовах на колонці IC. Проводили на системі НФХ Thar 80, 250x21 мм колонка IC, 21 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 39 г/хв CO_2, 35% співрозчинника, 60 г/хв. Температура = 28 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 215 нм. Вводили 0,3 мл розчину 66 мг зразка в 15 мл 2:1 MeOH:ДХМ; c= 4,4 мг/мл, 1,3 мг на пробу. Цикл 9 хв, час аналізу 19 хв. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 586,2 $(M+H)^+$.

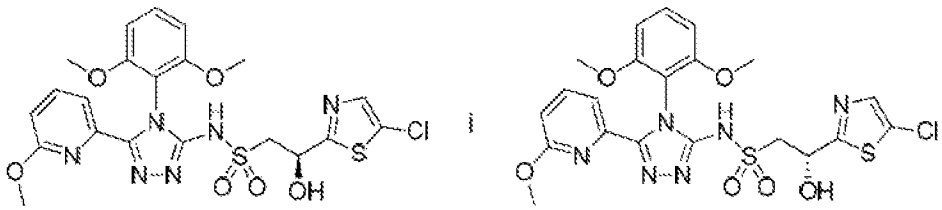
[01063] Приклад 518.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



518.0

[01064] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 518.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим на колонці IC згідно з описом прикладу 517.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 586,1 $(M+H)^+$.

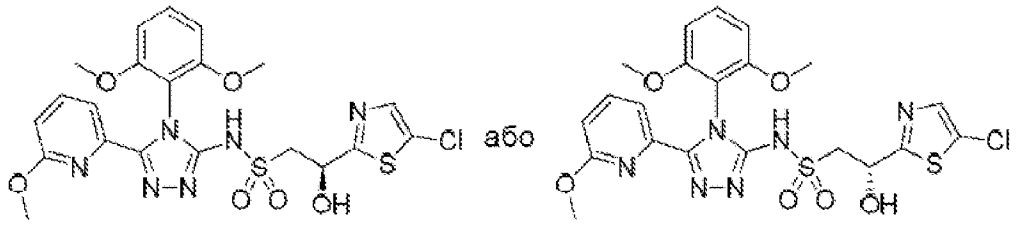
[01065] Приклад 519.0: Одержання (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду і (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



519.0

[01066] (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід і (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 519.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі C, із застосуванням 4.0 і 5-хлортіазол-2-карбоксальдегіду (комерційно доступний в Acros Organics). ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

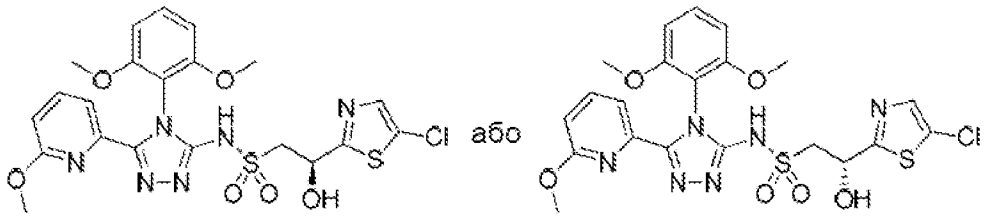
[01067] Приклад 520.0: Одержання (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



520.0

[01068] (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 520.0. Титульну сполуку, яку одержували з енантіомерної суміші, одержаної в прикладі 519.0, являє собою ізомер, елююємий першим з колонки IC в наступних умовах НФХ. Проводили на системі НФХ Thar 80, 250x21 мм колонка IC, 26,25 мл/хв EtOH (20 мМ NH_3) + 48,7 г/хв CO_2, 35% співрозчинника, 75 г/хв. Температура = 29 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 297 нм. Вводили 1,0 мл розчину 133 мг зразка в 15 мл MeOH; c= 8,9 мг/мл, 8,9 мг на пробу. Цикл 6 хв, час аналізу 9 хв. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

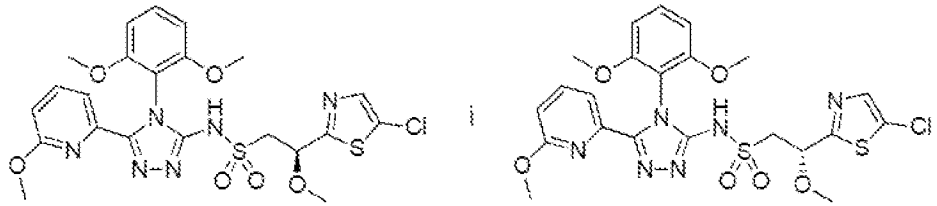
[01069] Приклад 521.0: Одержання (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду або (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонаміду.



521.0

[01070] (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід або (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, приклад 521.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки IC в умовах НФХ, що описані в прикладі 520.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

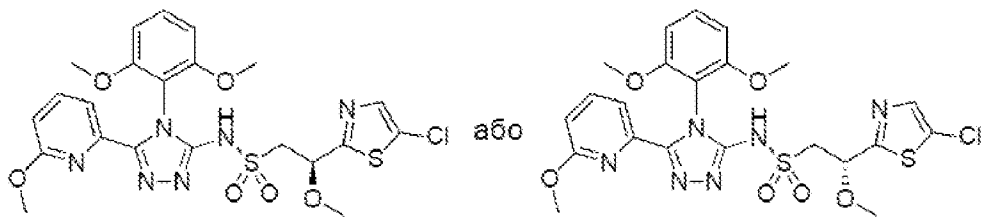
[01071] Приклад 522.0: Одержання (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду і (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду.



522.0

[01072] (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід і (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 522.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі C, із застосуванням 4.0 і 5-хлортіазол-2-карбоксальдегіду (комерційно доступний в Acros Organics). Простий ефір одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі 22.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 567,0 $(M+H)^+$. Енантіомери розділяли шляхом хіральної НФХ згідно з описом прикладу 523.0.

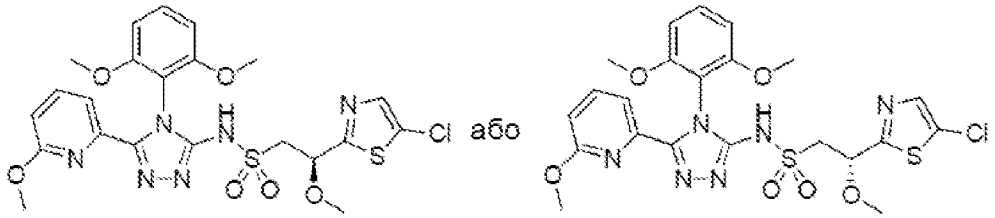
[01073] Приклад 523.0: Одержання (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду або (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду.



523.0

[01074] (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід або (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 523.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим при обробці 522.0 в наступних умовах розділення. Проводили на системі НФХ Thar 80, 150x20 мм колонка AD-H, 60 мл/хв 15% (2:1) MeOH:ACN (0,1% NH_4OH)/CO_2. Температура = 29 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 220 нм. Вводили 0,75 мл розчину зразка в концентрації 5 мг/мл (2:1) MeOH:ДХМ. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 567,0 $(M+H)^+$.

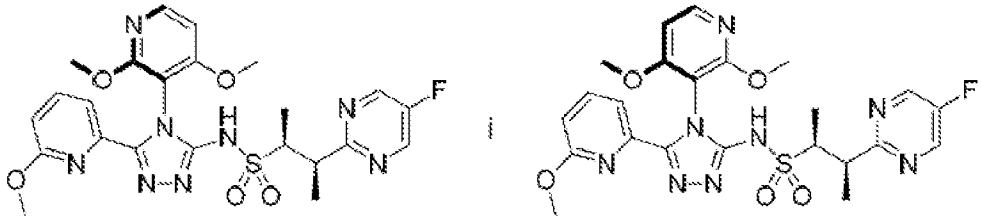
[01075] Приклад 524.0: Одержання (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду або (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонаміду.



524.0

[01076] (2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід або (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, приклад 524.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки AD-H в умовах НФХ, що описані в прикладі 523.0.

[01077] Приклад 525.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-((R)-2,4-диметоксипіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду і (2S,3R)-N-(4-((S)-2,4-диметоксипіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (суміш 1:1 атропізомерів).

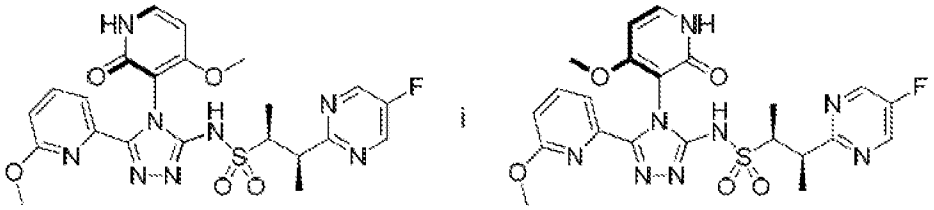


525.0

[01078] (2S,3R)-N-(4-((R)-2,4-диметоксипіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-N-(4-((S)-2,4-диметоксипіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (суміш 1:1 атропізомерів), приклад 525.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, із застосуванням 10.1, 2,4-диметоксипіридин-3-аміну (комерційно доступний в SynChem, перетворювали в ізотіоціанат шляхом хімічних реакцій, що описані в прикладі 1.3) і гідразиду 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.). РХМС-IEP (позит.), m/z: 545,1 $(M+H)^+$.

[01079] Приклад 526.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-((R)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-

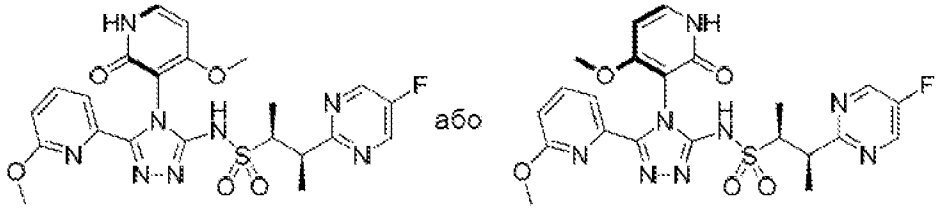
іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду і (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (суміш 1:1 атропізомерів).



526.0

[01080] (2S,3R)-N-(4-((R)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (суміш 1:1 атропізомерів), приклад 526.0. Титульну сполуку одержували в якості побічного продукту при одержанні 525.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

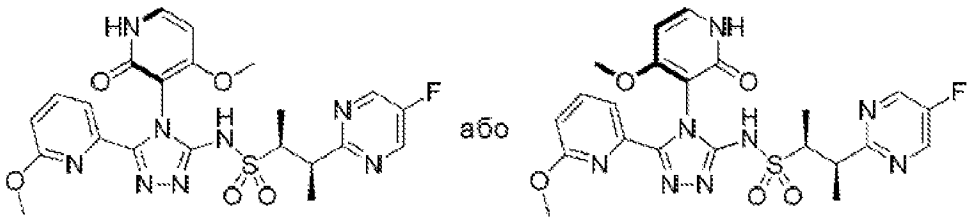
[01081] Приклад 527.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-((R)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду або (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (суміш атропізомерів).



527.0

[01082] (2S,3R)-N-(4-((R)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 527.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим з колонки CC4 при обробці 526.0 в наступних умовах НФХ. Проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка CC4, 48 мл/хв MeOH (чистий) + 32 г/хв CO_2, 60% співрозчинника, 80 г/хв. Температура = 29 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 297 нм. Вводили 1,8 мл розчину 22 мг зразка в 5 мл 4:1 MeOH:ДХМ; c= 4,4 мг/мл, 7,9 мг на пробу. Фракції збирали вручну. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 531,2 $(M+H)^+$.

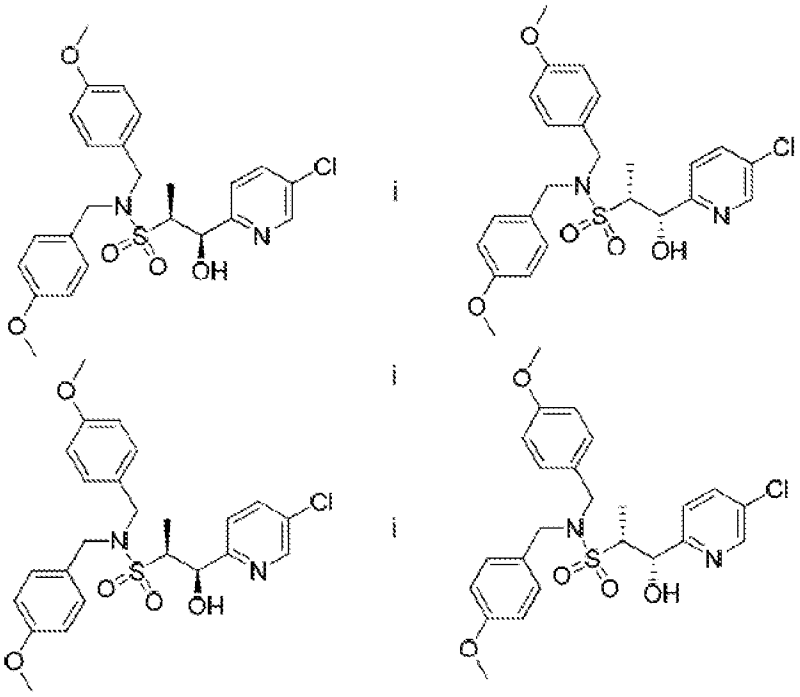
[01083] Приклад 528.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-((R)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду або (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (суміш атропізомерів).



528.0

[01084] (2S,3R)-N-(4-((R)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3R)-N-(4-((S)-4-метокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 528.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки CC4 при обробці 526.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 527.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 531,1 $(M+H)^+$.

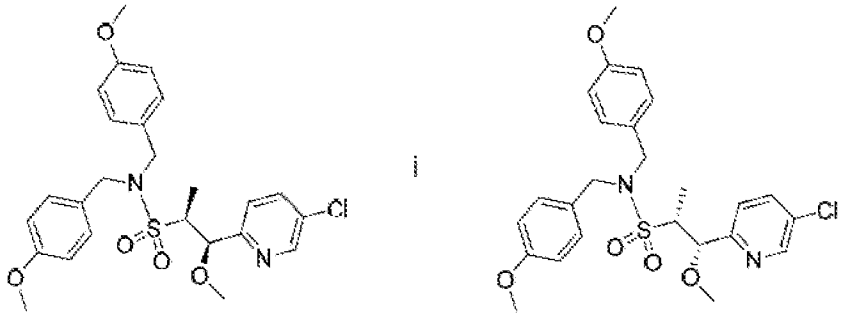
[01085] Приклад 529.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



529.1

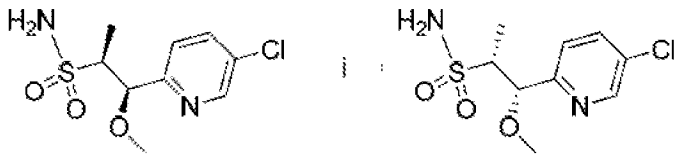
[01086] (1R,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 529.1. В 250 мл круглодонну колбу додавали N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонамід (3,46 г, 9,90 ммоль) в ТГФ (49,5 мл). По краплях за допомогою шприця додавали розчин н-бутиллітію (2,5М в гексанах, 4,36 мл, 10,89 ммоль) в струмі N_2 при -78 °С при перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при зазначеній температурі протягом 5

хвилин і потім по краплях за допомогою шприця додавали 5-хлор-2-піридинкарбальдегід (1,40 г, 9,90 ммоль) в ТГФ (16,50 мл) в струмі N_2 при -78 °С при перемішуванні. Потім перемішували реакційну суміш при -78 °С протягом 10 хвилин, після чого видаляли баню з сухим льдом. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 10 хвилин, після чого гасили реакцію насиченим водним NH_4Cl (10 мл). Потім розводили реакційну суміш водою і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (80 г) (Gold), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах (з 26% EtOH в EtOAc), з одержанням збагаченого продукту у вигляді помаранчевої маслянистої речовини. Збагачену речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (80 г), елюючи з градієнтом 20-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням (1R,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду в якості стереоізомера, елююємого першим з колонки із силікагелем (син-ізомери, 3,16 г, 6,44 ммоль, вихід 65,0%), у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 491,1 $(M+H)^+$. Елююєма другою з колонки із силікагелем сполука являє собою (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N- біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід, анти-ізомер 1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1- гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду (анти-ізомери, 1,54 г, 3,14 ммоль, вихід 32%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 491,1 $(M+H)^+$.



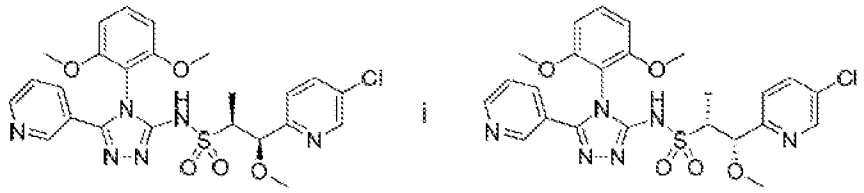
529.2

[01087] (1R,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 529.2. В 25 мл пробірку додавали син-ізомер (1R,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонаміду (3,16 г, 6,44 ммоль) в ТГФ (64,4 мл). В атмосфері N_2 додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1,0М в ТГФ, 9,65 мл, 9,65 ммоль) при -78 °С при перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 60 хвилин і потім додавали метил-трифторметансульфонат (2,19 мл, 19,31 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили насиченим розчином $NaHCO_3$ і водою і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (80 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням цільового продукта; син-ізомера (1R,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метокси-N,N-біс(4- метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метокси-N,N- біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду (3,2 г, 6,34 ммоль, вихід 98%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 505,1 $(M+H)^+$.



529.3

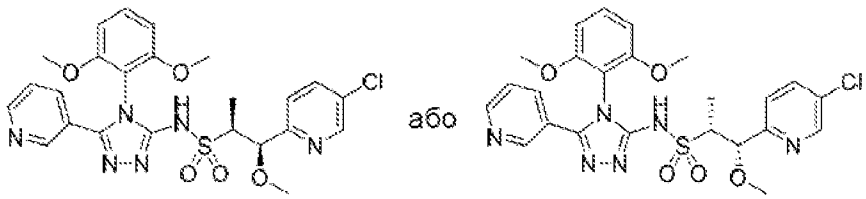
[01088] (1R,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 529.3. В 250 мл колбу додавали 529.2 (3,2 г, 6,34 ммоль) і анізол (безводний, 2,75 мл, 25,3 ммоль) в ТФО (42,2 мл). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 20 годин. Концентрували реакційну суміш у вакуумі з одержанням продукту у вигляді помаранчевої маслянистої речовини. Одержану речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (80 г), елюючи з градієнтом від 0% до 100% сумішами EtOAc в ДХМ, з одержанням збагаченого продукту у вигляді помаранчевої маслянистої речовини. Збагачену речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (80 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах (з 26% EtOH в EtOAc), з одержанням титульної сполуки (1,44 г, 5,44 ммоль, вихід 86%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 265,0 $(M+H)^+$.



529.0

[01089] (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 529.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, із застосуванням 1.0, 529.3 і гідразиду нікотинової кислоти (комерційно доступний в Acros organics). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

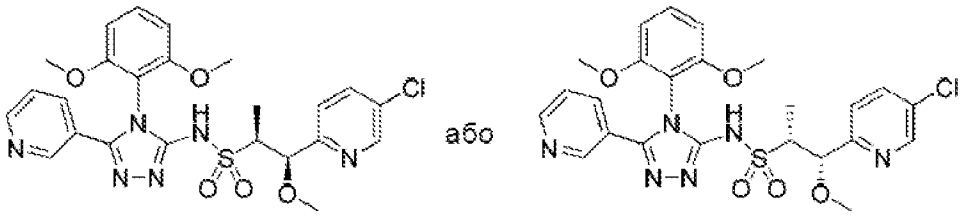
[01090] Приклад 530.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



530.0

[01091] (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 530.0. Сполука згідно з прикладом 530.0 являє собою ізомер, елююємий першим з колонки AS-H при обробці 529.0 в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка AS-H, 18,9 мл/хв IPA (+20 мМ NH_3) + 51,1 г/хв CO_2, 27% співрозчинника, 70,0 г/хв. Температура = 29 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 216 нм. Вводили 0,5 мл розчину 32,0 мг зразка в 5 мл MeOH/ДХМ (4:1); c= 6,4 мг/мл, 3,2 мг на пробу. Цикл 18,5 хв, час аналізу 20,0 хв. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 545,3 $(M+H)^+$.

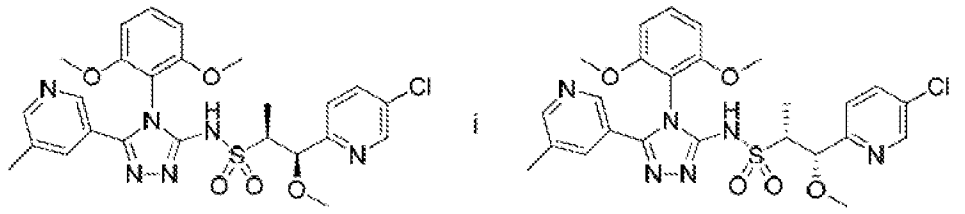
[01092] Приклад 531.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



531.0

[01093] (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 531.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки AS-H при обробці 529.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 530.0. РХМС-IEP (позит.), m/z: 545,3 $(M+H)^+$.

[01094] Приклад 532.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.

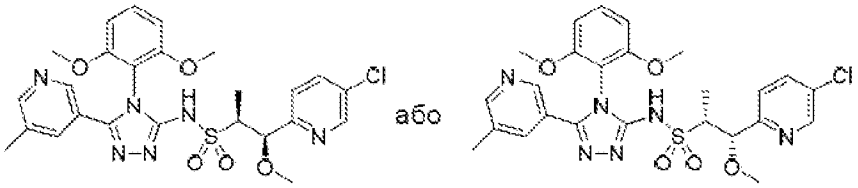


532.0

[01095] (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 532.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, із застосуванням 1.0, 529.3 і гідразиду 5-метилнікотинової кислоти (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co, Ltd., Beijing, China). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.), m/z: 559,0 $(M+H)^+$.

[01096] Приклад 533.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-

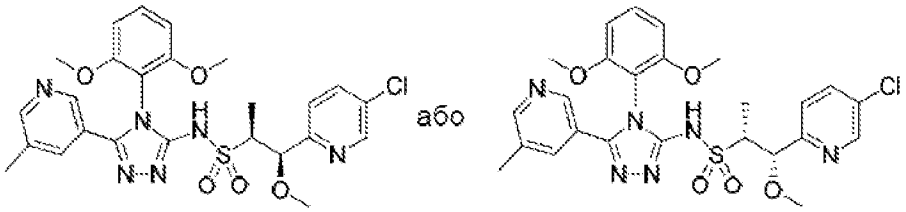
диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



533.0

[01097] (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5- хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 533.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий першим з колонки AS-H при обробці 532.0 в наступних умовах НФХ: проводили на системі НФХ Thar 200, 30x250 мм колонка AS-H, 30 мл/хв IPA (20 мМ NH_3) + 90 г/хв CO_2, 25% співрозчинника, 120 г/хв. Температура = 30 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 271 нм. Вводили 1,0 мл розчину 178 мг зразка в 20 мл 1:1 MeOH:ДХМ; c= 8,9 мг/мл, тобто 8,9 мг на пробу. Цикл 11,5 хв, час аналізу 15 хв (Тривалість циклу збільшували для запобігання збору ТФО, присутної в зразку). ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 559,0 $(M+H)^+$.

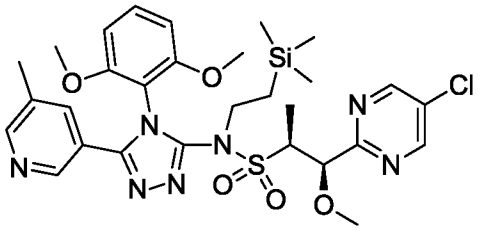
[01098] Приклад 534.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



534.0

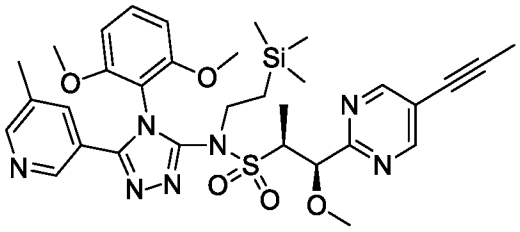
[01099] (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 534.0. Титульна сполука являє собою ізомер, елююємий другим з колонки AS-H при обробці 532.0 в умовах НФХ, що описані в прикладі 533.0. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 559,0 $(M+H)^+$.

[01100] Приклад 535.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(проп-1-ін-1-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



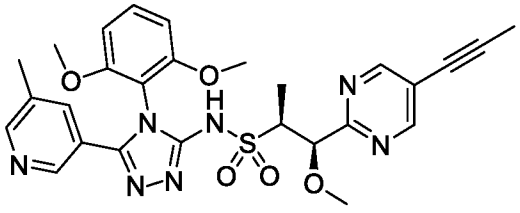
535.1

[01101] (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)-пропан-2-сульфонамід, приклад 535.1. До перемішуваного розчину (1R,2S)-1-(5- хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол- 3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду, приклад 428.1 (0,175 г, 0,31 ммоль), і 2-(триметилсиліл)етанолу (0,100 мл, 0,70 ммоль) в толуолі (4,0 мл) по краплях за допомогою шприця додавали ціанометилен-три-н-бутилфосфоран (0,160 мл, 0,66 ммоль). Після завершення додавання приєднували холодильник і гріли реакційну суміш при 90 °C в атмосфері N_2 протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ і концентрували розчинник. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (40 г оксиду кремнію, від 0 до 4% MeOH в ДХМ) з одержанням (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонаміду у вигляді коричневої піни (0,180 г). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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-ІЕР (позит.) m/z: 659,8 $(M+H)^+$.



535.2

[01102] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(проп-1-ін-1-іл)піримідин-2-іл)-N-(2-(триметилсиліл) етил)пропан-2-сульфонамід, приклад 535.2. В розчин (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)- N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-N-(2- (триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонаміду, приклад 535.1 (0,110 г, 0,17 ммоль), в 1,4-діоксані (5,0 мл) додавали трибутил(проп-1-ін-1-іл)станан (0,180 г, 0,55 ммоль) і біс(три- трет-бутилфосфін)паладій (24,0 мг, 0,046 ммоль). Реакційну суміш гріли при 100 °C в атмосфері N_2 протягом 20 годин. Концентрували розчинник у вакуумі. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (40 г оксиду кремнію, 0-4% MeOH в ДХМ) з одержанням (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)- 4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(проп-1-ін-1-іл)піримідин-2-іл)-N-(2-(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонаміду у вигляді жовтої пасти (0,090 г). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 664,0 $(M+H)^+$.

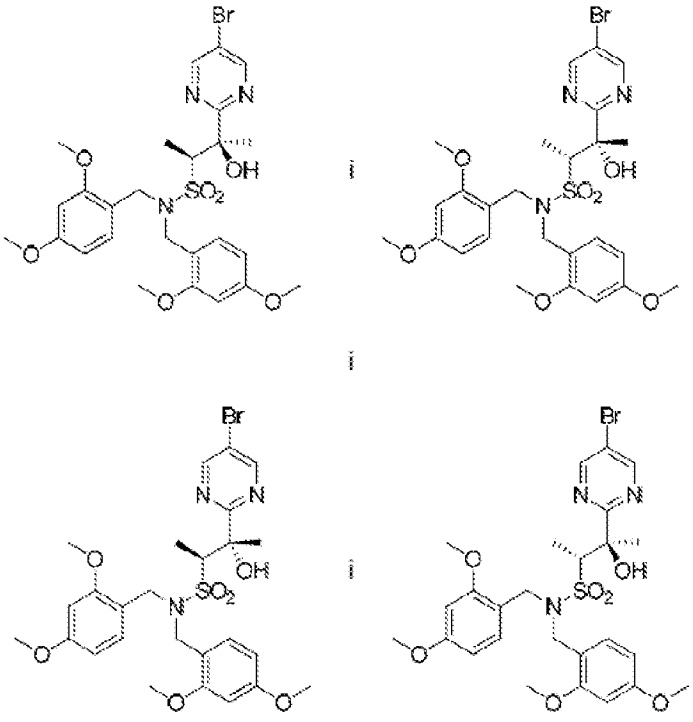


535.0

[01103] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(проп-1-ін-1-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 535.0. В 50 мл круглодонну колбу додавали (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)- 5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(проп-1-ін-1-іл)піримідин- 2-іл)-N-(2-

(триметилсиліл)етил)пропан-2-сульфонамід, приклад 535.2 (0,090 г, 0,14 ммоль), в ДМФ (3,0 мл), (триметилсиліл)дифторид трис(диметиламіно)сірки (0,118 г, 0,43 ммоль). Реакційну суміш гріли при 110 °С в атмосфері N_2 протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ і розділяли в EtOAc (60 мл) і воді (30 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (40 мл), 10% iPrOH в $CHCl_3$ (2x30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії (40 г оксиду кремнію, 5-40% ацетону в гексанах) з одержанням (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1- метокси-1-(5-(проп-1-ін-1-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду у вигляді жовтої твердої речовини (0,030 г). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 564,0 $(M+H)^+$.

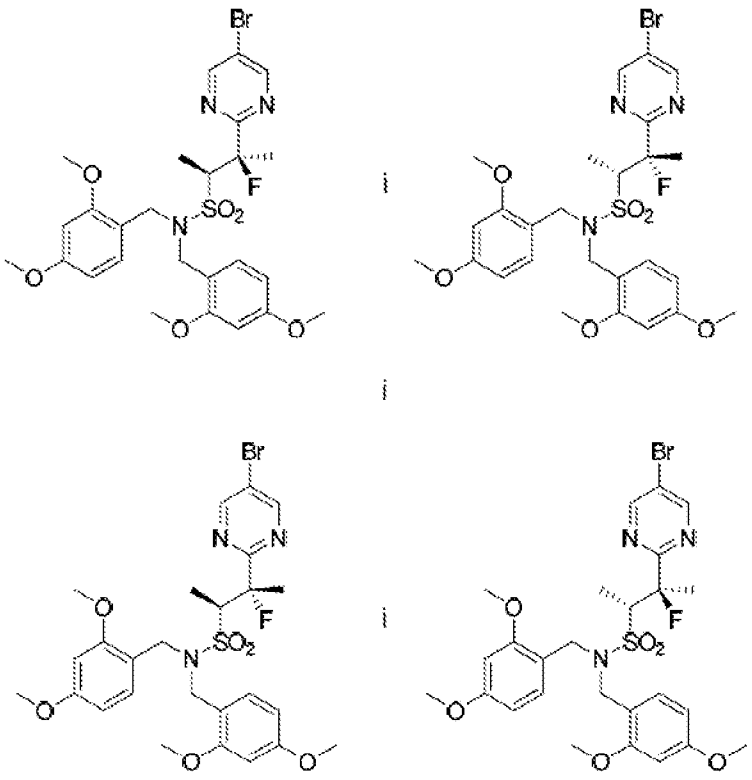
[01104] Приклад 536.0: Одержання (2S,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду і (2R,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду і (2R,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду і (2S,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду.



536.1

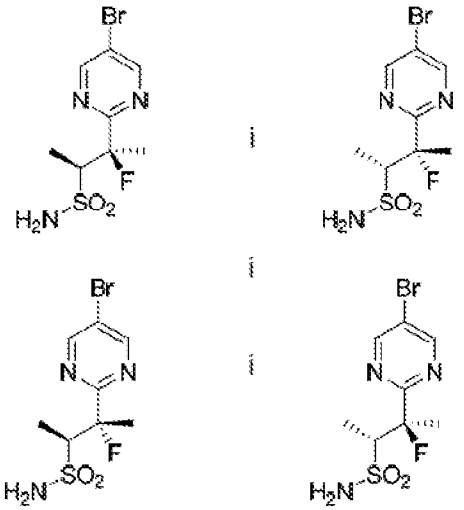
[01105] (2S,3R)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-3-гідроксибутан-2-сульфонамід і (2R,3R)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-3-гідроксибутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-3-гідроксибутан-2-сульфонамід і (2S,3S)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-3-гідроксибутан-2-сульфонамід, 536.1. При -78 °С, в розчин N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-етансульфонаміду (4,07 г, 9,95 ммоль, одержували аналогічно до способу, що описаний в прикладі 12.0) в ТГФ (99 мл) додавали н-бутиллітій (4,38 мл, 10,94 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78 °С. Потім додавали розчин 1-(5-бромпіримідин-2-іл)етанону (2, 9,95 ммоль) в ТГФ при -78 °С. Продовжували взаємодію при -78 °С і залишали суміш повільно нагріватися до КТ і перемішували протягом ночі. Потім гасили реакцію насиченим розчином хлориду амонію і екстрагували суміш EtOAc (3x100 мл). Після концентрування очищували реакційну суміш на оксиді кремнію, елюючи з градієнтом (0-100%) сумішами гексани/EtOAc. Потім об'єднували цільові фракції, що містять 536.1, і концентрували у вакуумі з одержанням титульної сполуки

(вихід 45%). РХМС m/z: 610,0 $(M+H)^+$.



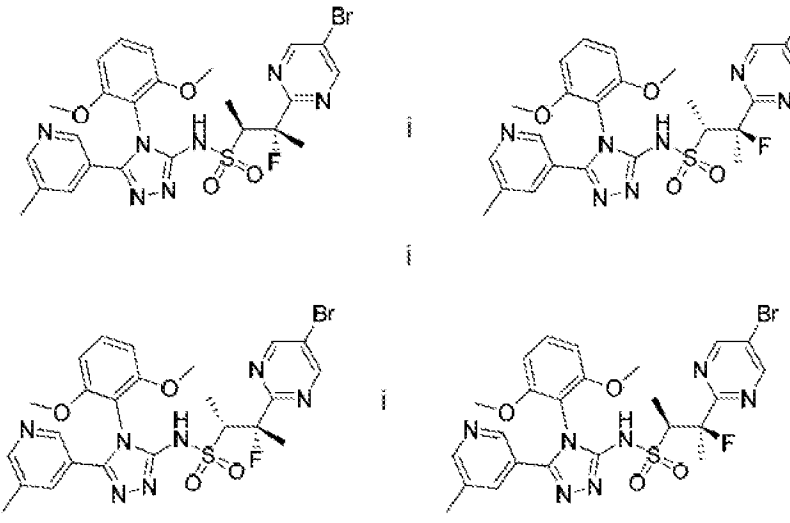
536.2

[01106] (2S,3R)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2R,3R)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2S,3S)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-3-фторбутан-2-сульфонамід, приклад 536.2. При 23 °C в розчин 536.1 (4,74 г, 7,76 ммоль) в ДХМ (38,8 мл) додавали DAST (2,052 мл, 15,53 ммоль). Одержану суміш перемішували при 23 °C протягом 1 години. Аналіз ТШХ вказував на завершення взаємодії. Додавали MeOH (1 мл) і концентрували суміш у вакуумі. Реакційну суміш очищували на силікагелі, елюючи з градієнтом (0-100%) сумішами гексани/EtOAc. Об'єднували цільові фракції, що містять 536.2, і концентрували у вакуумі (1,4 г, вихід 29%). РХМС m/z: 612,0 $(M+H)^+$.



536.2 536.3

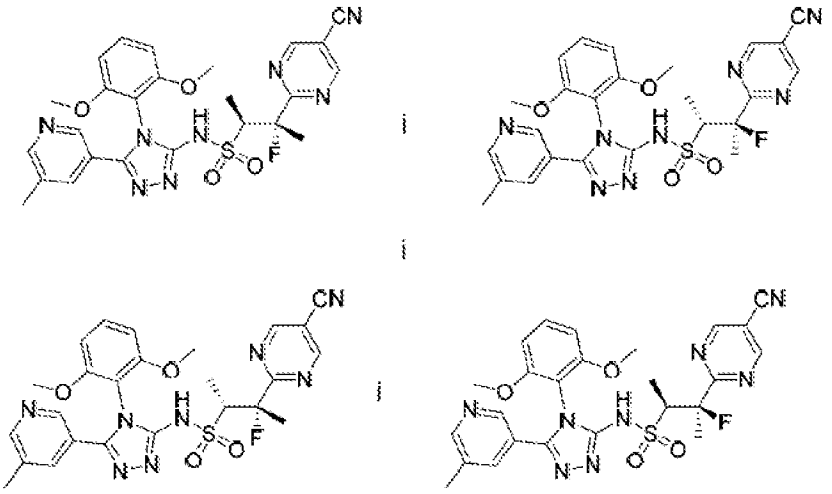
[01107] (2S,3R)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2R,3R)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2S,3S)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід, приклад 536.3. При 0 °С в колбу, що містить триетилсилан (2,61 мл, 16,33 ммоль) і 3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-3-фторбутан-2- сульфонамід (536.2, 1,0 г, 1,63 ммоль), додавали ТФО (1,26 мл, 16,33 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 3 годин при 0 °С. Потім одержану суміш розділяли в насиченому водному бікарбонаті натрію і ДХМ і концентрували органічні шари у вакуумі. Реакційну суміш очищували на силікагелі, елюючи зі східчастим градієнтом (0-20%) сумішами МеОН/ДХМ. Потім об'єднували цільові фракції, що містять 536.3, і концентрували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (95%). РХМС m/z: 311,9 $(M+H)^+$.



536.4

[01108] (2S,3R)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2R,3R)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2S,3S)-3-(5-бромпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід,

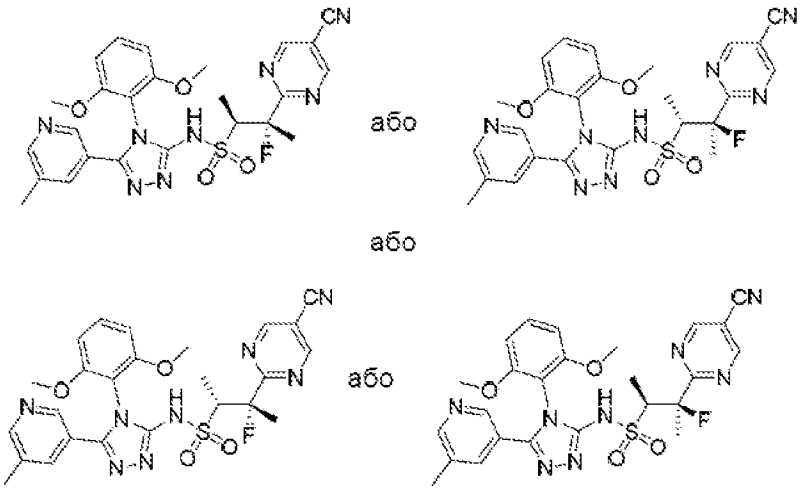
приклад 536.4. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, із застосуванням 1.0, 536.4 і гідразиду 5-метилнікотинової кислоти. Реакційний продукт очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 50x250 мм, 10 мкм, градієнт 10-70% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 30 хвилин, витрата 100 мл/хв). Об'єднували цільові фракції, що містять 536.4, і ліофілізували з одержанням чистого продукту. РХМС m/z: 606,0 $(M+H)^+$.



536.0

[01109] (2S,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2R,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід, приклад 536.0. В скляну посудину для мікрохвильового реактора поміщали 536.4 (200 мг, 0,330 ммоль), ціанід цинку (0,105 мл, 1,65 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладій (38,1 мг, 0,033 ммоль) в 2-Ме-ТГФ. Перемішували реакційну суміш і гріли в мікрохвильовому реакторі (CEM, Matthews, NC) при 120 °C протягом 30 хвилин. Очищували реакційну суміш шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції, що містять 536.0, і ліофілізували з одержанням чистого продукту. Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Виділяли лише 2 з чотирьох ізомерів.

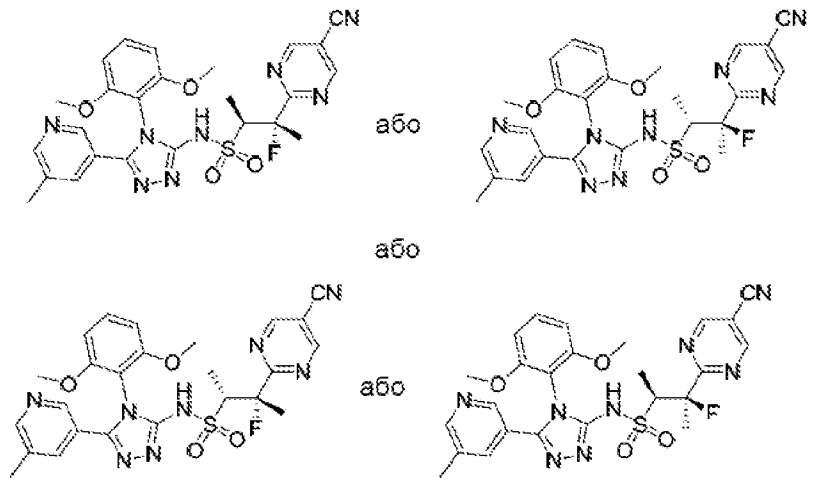
[01110] Приклад 537.0: Одержання (2S,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду або (2R,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду або (2R,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду або (2S,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду.



537.0

[01111] (2S,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід або (2R,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід або (2S,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід, приклад 537.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при хіральному розділенні сполуки згідно з прикладом 536.0 шляхом НФХ на колонці AD з використанням 35% IPA в ізократичному режимі. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

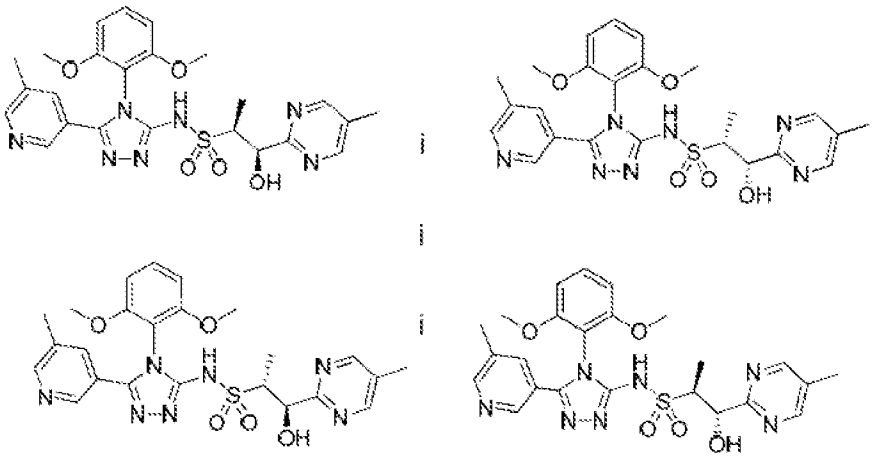
[01112] Приклад 538.0: Одержання (2S,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду або (2R,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду або (2R,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду або (2S,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонаміду.



538.0

[01113] (2S,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід або (2R,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід або (2S,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фторбутан-2-сульфонамід, приклад 538.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при хіральному розділенні сполуки згідно з прикладом 536.0 шляхом НФХ на колонці AD з використанням 35% IPA в ізократичному режимі. ^{1}H 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-IEP (позит.) m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

[01114] Приклад 539.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



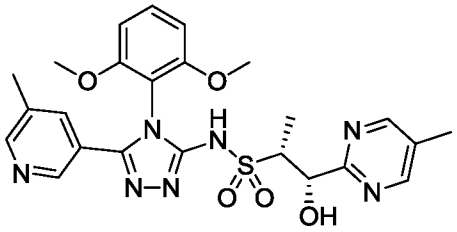
539.0

[01115] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 539.0. При 23 °C в атмосфері аргону в розчин N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діаміну (0,245 г, 1,721 ммоль), 1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду 11.0 (0,199 г, 0,86 ммоль) і 2.0 в діоксані (1,72 мл) додавали йодид міді (I) (0,082 г, 0,430 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Потім розділяли реакційну суміш в суміші EtOAc/вода, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 50x250 мм, 10 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 30 хвилин, витрата 100 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту. Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Виділяли лише 2 з чотирьох ізомерів.

[01116] Приклад 540.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

[01117] Хіральне розділення суміші енантіомерів (приклад 539.0) проводили шляхом препаративної НФХ в наступних умовах: проводили на Thar 200, 250x30 мм колонка AD-H, 43 г/хв EtOH (чистий) і 52 г/хв CO_2, 40% співрозчинника, 95 г/хв. Довжина хвилі 275 нм. Вводили

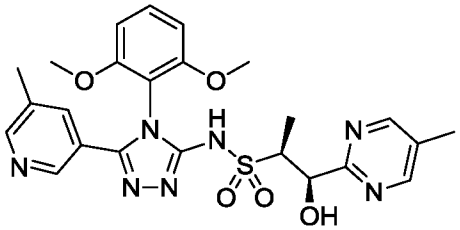
0,65 мл розчину 149 мг зразка в 13 мл (11:2 MeOH:ДХМ); c= 11,5 мг/мл, 7,5 мг/проба. Цикл 6,5 хв, час аналізу 12 хв, одержували сполуку згідно з прикладом 540.0.



540.0

[01118] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 540.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в описаних умовах. ^{1}H 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-IEP (позит.) m/z: 526,0 $(M+H)^+$. НФХ: проводили на Thar 200, 250x30 мм колонка AD-H, 43 г/хв EtOH (чистий) і 52 г/хв CO_2, 40% співрозчинника, 95 г/хв.

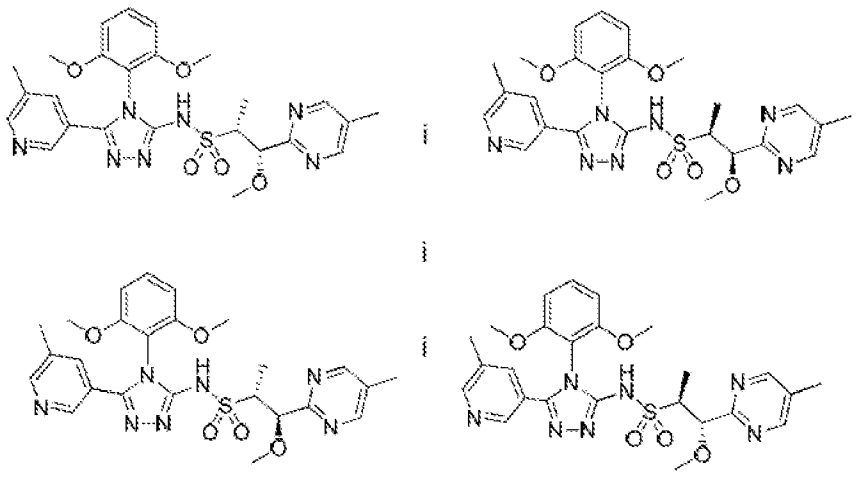
[01119] Приклад 541.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



541.0

[01120] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 541.1. Титульна сполука являє собою елююємий другим пік при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 540.0. ^{1}H 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-IEP (позит.) m/z: 526,2 $(M+H)^+$. НФХ: проводили на Thar 200, 250x30 мм колонка AD-H, 43 г/хв EtOH (чистий) і 52 г/хв CO_2, 40% співрозчинника, 95 г/хв.

[01121] Приклад 542.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

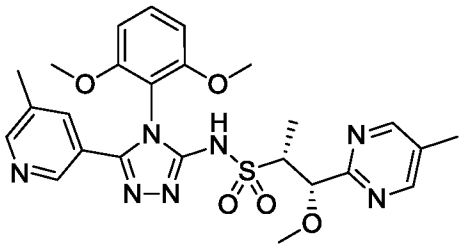


542.0

[01122] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 542.0. При 23 °C в атмосфері аргону в розчин N1,N2-диметилциклогексан-1,2- діаміну (0,531 г, 3,73 ммоль), рацемату 1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2- сульфонаміду (0,686 г, 2,80 ммоль) і 2.0 в діоксані (3,73 мл) додавали йодид міді (I) (0,178 г, 0,933 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Потім розділяли реакційну суміш в суміші EtOAc/вода, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 50x250 мм, 10 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 30 хвилин, витрата 100 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01123] Приклад 543.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

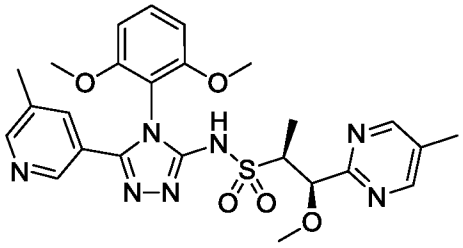
[01124] Проводили кінцеве хіральне розділення продукту, одержаного в прикладі 542.0, шляхом НФХ. Умови НФХ AS-H (2x25 см) 15% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, 220 нм, об. проби: 0,75 мл, 10 мг/мл MeOH, призводили до одержання 543.0 і 544.0. IA (2x15 см) 15% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, 220 нм, об. проби: 0,75 мл, 5 мг/мл MeOH, одержували 545.0 і 546.0.



543.0

[01125] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 543.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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-ІЕР (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. НФХ AS-H (2x25 см) 15% MeOH/CO_2.

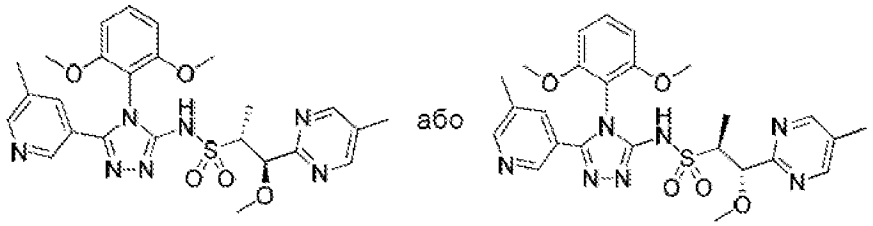
[01126] Приклад 544.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



544.0

[01127] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 544.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 543.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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-ІЕР (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. НФХ AS-H (2x25 см) 15% $MeOH/CO_2$.

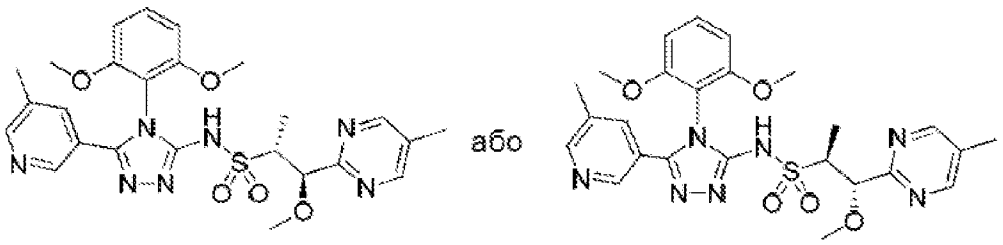
[01128] Приклад 545.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



545.0

[01129] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 545.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 543.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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-ІЕР (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. НФХ IA (2x15 см) 15% $MeOH/CO_2$.

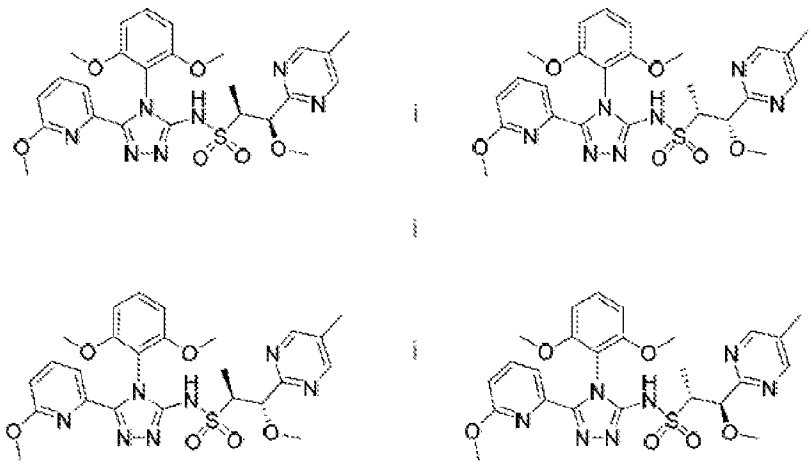
[01130] Приклад 546.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



546.0

[01131] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 546.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 543.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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-IEP (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. НФХ IA (2x15 см) 15% MeOH/CO_2.

[01132] Приклад 547.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

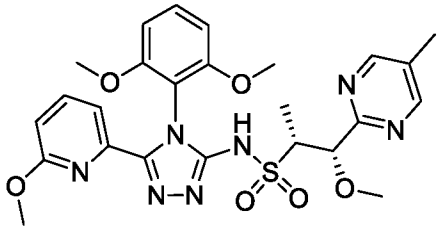


547.0

[01133] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 547.0. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, із застосуванням 1.0, (6-метоксипіколіноїл)гідразинкарбонової кислоти і ТФО (0,419 мл, 5,44 ммоль). Рацемічні кінцеві групи одержували за допомогою загального способу, що описаний в прикладі C.

[01134] Приклад 548.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

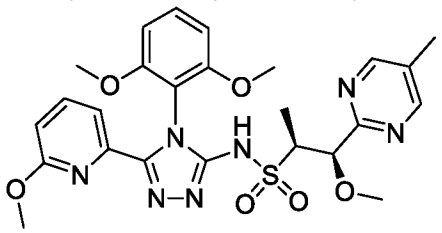
[01135] Проводили кінцеве хіральне очищення продукту згідно з прикладом 547.0 шляхом НФХ (виділяли лише 2 з 4 ізомерів). НФХ AS-H (2x25 см) 20% EtOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 65 мл/хв, 220 нм, об. проби: 2 мл, 3 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH.



548.0

[01136] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 548.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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-ІЕР (позит.) m/z: 556,0 $(M+H)^+$. НФХ AS-H (2x25 см) 20% $EtOH/CO_2$.

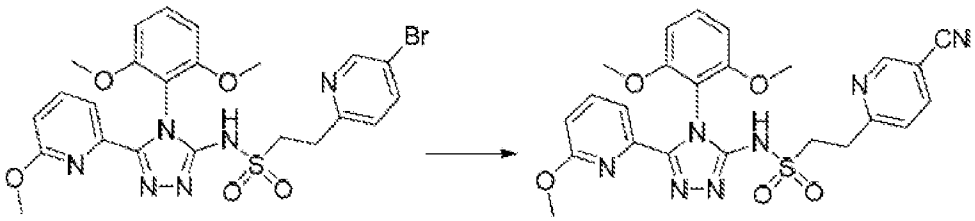
[01137] Приклад 549.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



549.0

[01138] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 549.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 548.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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-ІЕР (позит.) m/z: 556,0 $(M+H)^+$. НФХ AS-H (2x25 см) 20% $EtOH/CO_2$.

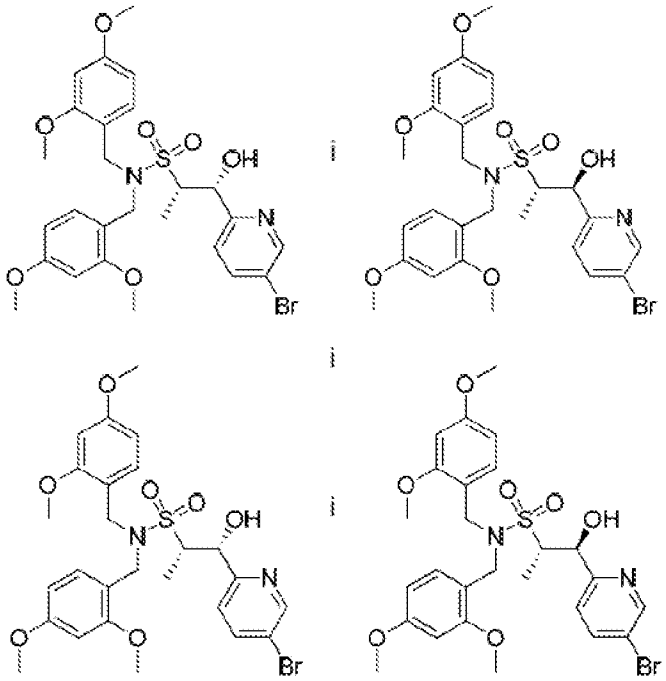
[01139] Приклад 550.0: Одержання 2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонаміду.



550.0

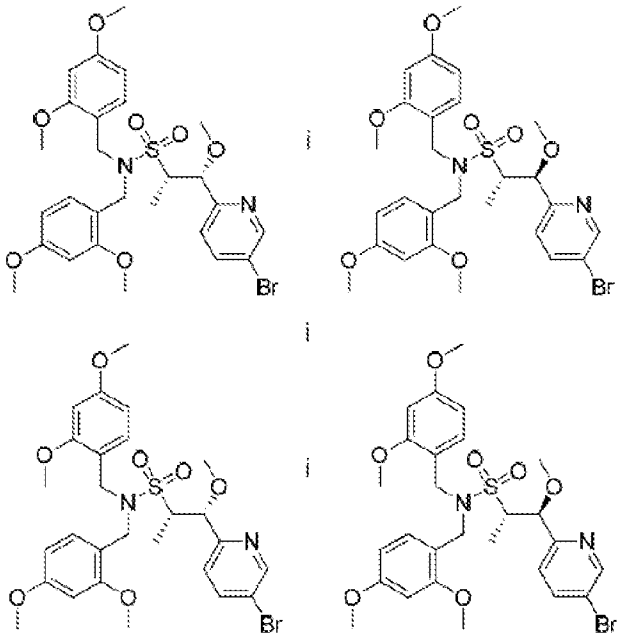
[01140] 2-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід, приклад 550.0. В скляну посудину для мікрохвильового реактора поміщали 2-(5-бромпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід (0,30 г, 0,521 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладій (0,060 г, 0,052 ммоль) і ціанід цинку (0,245 г, 2,09 ммоль) в ДМФ (1,0 мл). Перемішували реакційну суміш і гріли в мікрохвильовому реакторі моделі Discover (CEM, Matthews, NC) при 120 °C протягом 60 хвилин. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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-ІЕР (позит.) m/z: 521,9 $(M+H)^+$.

[01141] Приклад 551.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



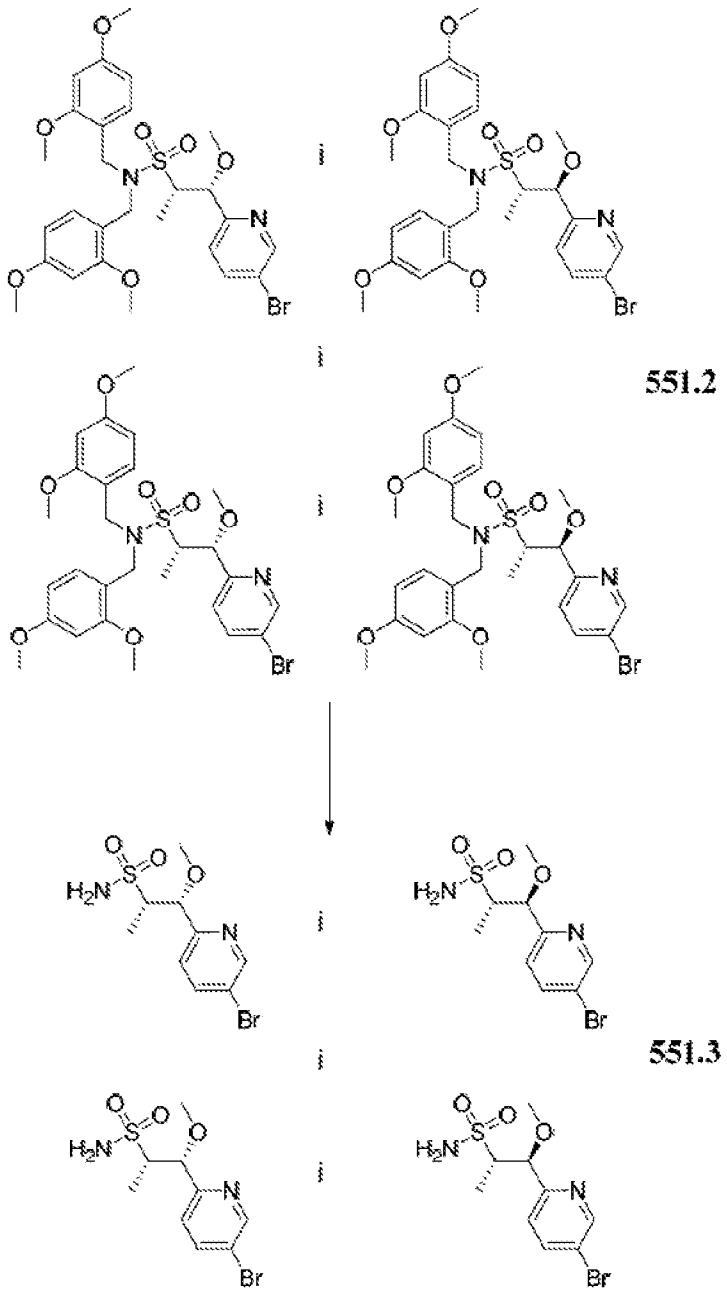
551.1

[01142] (1R,2S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 551.1. У видержуваний при -78 °С розчин N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-етансульфонаміду (6,95 г, 16,97 ммоль) в ТГФ (40 мл) по краплях додавали n-Buli (2,5М в гексанах, 7 мл, 17,50 ммоль) протягом 10 хвилин. Під час додавання підтримували температуру нижче -68 °С. Після 15-хвилинного перемішування по краплях додавали розчин 5-бром-2-формілпіридину (3,2 г, 17,20 ммоль) в ТГФ (10 мл) протягом 3 хвилин. Одержану суміш перемішували протягом ночі і залишали суміш повільно нагріватися до КТ. Гасили реакцію насиченим розчином NH_4Cl. Потім розводили суміш EtOAc і насиченим розчином хлориду амонію. Водний розчин двічі екстрагували EtOAc і потім промивали об'єднані органічні шари сольовим розчином і концентрували у вакуумі. Одержану речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (220 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах; продукт елюювався в діапазоні 40-60% EtOAc. МС-IEP (позит.) m/z: 616,9 $(M+Na)^+$.

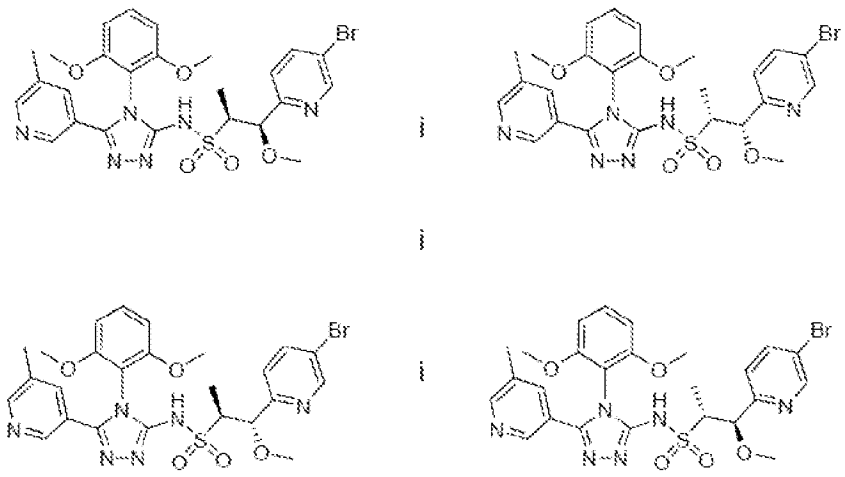


551.2

[01143] (1R,2S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N,N-біс(2,4-диметоксибензил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 551.2. У видержуваний при 0 °С розчин 551.1 (1,92 г, 3,22 ммоль) в ДМФ (8 мл) додавали гідрид натрію, 60% дисперсія в мінеральній олії (407 мг, 10,18 ммоль). Через 25 хвилин видаляли охолоджувальну баню. Потім додавали йодметан (1,01 мл, 16,12 ммоль) і перемішували одержану суміш при КТ протягом ночі. Реакцію гасили водою і потім розводили суміш діетиловим ефіром. Після трикратної екстракції водної фази діетиловим ефіром промивали об'єднані органічні шари сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і потім концентрували у вакуумі. Одержану речовину використовували безпосередньо на наступній стадії.

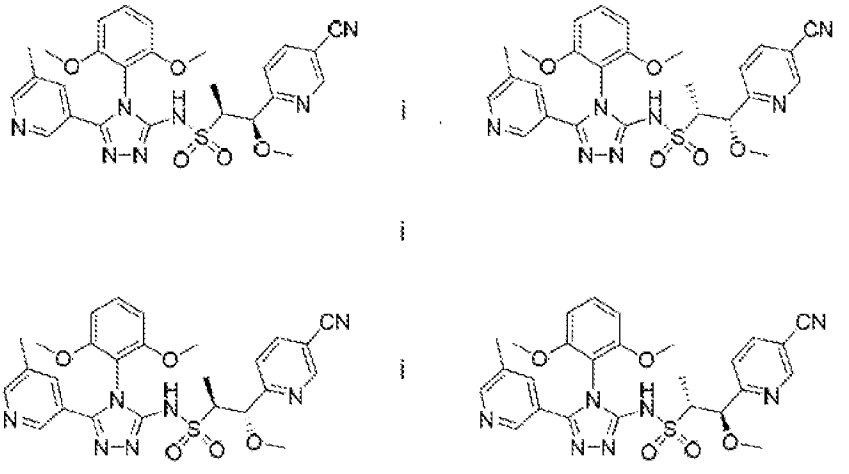


[01144] (1R,2S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 551.3. В розчин 551.2 (2,2 г) в ДХМ (15 мл) додавали триетилсилан (1,8 мл, 11,27 ммоль), потім ТФО (4 мл, 51,9 ммоль). Одержаний розчин перемішували при КТ. Концентрували реакційну суміш у вакуумі і потім сушили на HVAC. Одержану речовину розділяли в насиченому розчині бікарбонату натрію і ДХМ. Водний шар екстрагували ДХМ (x3). Об'єднували органічні шари і концентрували у вакуумі. Одержану речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (40 г), елюючи з градієнтом 0-8% сумішами MeOH в ДХМ, з одержанням 551.3 (690 мг, 2,23 ммоль, вихід 69%) у вигляді жовтої клейкої твердої речовини. MC-IEP (позит.) m/z: 308,9 $(M+H)^+$.



551.4

[01145] Біс(2,2,2-трифторацетат) (1R,2S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6- диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2- сульфонаміду і біс(2,2,2-трифторацетат) (1R,2R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6- диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2- сульфонаміду і біс(2,2,2-трифторацетат) (1S,2S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6- диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2- сульфонаміду і біс(2,2,2-трифторацетат) (1S,2R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6- диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2- сульфонаміду, приклад 551.4. Титульну сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, із застосуванням 1.0, 551.3 і 3.11. MC-IEP (позит.) m/z: 602,9 $(M+H)^+$.

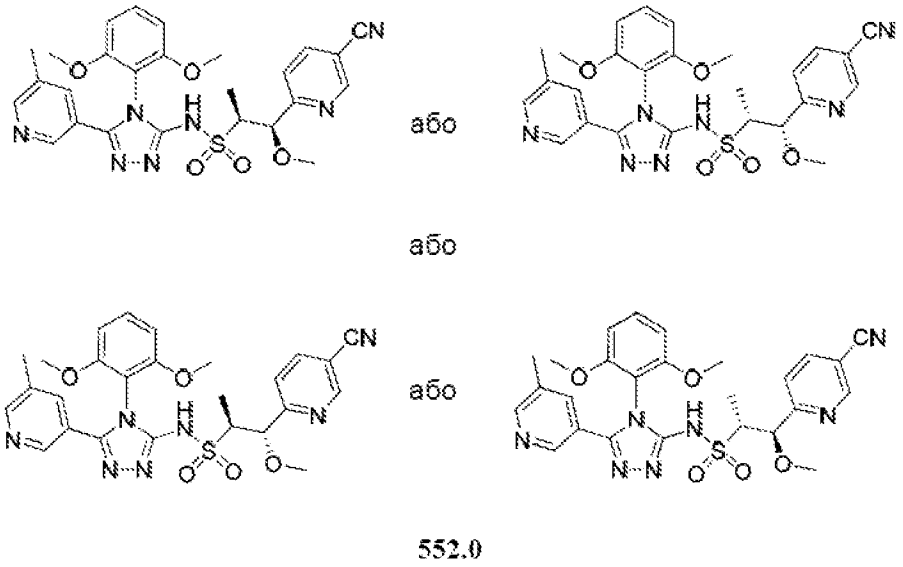


551.0

[01146] (1S,2R)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 551.0. В розчин 551.4 (293 мг, 0,352 ммоль) в ДМФ (3 мл) додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій (58,9 мг, 0,051 ммоль) і ціанід цинку (56,7 мг, 0,48 ммоль). Потім через суміш продували аргон протягом однієї хвилини і закривали пробірку для мікрохвильового реактора. Одержану суміш гріли в мікрохвильовому реакторі протягом 60 хвилин при 120 °C. Фільтрували реакційну суміш, потім очищували шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ на колонці Agilent SB C8, 0,1% ТФО в CH_3CN/H_2O, градієнт 10-60%

протягом 25 хвилин (збирали піки, видимі при 220 нм). Фракції ліофілізували протягом ночі.

[01147] Приклад 552.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.

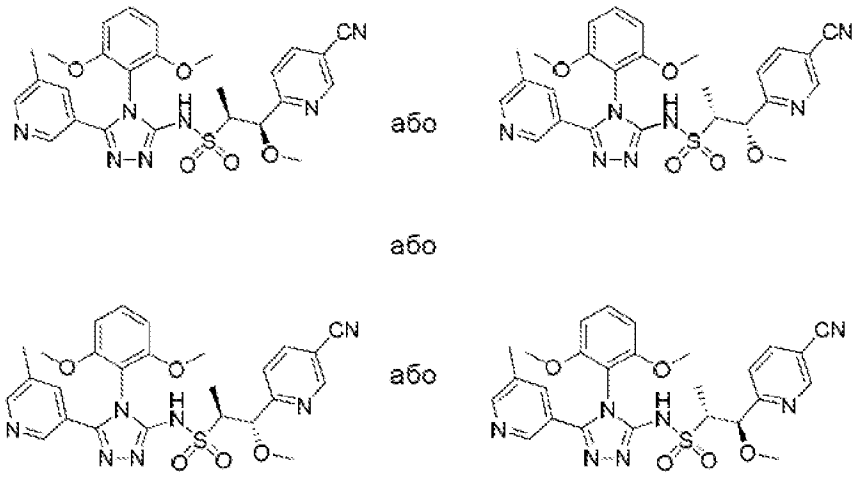


552.0

[01148] Проводили кінцеве хіральне розділення продукту згідно з прикладом 552.0 шляхом НФХ. Умови НФХ (2 стадія розділення): стадія 1 IA (2x15 см); 30% IPA/CO_2, 100 бар (10 МПа); 60 мл/хв, 220 нм; об. проби: 1 мл, 11 мг/мл 1:1 ДХМ:MeOH. Стадія 2, OJ-H (2x25 см); 15% EtOH/CO_2, 100 бар (10 МПа); 60 мл/хв, 220 нм; об. проби: 1 мл.

[01149] (1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 552.0. Титульну сполуку очищували шляхом НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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), 81s3 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-IEP (позит.) m/z: 550,1 $(M+H)^+$.

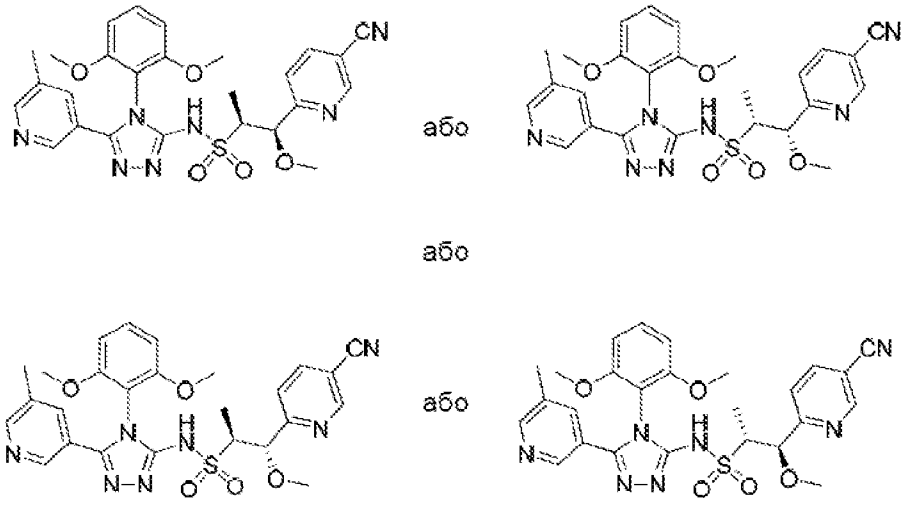
[01150] Приклад 553.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



553.0

[01151] (1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 553.0. Титульну сполуку очищували шляхом НФХ в умовах, що описані в прикладі 552.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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-ІЕР (позит.) m/z: 550,0 $(M+H)^+$.

[01152] Приклад 554.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.

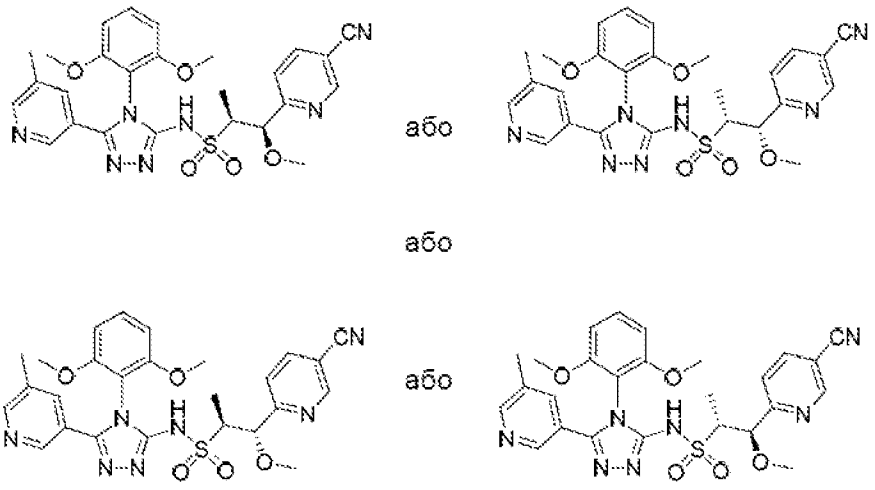


554.0

[01153] (1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-

4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 554.0. Титульну сполуку очищували шляхом НФХ в умовах, що описані в прикладі 552.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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-ІЕР (позит.) m/z: 550,0 $(M+H)^+$.

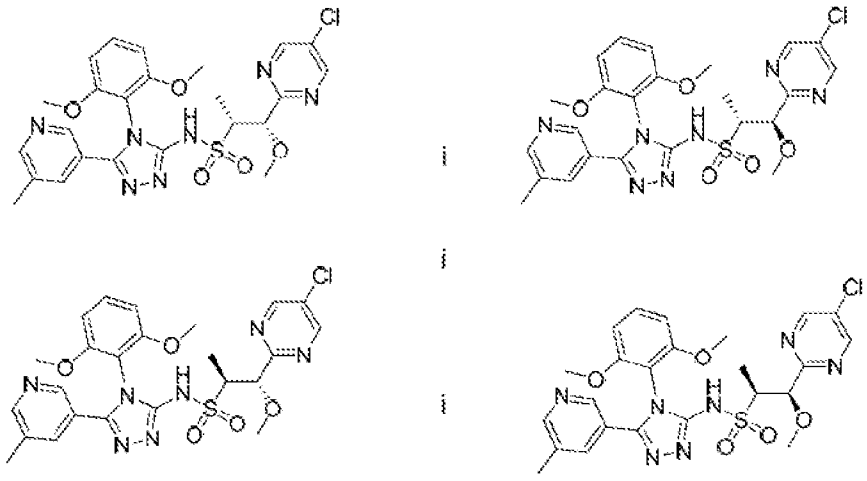
[01154] Приклад 555.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



555.0

[01155] (1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 555.0. Титульну сполуку очищували шляхом НФХ в умовах, що описані в прикладі 552.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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-ІЕР (позит.) m/z: 550,0 $(M+H)^+$.

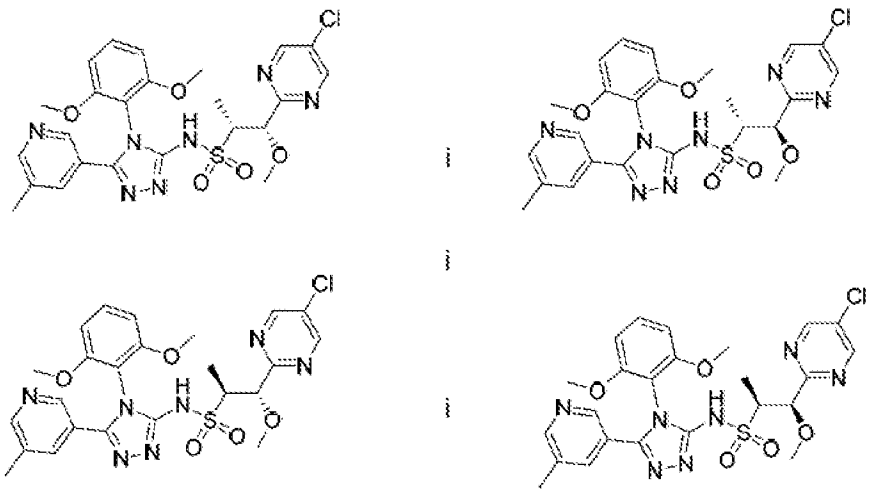
[01156] Приклад 556.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



556.0

[01157] (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 556.0. При 80 °C в розчин рацемату 1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду (одержували згідно з прикладом C з використанням відповідного альдегіду і 12.0, 0,181 г, 0,68 ммоль), карбонату цезію (0,556 г, 1,71 ммоль) і N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діаміну (0,194 г, 1,365 ммоль), в діоксані (1,37 мл) додавали йодид міді (I) (0,065 г, 0,34 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Потім розділяли реакційну суміш в суміші EtOAc/вода, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, 25 хв, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01158] Приклад 557.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



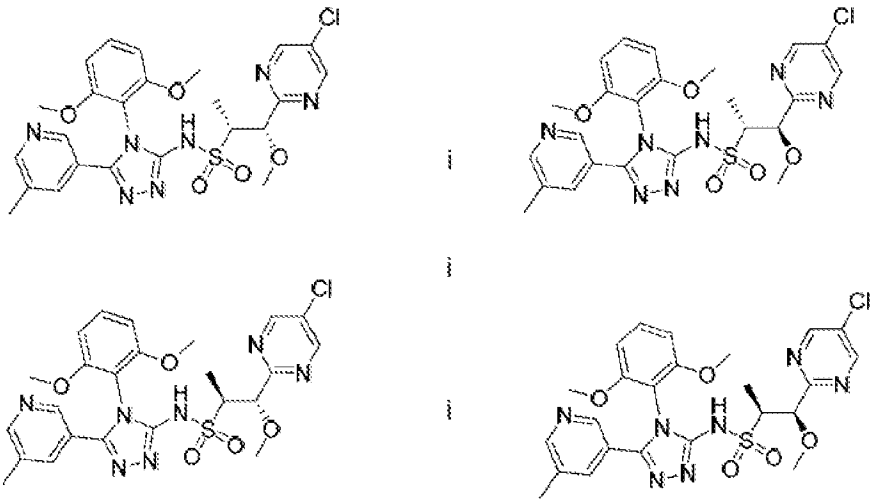
557.0

[01159] Проводили кінцеве хіральне очищення шляхом НФХ. Умови хірального очищення для розділення 557.0 і 558.0 (стадія 1) (299 мг): проводили на системі НФХ Thar 200, 250x30 мм колонка CC4, 50 г/хв MeOH (чистий) + 50 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 100 г/хв. Температура = 25 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 270 нм. Вводили 0,6 мл розчину 299 мг зразка в 10,0 мл MeOH, c= 25 мг/мл, тобто 15,0 мг на пробу. Цикл 8,0 хв, час аналізу = 16 хв.

[01160] Умови хірального очищення для розділення 559.0 і 560.0 (стадія 2) (51,6 мг): проводили на системі НФХ Thar 200, 250x30 мм колонка AS-H, 20,8 г/хв MeOH (чистий) + 139 г/хв CO_2, 13% співрозчинника, 160 г/хв. Температура = 20 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 270 нм. Вводили 1,2 мл розчину 51,6 мг зразка в 8,0 мл MeOH, c= 6,45 мг/мл, тобто 7,74 мг на пробу. Цикл 8 хв, час аналізу = 13 хв.

[01161] (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 557.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). MC-IEP (позит.) m/z: 560,0 $(M+H)^+$. НФХ, 250x30 мм колонка CC4, 50 г/хв MeOH (чистий) + 50 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 100 г/хв.

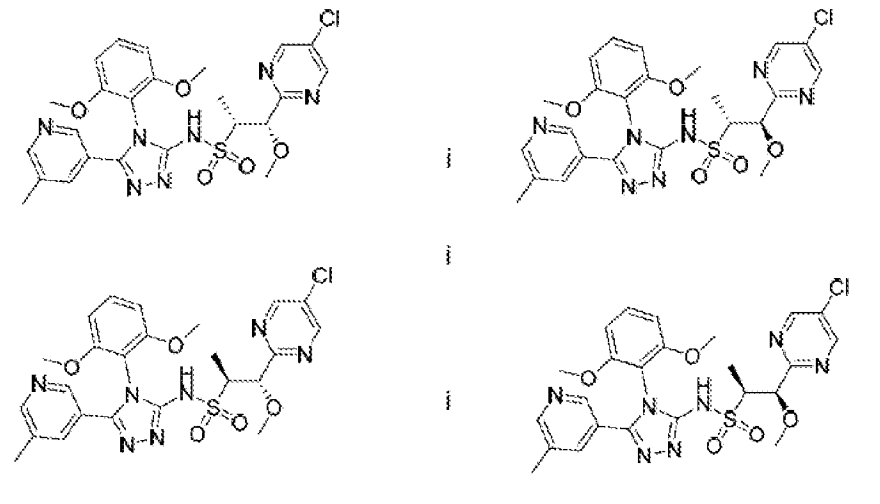
[01162] Приклад 558.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



558.0

[01163] (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 558.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим шляхом НФХ в умовах, що описані в прикладі 557.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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-ІЕР (позит.) m/z: 559,9 $(M+H)^+$. НФХ, 250x30 мм колонка CC4, 50 г/хв MeOH (чистий) + 50 г/хв CO_2, 50% співрозчинника, 100 г/хв.

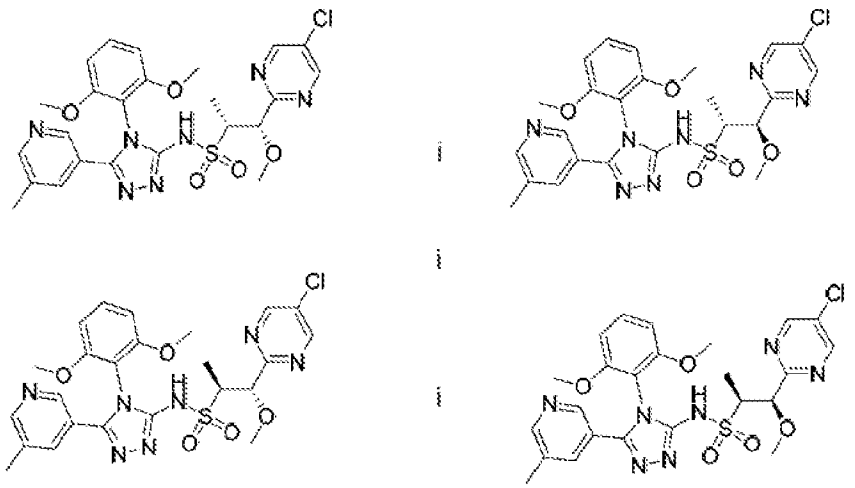
[01164] Приклад 559.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



559.0

[01165] (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 559.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим (стадія 2) при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 557.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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-IEP (позит.) m/z: 559,9 $(M+H)^+$. НФХ, 250x30 мм колонка AS-H, 20,8 г/хв MeOH (чистий) + 139 г/хв CO_2, 13% співрозчинника, 160 г/хв.

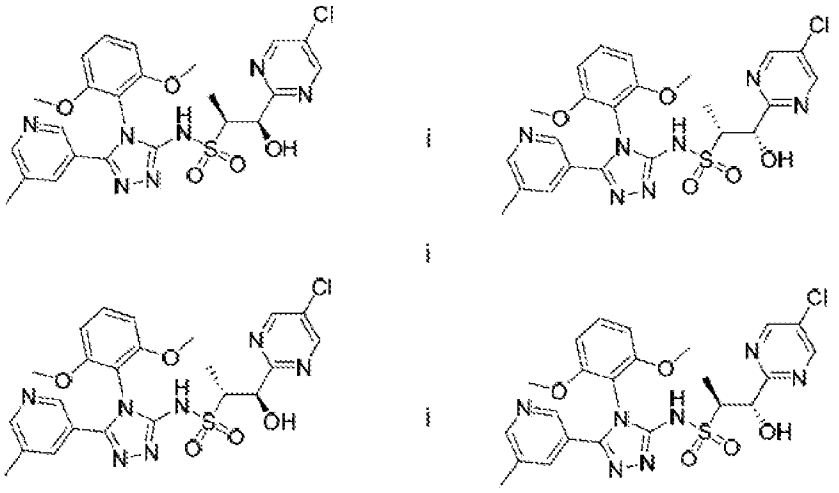
[01166] Приклад 560.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



560.0

[01167] (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 560.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим (стадія 2) при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 557.0. ^{1}H 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-IEP (позит.) m/z: 560,0 $(M+H)^+$. НФХ, 250x30 мм, колонка AS-H, 20,8 г/хв MeOH (чистий) + 139 г/хв CO_2, 13% співрозчинника, 160 г/хв.

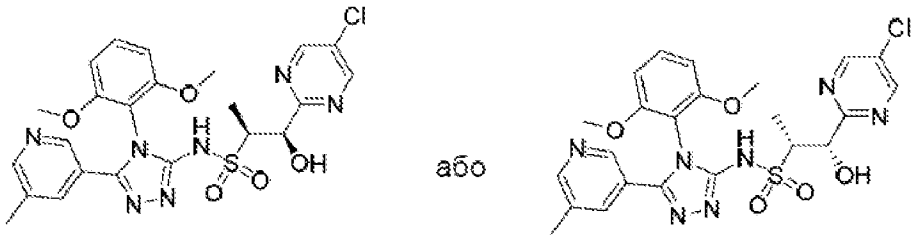
[01168] Приклад 561.0: Одержання (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



561.0

[01169] (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 561.0. При 80 °C в розчин 1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду (одержували згідно з прикладом C з використанням відповідного альдегіду і 12.0 (0,103 г, 0,41 ммоль)), карбонату цезію (0,332 г, 1,02 ммоль) і N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діаміну (0,116 г, 0,82 ммоль) і 2.0 в діоксані (0,82 мл) додавали йодид міді (I) (0,039 г, 0,20 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Потім розділяли реакційну суміш в EtOAc і воді, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01170] Приклад 562.0: Одержання (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



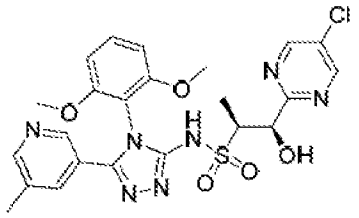
562.0

[01171] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Очистка: препаративна НФХ: AD-H (5 мкм, 21 мм x25 см, S/N=3242), 50% органічного модифікатора: 50% діоксиду вуглецю. Органічний модифікатор: IPA без аміаку. F=60 мл/хв, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=213 бар (21,3 МПа), 220 нм. Зразок (~132 мг) повністю розчиняли в 12 мл MeOH, ~11 мг/мл, проба 1,2 мл. Збирали два основних піка і позначали як пік 1 і пік 2, відповідно.

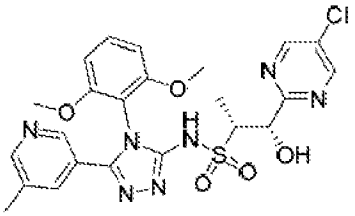
[01172] (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-

(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 562.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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-IEP (позит.) m/z: 545,9 $(M+H)^+$. Препаративна НФХ: AD-H (5 мкм, 21 мм x25 см, S/N=3242), 50% органічного модифікатора: 50% діоксиду вуглецю. Органічний модифікатор: IPA без аміаку. F=60 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), P=213 бар (21,3 МПа), 220 нм.

[01173] Приклад 563.0: Одержання (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонаміду.



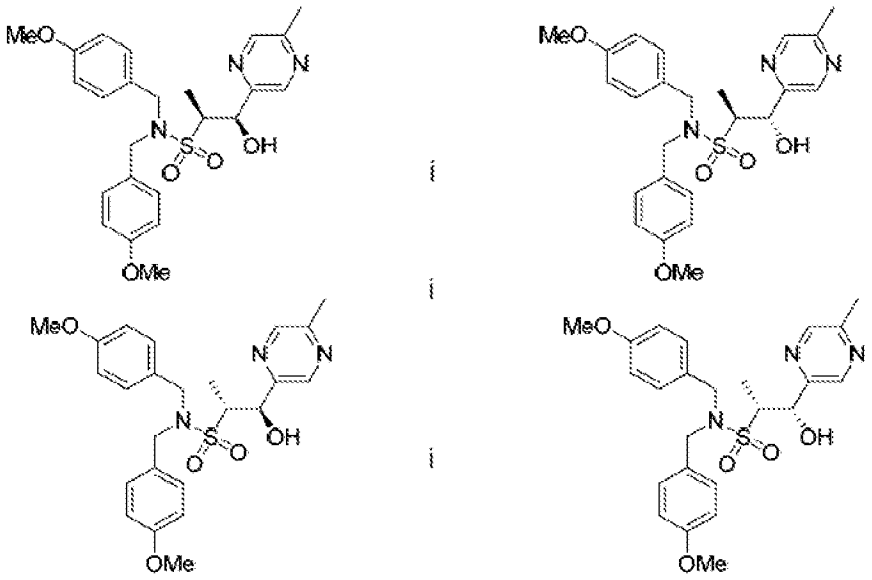
або



563.0

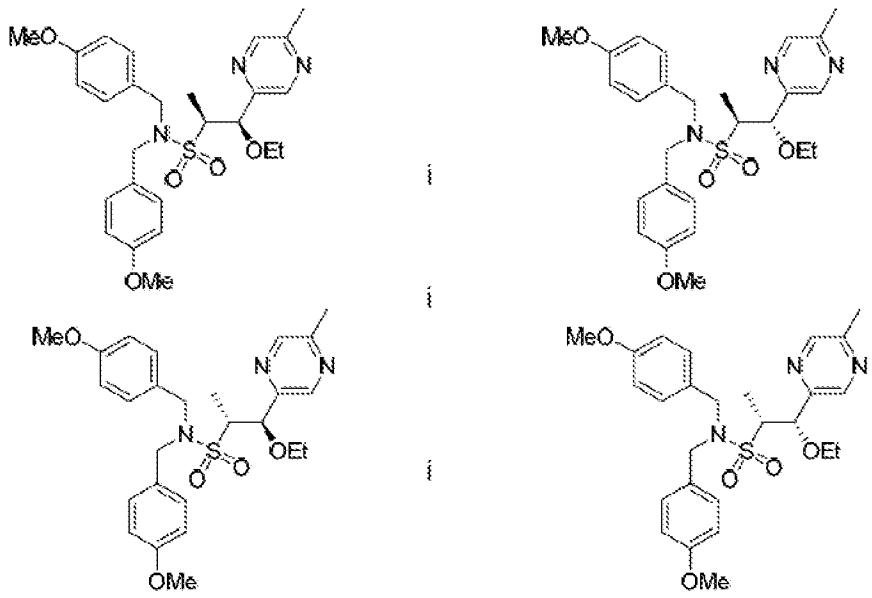
[01174] (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, приклад 563.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 562.0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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-IEP (позит.) m/z: 545,9 $(M+H)^+$. AD-H (5 мкм, 21 мм x25 см, S/N=3242), 50% органічного модифікатора: 50% діоксиду вуглецю. Органічний модифікатор: IPA без аміаку. F=60 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), P=213 бар (21,3 МПа), 220 нм.

[01175] Приклад 564.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



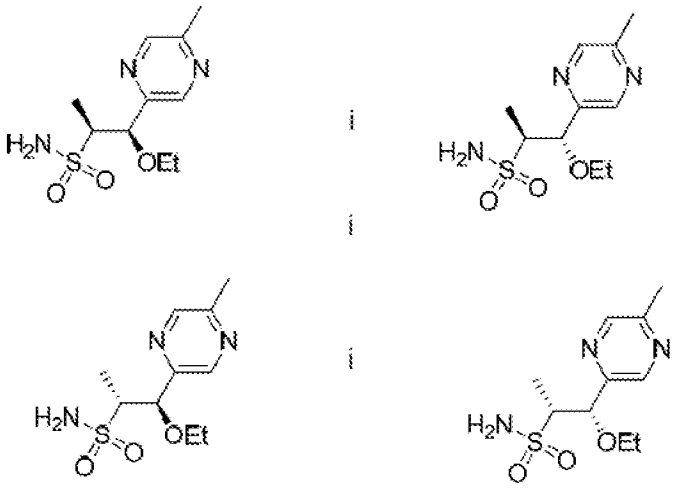
564.1

[01176] (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 564.1. При -78 °C в розчин N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонаміду (7,46 г, 21,36 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (107 мл) додавали розчин н-бутиллітію (2,5M в гексанах, 10,25 мл, 25,6 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 15 хвилин при -78 °C. Потім додавали розчин 5-метил-2-піразинкарбальдегіду (2,66 мл, 25,6 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані при -78 °C і залишали реакційну суміш повільно нагріватися до КТ і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію і розділяли суміш. Залишок очищували на оксиді кремнію, елюючи з градієнтом (0-50%) сумішами ДХМ/EtOAc. Потім об'єднували цільові фракції і концентрували у вакуумі. МС-ІЕР (позит.) m/z: 472,2 $(M+H)^+$.



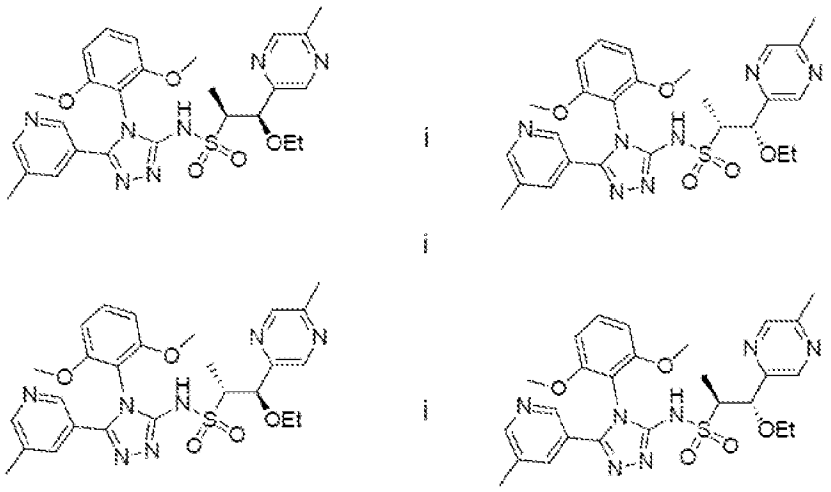
564.2

[01177] (1R,2R)-1-етокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-етокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-етокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-етокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 564.2. При -78 °C в розчин 564.1 (0,987 г, 2,09 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (20,93 мл) додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1,0М в ТГФ, 2,51 мл, 2,51 ммоль). Потім додавали етил-трифторметансульфонат (0,814 мл, 6,28 ммоль) і перемішували одержану суміш протягом 1 години при -78 °C. Реакцію гасили при -78 °C насиченим розчином NH_4Cl і потім нагрівали суміш до КТ, екстрагували EtOAc і концентрували у вакуумі. Реакційну суміш очищували на оксиді кремнію, елюючи з градієнтом (0-100%) сумішами гексани/EtOAc. Потім об'єднували цільові фракції і концентрували у вакуумі. МС-IEP (позит.) m/z: 500,3 $(M+H)^+$.



564.3

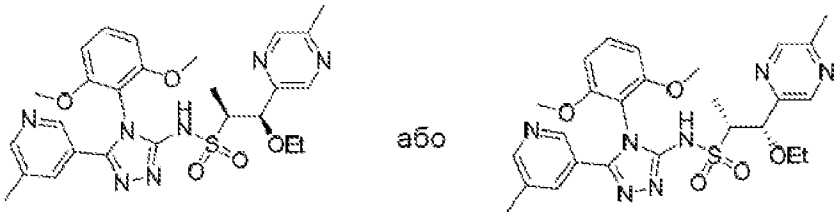
[01178] (1R,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 564.3. При 23 °C в розчин анізолу (0,122 мл, 1,12 ммоль) і 564.2 (0,56 г, 1,12 ммоль) в ДХМ додавали ТФО (0,086 мл, 1,12 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 23 °C. Випаровували розчинник і очищували речовину на силікагелі, елюючи зі східчастим градієнтом (0-20%) сумішами МеОН/ДХМ. Потім об'єднували цільові фракції і концентрували у вакуумі. МС-IEP (позит.) m/z: 260,2 $(M+H)^+$.



564.0

[01179] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 564.0. В пробірку, що містить 564.3 (0,112 г, 0,43 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин 2.0 (0,194 г, 0,52 ммоль), йодид міді (I) (0,040 г, 0,21 ммоль), карбонат цезію (0,329 г, 1,01 ммоль) і транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександіамін (0,129 мл, 0,82 ммоль), додавали дегазований безводний 1,4-діоксан (0,864 мл). Через реакційний розчин продували аргон. Через 15 хвилин гріли темно-синій гетерогенний розчин на попередньо нагрітій плитці-мішалці при 80 °C. Через 17 годин аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Реакційну суміш охолоджували до КТ, потім в суміш обережно додавали водний розчин тіосульфату натрію. Після трикратної екстракції ДХМ об'єднували органічні шари і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Залишок після фільтрування і концентрування очищували на силікагелі, елюючи 0-20% сумішами ДХМ/MeOH, з одержанням 564.0.

[01180] Приклад 565.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



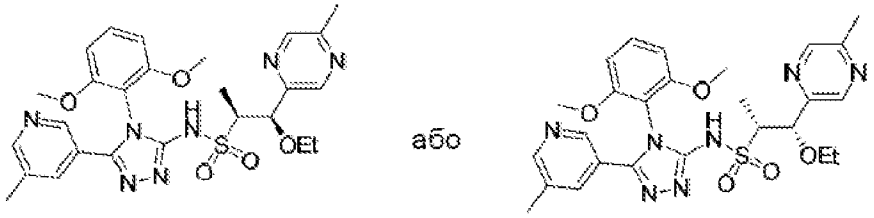
565.0

[01181] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralpak OX-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 60:40 (CO_2: EtOH), витрата: 65 мл/хв, 220 нм, 30,3 мг/проба.

[01182] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 565.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при

проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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-ІЕР (позит.) m/z: 554,3 $(M+H)^+$. Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralpak OX-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 60:40 (CO_2: EtOH).

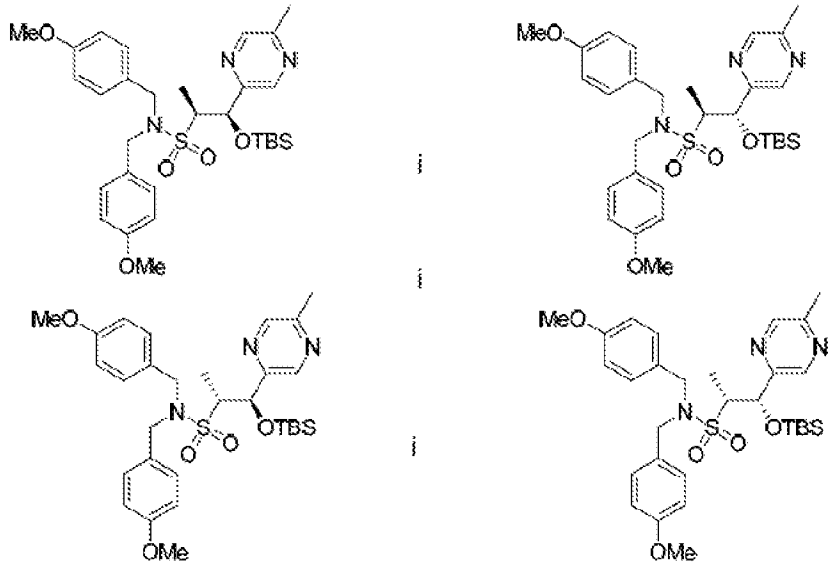
[01183] Приклад 566.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



566.0

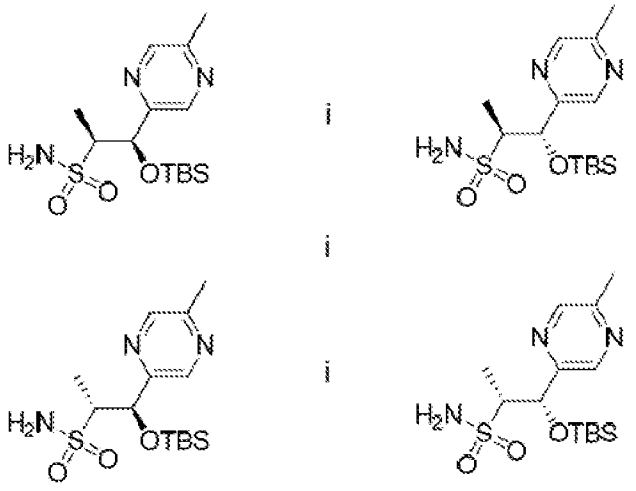
[01184] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 566.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 565.0. ^{1}H 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-ІЕР (позит.) m/z: 554,2 $(M+H)^+$. Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralpak OX-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 60:40 (CO_2: EtOH).

[01185] Приклад 567.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



567.1

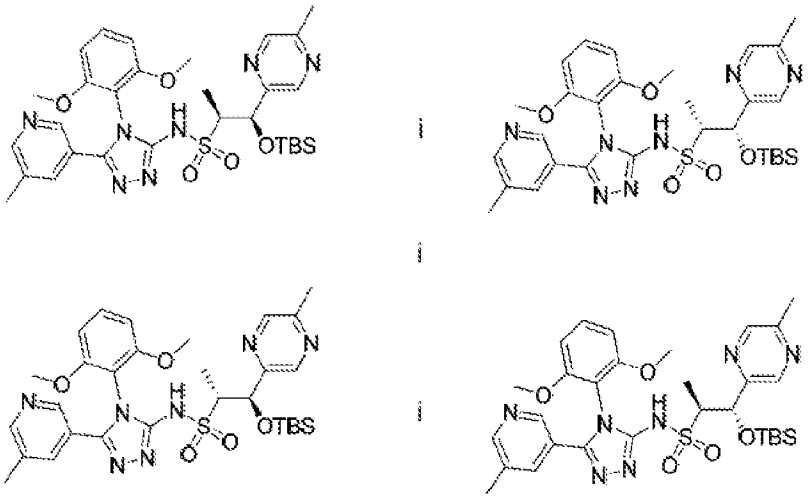
[01186] (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 567.1. До перемішуваного розчину 1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду 564.1 (2,0 г, 4,24 ммоль) в ДХМ (21,2 мл) при 0 °С додавали трет-бутилдиметилсиліл-трифторметансульфонат (1,07 мл, 4,67 ммоль), потім ТЕА (0,65 мл, 4,67 ммоль). Суміш залишали нагріватися до КТ на 1 годину. Потім концентрували реакційну суміш у вакуумі і очищували на силікагелі, елюючи 0-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням цільової сполуки 567.1. МС-ІЕР (позит.) m/z: 586,2 $(M+H)^+$.



567.2

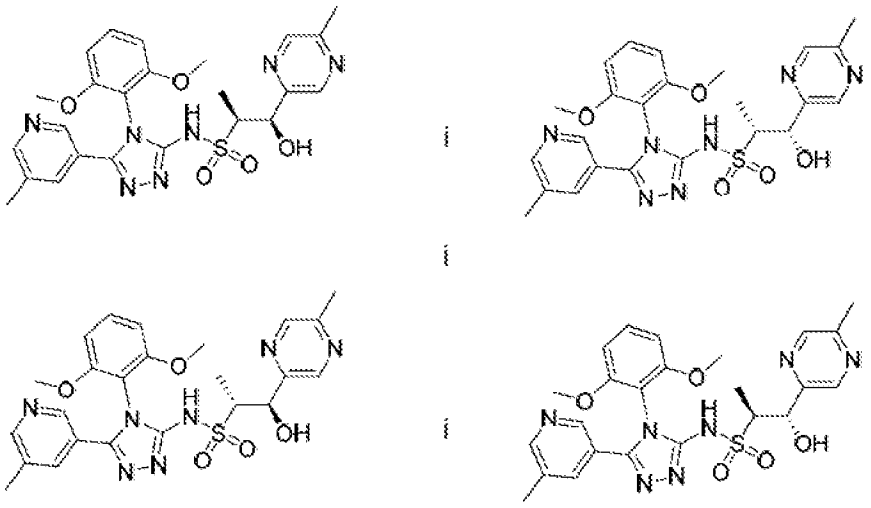
[01187] (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-

сульфонамід, приклад 567.2. В 500 мл круглодонну колбу поміщали 1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (5,24 г, 8,94 ммоль), анізол (4,0 мл, 36,6 ммоль) і ДХМ (20 мл). Додавали ТФО (21 мл, 273 ммоль) і перемішували суміш при КТ до завершення взаємодії. Потім в суміш додавали толуол (10 мл) і концентрували суміш до ~20 мл і розділяли в насиченому водному розчині бікарбонату натрію (20 мл) і EtOAc (20 мл). Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл). Потім сушили органічну фазу шляхом пропускання через картридж для екстракції Chem Elute, елюючи EtOAc (2x20 мл). Концентрували органічний розчин з одержанням блідо-жовтої маслянистої речовини. Жовту маслянисту речовину очищували на системі Biotage (SNAP100, Ultra, елюент: (3:1 EtOAc/EtOH) в гексанах, 0-60%). Повторно очищували змішані фракції (SNAP50, HP, елюент: EtOAc/гексани, 20-80%). Об'єднували відповідні фракції і концентрували у вакуумі з одержанням білої твердої речовини (2,82 г). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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

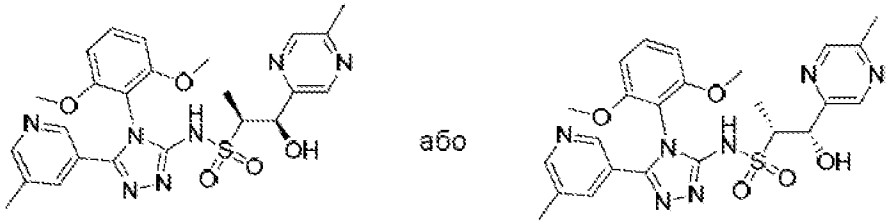
[01188] (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 567.3. Одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі C. Сполуки згідно з прикладом 567.2 і 2.0 змішували в дегазованому 1,4-діоксані і гріли в закритій пробірці при 80 °C протягом ночі. Потім розділяли реакційну суміш в суміші вода/EtOAc і концентрували органічний шар у вакуумі. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту 567.3. МС-ІЕР (позит.) m/z: 640,2 $(M+H)^+$.



567.0

[01189] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 567.0. При 23 °C в розчин 567.3 (0,315 г, 0,49 ммоль) в ТГФ (4,92 мл) додавали розчин фториду тетрабутиламонію (1,0M в ТГФ, 1,48 мл, 1,48 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 23 °C. Потім концентрували реакційну суміш і очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 50x250 мм, 10 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 30 хвилин, витрата 100 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01190] Приклад 568.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



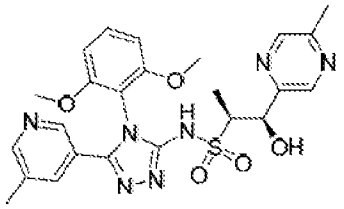
568.0

[01191] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralpak OX-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 60:40 (CO_2:EtOH), витрата: 70 мл/хв, 220 нм, 42,8 мг/проба.

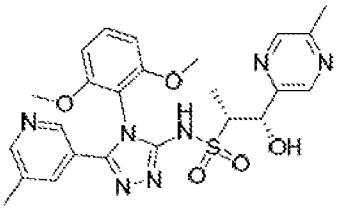
[01192] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 568.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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-ІЕР (позит.) m/z: 526,1 $(M+H)^+$. Спосіб НФХ: колонка: Chiralpak OX-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 60:40 (CO_2:EtOH), витрата: 70 мл/хв, 220 нм, 42,8 мг/проба.

[01193] Приклад 569.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



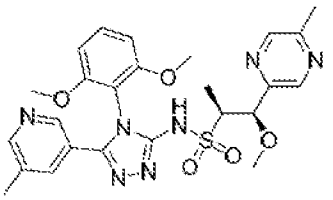
або



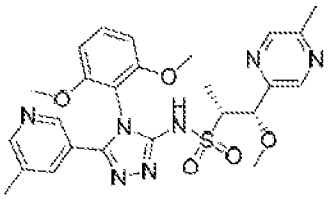
569.0

[01194] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 569.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 568.0. ^{1}H 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-ІЕР (позит.) m/z: 526,1 $(M+H)^+$. Спосіб НФХ: колонка: Chiralpak OX-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 60:40 (CO_2:EtOH), витрата: 70 мл/хв, 220 нм, 42,8 мг/проба.

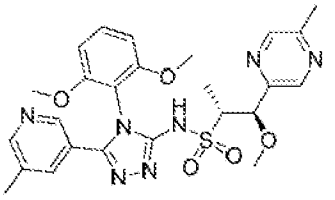
[01195] Приклад 570.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



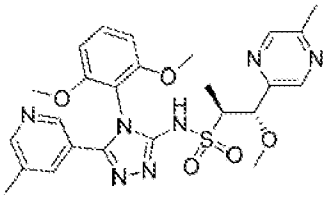
і



і



і

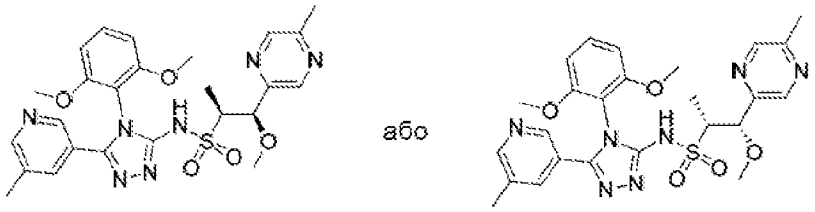


570.0

[01196] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-

1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 570.0. При 80 °C в розчин (1R,2R)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (одержували згідно зі способами, що застосовуються для одержання 564.3 (в загальному випадку за допомогою способу згідно з прикладом C із застосуванням відповідного альдегіду і 12.0 (0,230 г, 0,934 ммоль), карбонату цезію (0,764 г, 2,34 ммоль) і N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діаміну (0,267 г, 1,88 ммоль) в 1,4-діоксані (1,88 мл) додавали йодид міді (I) (0,089 г, 0,469 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Потім розділяли реакційну суміш в суміші EtOAc/вода, органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01197] Приклад 571.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.

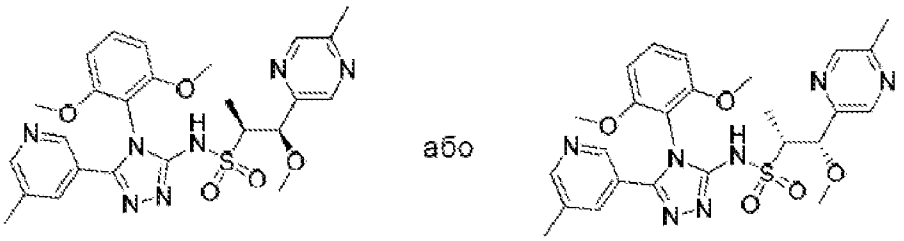


571.0

[01198] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Очистка: препаративна НФХ: OX (5 мкм, 21 мм x25 см, S/N=2121), 50% органічного модифікатора: 50% діоксиду вуглецю. Органічний модифікатор: EtOH без аміаку. F=60 мл/хв, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=200 бар (20 МПа), 234 нм. Зразок (~490 мг) повністю розчиняли в 17 мл MeOH (7 мл)/ДХМ (10 мл)), ~30 мг/мл, проба 1,2 мл.

[01199] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 571.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). MC-IEP (позит.) m/z: 540,2 $(M+H)^+$. Препаративна НФХ: OX (5 мкм, 21 мм x25 см, S/N=2121), 50% органічного модифікатора: 50% діоксиду вуглецю, органічний модифікатор: EtOH без аміаку.

[01200] Приклад 572.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.

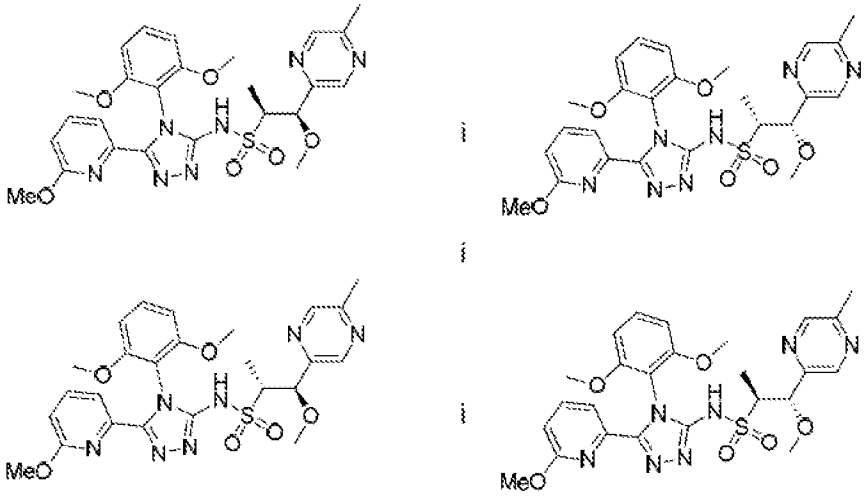


або

572.0

[01201] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 572.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 571.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). MC-IEP (позит.) m/z: 540,2 $(M+H)^+$. Препаративна НФХ: OX (5 мкм, 21 мм x25 см, S/N=2121), 50% органічного модифікатора: 50% діоксиду вуглецю, органічний модифікатор: EtOH без аміаку.

[01202] Приклад 573.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

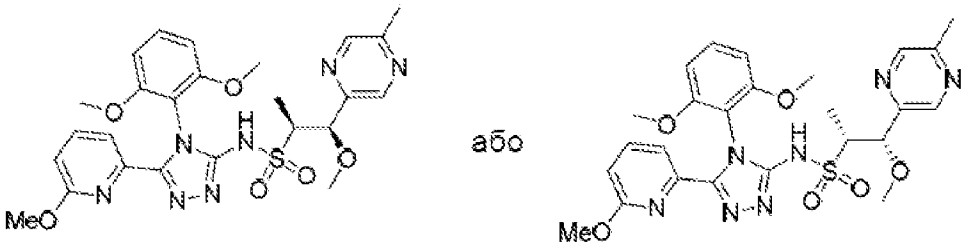


573.0

[01203] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 573.0. Зазначену сполуку одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, із застосуванням 1.0, а також загальних способів з використанням 564.3 і 6-метоксипіколіногідразиду. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1%

ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01204] Приклад 574.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.

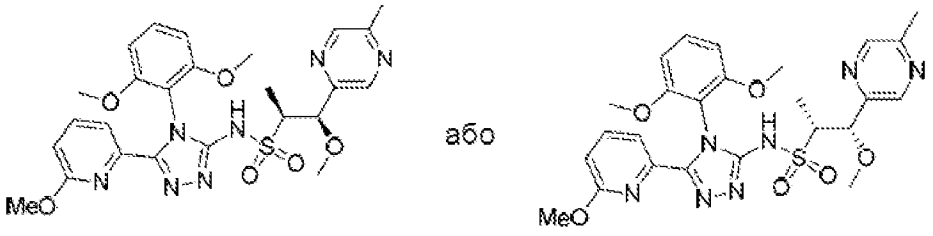


574.0

[01205] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Очистка: препаративна НФХ: OX (5 мкм, 21 мм x25 см, S/N=2121), 50% органічного модифікатора: 50% діоксиду вуглецю. Органічний модифікатор: EtOH без аміаку. F=60 мл/хв, T=40°C, BPR=100 бар (10 МПа), P=200 бар (20 МПа), 220 нм. Зразок (~260 мг) повністю розчиняли в 8 мл MeOH/ДХМ (1/1, об./об.), ~32 мг/мл, проба 1,0 мл.

[01206] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 574.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). MC-IEP (позит.) m/z: 556,3 $(M+H)^+$. OX (5 мкм, 21 мм x25 см, S/N=2121), 50% органічного модифікатора: 50% діоксиду вуглецю. Органічний модифікатор: EtOH без аміаку.

[01207] Приклад 575.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.

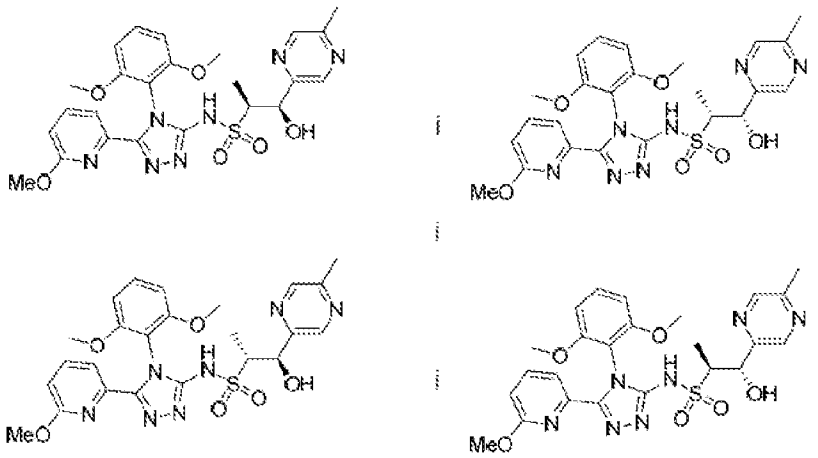


575.0

[01208] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 575.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 574.0. ^{1}H 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). MC-IEP (позит.) m/z: 556,3 $(M+H)^+$. OX (5 мкм, 21 мм x25 см, S/N=2121), 50% органічного модифікатора: 50% діоксиду

вуглецю. Органічний модифікатор: EtOH без аміаку.

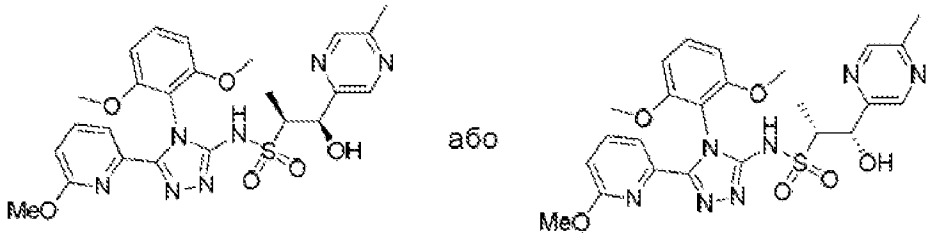
[01209] Приклад 576.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



576.0

[01210] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 576.0. Титульну сполуку одержували згідно з прикладом A із застосуванням 1.0, а також загальних способів з використанням 564.3 і 6-метоксипіколіногідразиду. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01211] Приклад 577.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



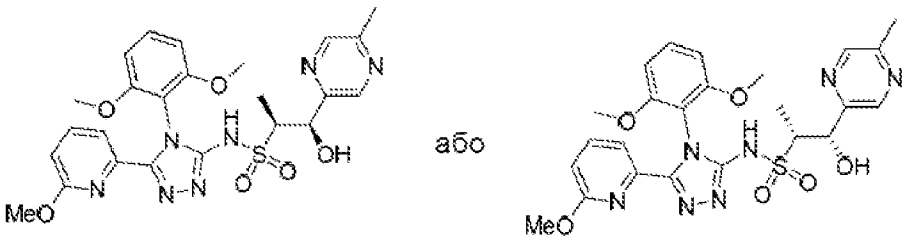
577.0

[01212] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralpak AS-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 75:25 (CO_2: MeOH), витрата: 70 мл/хв, 220 нм, 32,2 мг/проба.

[01213] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-

1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 577.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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-ІЕР (позит.) m/z: 542,2 $(M+H)^+$. НФХ: колонка: Chiralpak AS-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 75:25 (CO_2: MeOH).

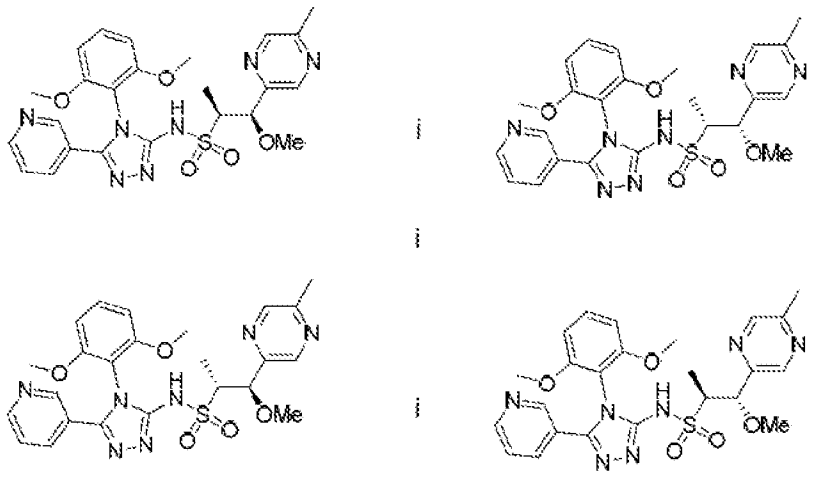
[01214] Приклад 578.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



578.0

[01215] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 578.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 577.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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-ІЕР (позит.) m/z: 542,2 $(M+H)^+$. НФХ: колонка: Chiralpak AS-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 75:25 (CO_2: MeOH).

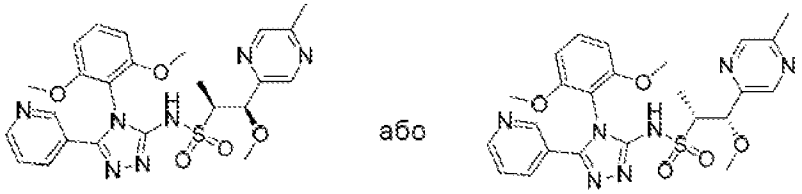
[01216] Приклад 579.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



579.0

[01217] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 579.0. Титульну сполуку одержували згідно з прикладом A із застосуванням 1.0, а також загальних способів, в яких використовували 564.3 і гідразид нікотинової кислоти. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/мл). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01218] Приклад 580.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.

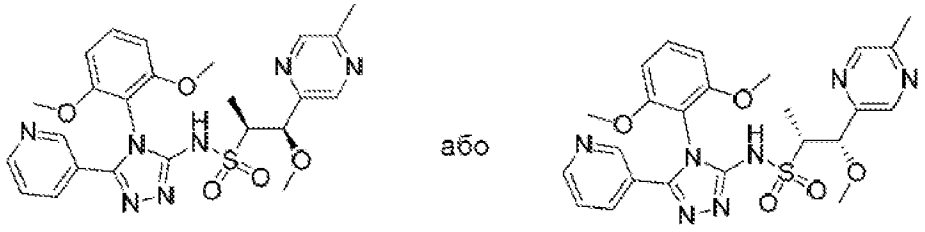


580.0

[01219] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Препаративна НФХ, 21x250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Рухома фаза являла собою 27 мл/хв MeOH (чистий) + 33 г/хв CO_2, 45% співрозчинника, загальна витрата 60 г/хв (протитиск 206 бар (20,6 МПа)). Проводили детектування в УФ-області при 272 нм. Зразок (344 мг) розчиняли в 30 мл MeOH (11,5 мг/мл), вводили пробу 1,8 мл (тобто 20,7 мг/проба). Цикл 7 хв, час аналізу 11 хв.

[01220] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 580.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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-IEP (позит.) m/z: 526,2 $(M+H)^+$. Препаративна НФХ, 21x250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Рухома фаза являла собою 27 мл/хв MeOH (чистий) + 33 г/хв CO_2, 45% співрозчинника, загальна витрата 60 г/хв (протитиск 206 бар (20,6 МПа)).

[01221] Приклад 581.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.

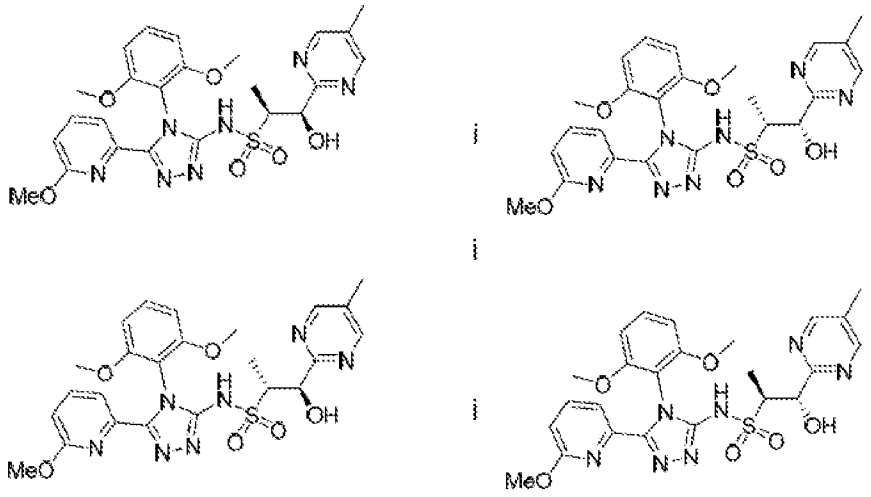


581.0

[01222] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід,

приклад 581.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 580.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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-ІЕР (позит.) m/z: 526,1 $(M+H)^+$. Препаративна НФХ, 21x250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Рухома фаза являла собою 27 мл/хв MeOH (чистий) + 33 г/хв CO_2, 45% співрозчинника, загальна витрата 60 г/хв (протитиск 206 бар (20,6 МПа)).

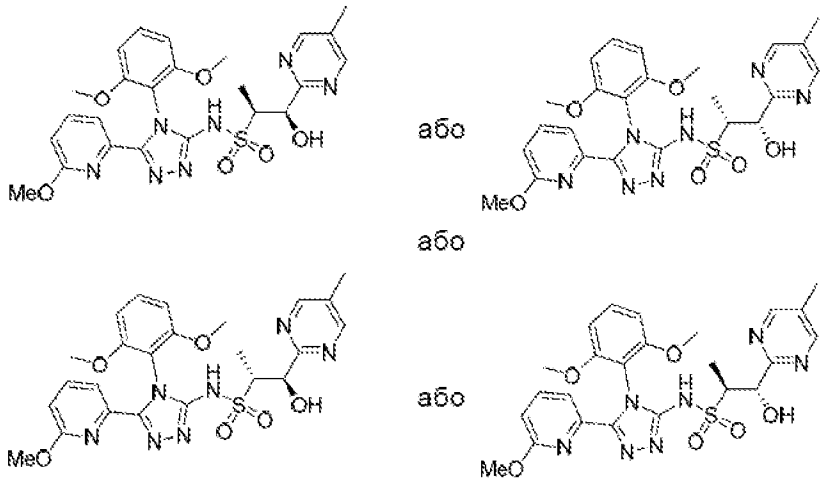
[01223] Приклад 582.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



582.0

[01224] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 582.0. Титульну сполуку одержували згідно з прикладом A із застосуванням 1.0, 11.0 і 6-метоксипіколіногідразиду. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 30x250 мм, 10 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

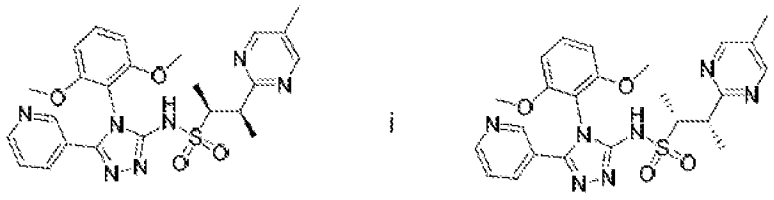
[01225] Приклад 583.0: Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



583.0

[01226] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 583.0. Суміш сполук, одержаних в прикладі 582.0, розділяли в умовах хірального розділення з одержанням сполуки згідно з прикладом 583.0. ^{1}H 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 (прихований 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-IEP (позит.) m/z: 542,0 $(M+H)^+$.

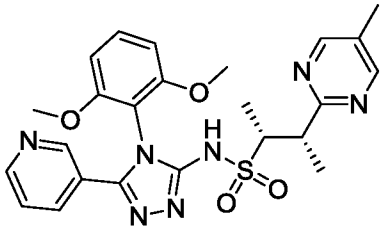
[01227] Приклад 584.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.



584.0

[01228] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 584.0. Титульну сполуку одержували згідно з прикладом A із застосуванням 1.0, рацемату 10.0 і гідразиду нікотинової кислоти. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01229] Приклад 585.0: Одержання (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.

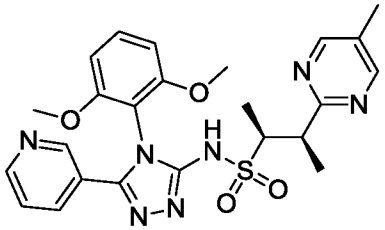


585.0

[01230] Кінцеве хіральне розділення проводили шляхом НФХ. Хіральне розділення 344 мг продуктів проводили на системі препаративної НФХ ATO DAS Berger MG2 "Robogram", 21x250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Рухома фаза являла собою 27 мл/хв MeOH (чистий) + 33 г/хв CO_2, 45% співрозчинника, загальна витрата 60 г/хв (протитиск 206 бар (20,6 МПа)). Проводили детектування в УФ-області при 272 нм. Зразок (344 мг) розчиняли в 30 мл MeOH (11,5 мг/мл), об'єм проби 1,8 мл (тобто 20,7 мг/проба). Цикл 7 хв, час аналізу 11 хв.

[01231] (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 585.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H 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 (прихований m, 1H), 6,6 (ddd, J = 7,8, 7,8 Гц, 2H), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,74-3,81 (прихований 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-IEP (позит.) m/z: 510 $(M+H)^+$. Препаративна НФХ, 21x250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Рухома фаза являла собою 27 мл/хв MeOH (чистий) + 33 г/хв CO_2, 45% співрозчинника, загальна витрата 60 г/хв (протитиск 206 бар (20,6 МПа)).

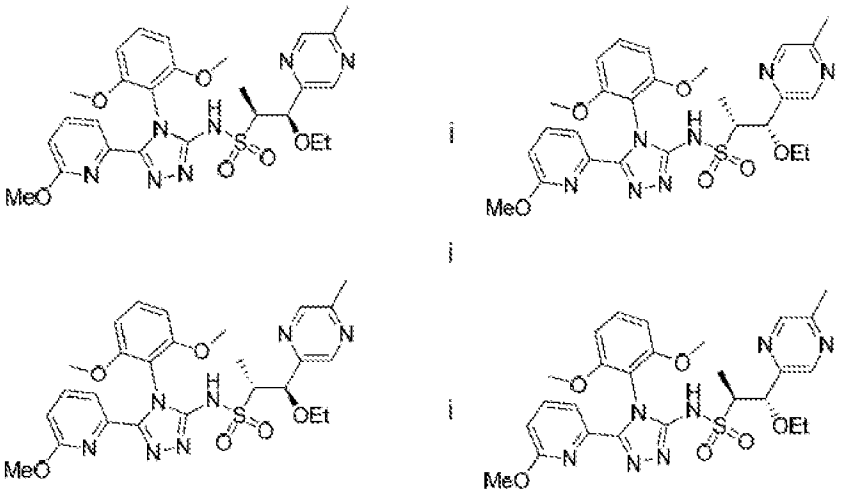
[01232] Приклад 586.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



586.0

[01233] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 586.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 585.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,38 (шир.s, 1H), 8,63 (шир.s, 2H), 8,54 (s, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 8,5 Гц, 1H), 7,28 (прихований 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 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,36 (d, J = 7,0 Гц, 3H). МС-IEP (позит.) m/z: 510 $(M+H)^+$. Препаративна НФХ, 21x250 мм, 5 мкм колонка OZ-H. Рухома фаза являла собою 27 мл/хв MeOH (чистий) + 33 г/хв CO_2, 45% співрозчинника, загальна витрата 60 г/хв (протитиск 206 бар (20,6 МПа)). пік 2.

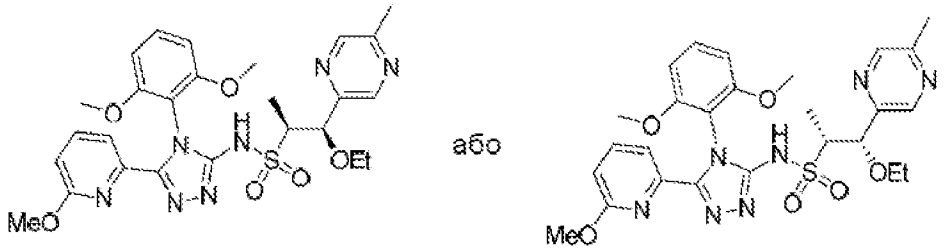
[01234] Приклад 587.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



587.0

[01235] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 587.0. Титульну сполуку одержували згідно з прикладом A із застосуванням 1.0, 564.3 і 6-метоксипіколіногідразиду. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01236] Приклад 588.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



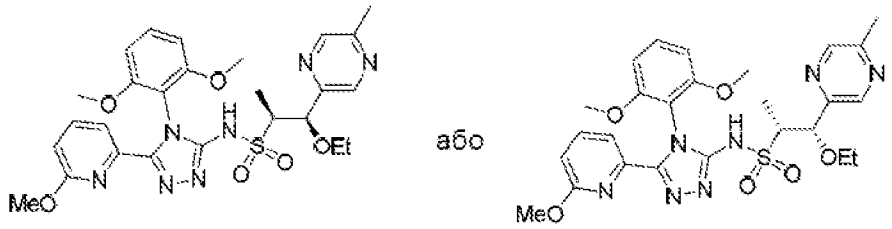
588.0

[01237] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Спосіб препаративної НФХ: колонка: OZ-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 65:35 (CO_2: MeOH); витрата: 70 мл/хв; 220 нм; тиск на вході 200 - 206 бар (20,0-20,6 МПа).

[01238] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 588.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H 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-ІЕР (позит.) m/z: 569,9 $(M+H)^+$. Спосіб

препаративної НФХ: колонка: OZ-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 65:35 (CO_2:MeOH); витрата: 70 мл/хв.

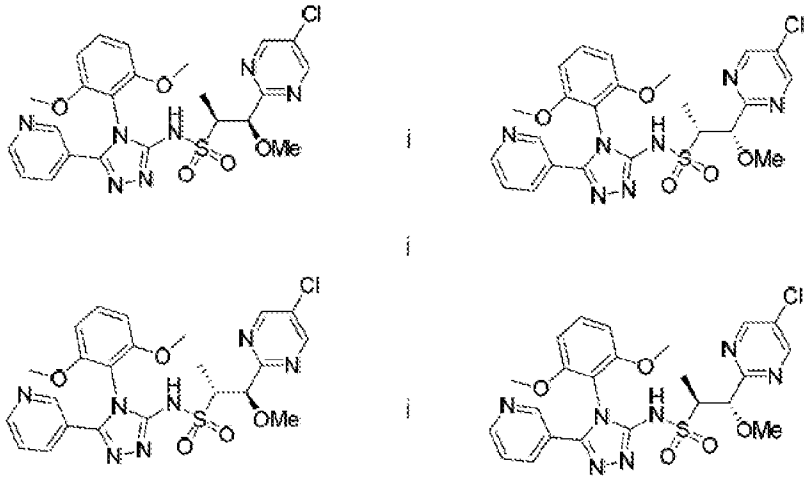
[01239] Приклад 589.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



589.0

[01240] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 589.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 588.0. ^{1}H 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). $(M+H)^+$ m/z: 569,9 $(M+H)^+$. Спосіб препаративної НФХ: колонка: OZ-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 65:35 (CO_2:MeOH); витрата: 70 мл/хв.

[01241] Приклад 590.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.

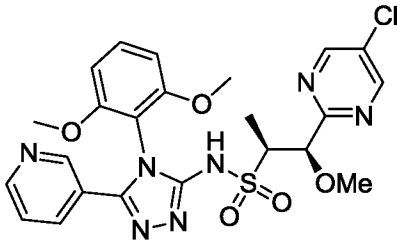


590.0

[01242] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і

(1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 590.0. Титульну сполуку одержували згідно з прикладом A із застосуванням 1.0, рацемату 14.3 (одержували за допомогою способу, що описаний в прикладі C) і гідразиду нікотинової кислоти. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 30x250 мм, 10 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01243] Приклад 591.0: Одержання (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.

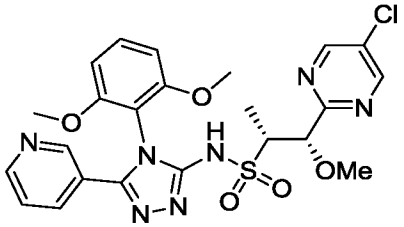


591.0

[01244] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Препаративна НФХ, 2 стадії. Спосіб 1: колонка: CC4-NT, рухома фаза: 60:40 (CO_2:MeOH); спосіб 2: колонка: AS; рухома фаза: 85:15 (CO_2:MeOH).

[01245] (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 591.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим (стадія 1) при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,19 (шир.s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,64 (шир.s, 2H), 7,79 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 8,6, 8,6 Гц, 1H), 7,32 (шир.s, 1H), 6,61 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 4,97 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (шир.s, 3H), 3,71 (прихований m, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Гц, 3H). МС-ІЕР (позит.) m/z: 545,8 $(M+H)^+$. НФХ: спосіб 1: колонка: CC4-NT, рухома фаза: 60:40 (CO_2:MeOH); спосіб 2: колонка: AS; рухома фаза: 85:15 (CO_2:MeOH).

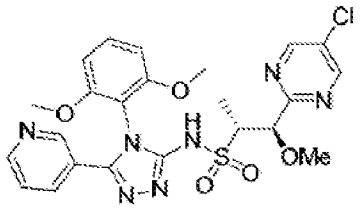
[01246] Приклад 592.0: Одержання (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



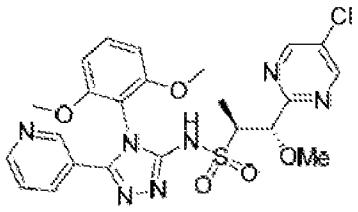
592.0

[01247] (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 592.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим (стадія 2) при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 591.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 2H), 8,62 (шир.s, 2H), 7,76 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,29 (прихований m, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,97 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (прихований m, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Гц, 3H). МС-ІЕР (позит.) m/z: 545,9 $(M+H)^+$. НФХ: спосіб 1: колонка: CC4-NT, рухома фаза: 60:40 (CO_2:MeOH); спосіб 2: колонка: AS; рухома фаза: 85:15 (CO_2:MeOH).

[01248] Приклад 593.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



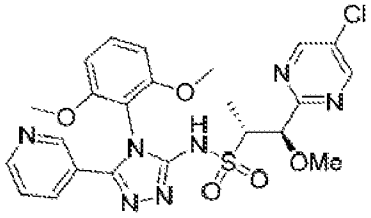
або



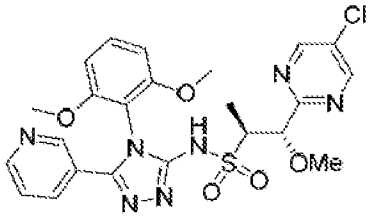
593.0

[01249] (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 593.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим (стадія 2) при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 591.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,43 (шир.s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,63 (шир.s, 2H), 7,78 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,30 (шир.s, 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 (s, 3H), 3,77 (прихований m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,1 Гц, 3H). МС-IEP (позит.) m/z: 545,9 $(M+H)^+$. НФХ: спосіб 1: колонка: CC4-NT, рухома фаза: 60:40 (CO_2:MeOH); спосіб 2: колонка: AS; рухома фаза: 85:15 (CO_2:MeOH).

[01250] Приклад 594.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



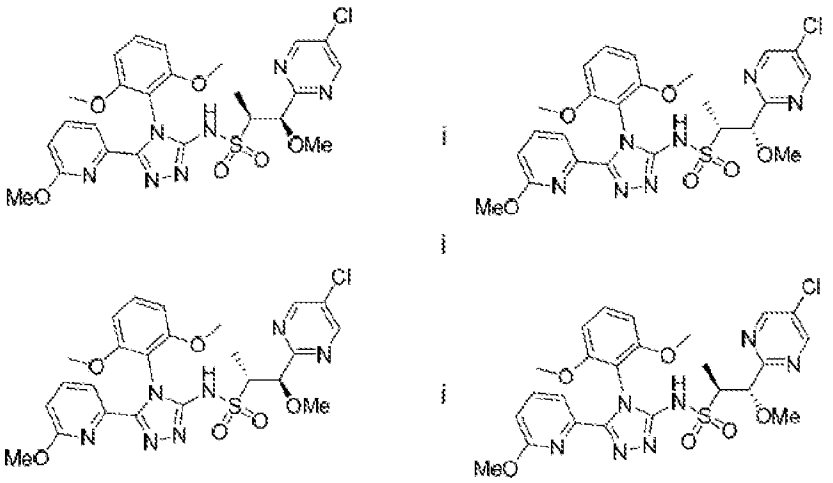
або



594.0

[01251] (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 594.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий третім (стадія 1) при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 591.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,27 (d, J =7,1 Гц, 3H). МС-IEP (позит.) m/z: 545,8 $(M+H)^+$. Очищення НФХ, 2 стадії: стадія 1, 40% MeOH; CC4-NT. Стадія 2, AS; 15% IPA.

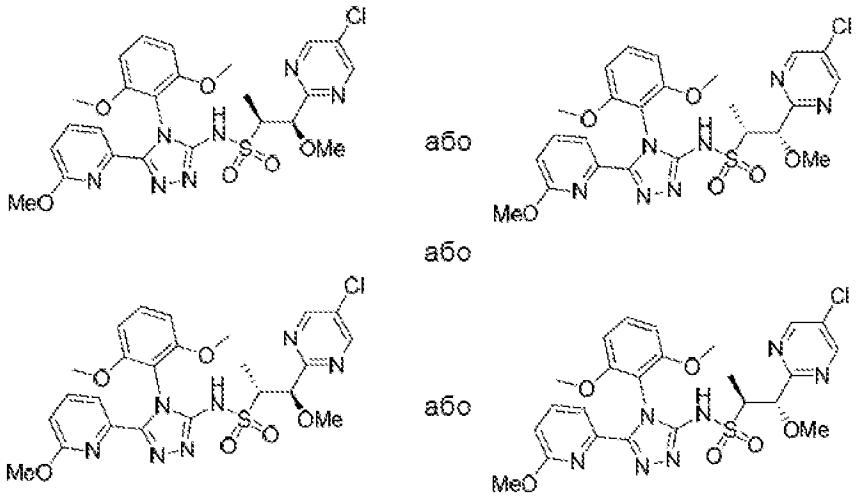
[01252] Приклад 595.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



595.0

[01253] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 595.0. Титульну сполуку одержували згідно з прикладом A із застосуванням 1.0, рацемату 14.3 (одержували за допомогою способу згідно з прикладом C) і 6-метоксипіколіногідразиду в якості цільового продукту. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 30x250 мм, 10 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01254] Приклад 596.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.

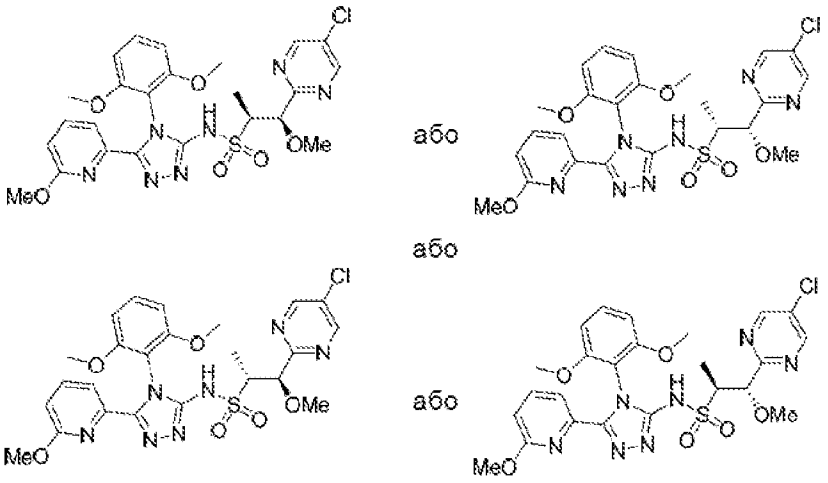


596.0

[01255] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Умови препаративного розділення суміші 595.0 (107 мг): проводили на Thar 200, 250x30 мм колонка CC4, 88 г/хв CO_2, і 42 г/хв MeOH (чистий), 35% співрозчинника, 130 г/хв. Температура 39 °C, тиск 100 бар (10 МПа), довжина хвилі 297 нм. 107 мг зразка розчиняли в 12 мл MeOH:ДХМ (2/1, об./об.), c=8,9 мг/мл. Вводили 0,7 мл розчина, 6,2 мг/проба. Цикл 11 хв, час аналізу 25 хв.

[01256] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 596.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z: 576,0 $(M+H)^+$. НФХ: 250x30 мм колонка CC4, 88 г/хв CO_2, і 42 г/хв MeOH (чистий), 35% співрозчинника, 130 г/хв. Температура 39 °C, тиск 100 бар (10 МПа), довжина хвилі 297 нм.

[01257] Приклад 597.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.

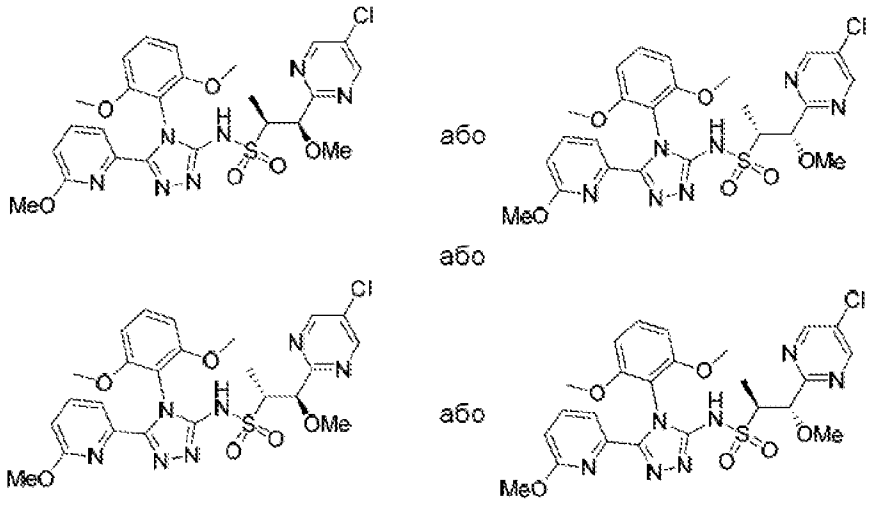


597.0

[01258] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 597.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 596.0. ^{1}H 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 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z: 575,8 $(M+H)^+$. НФХ: 250x30 мм колонка CC4, 88 г/хв CO_2, 42 г/хв MeOH (чистий), 35% співрозчинника, 130 г/хв. Температура 39 °C, тиск 100 бар (10 МПа), довжина хвилі 297 нм.

[01259] Приклад 598.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-

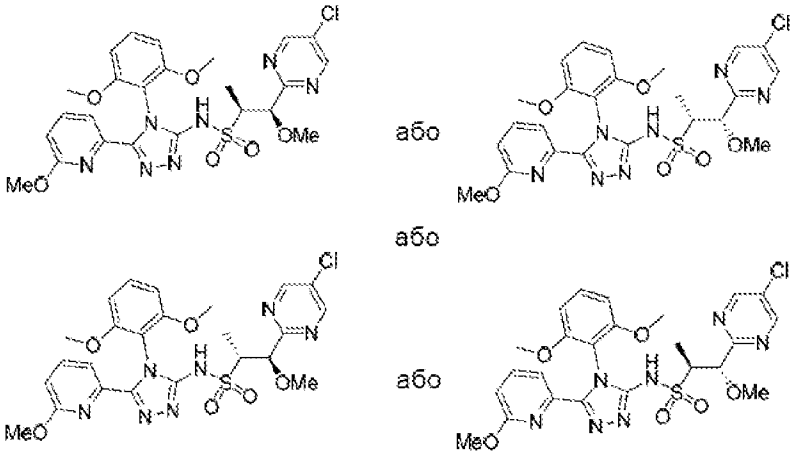
диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



598.0

[01260] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 598.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий третім при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 596.0. ^{1}H 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 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z: 575,9 $(M+H)^+$. Умови препаративного розділення 250x30 мм колонка CC4, 88 г/хв CO_2, і 42 г/хв MeOH (чистий), 35% співрозчинника, 130 г/хв. Температура 39 °C, тиск 100 бар (10 МПа), довжина хвилі 297 нм.

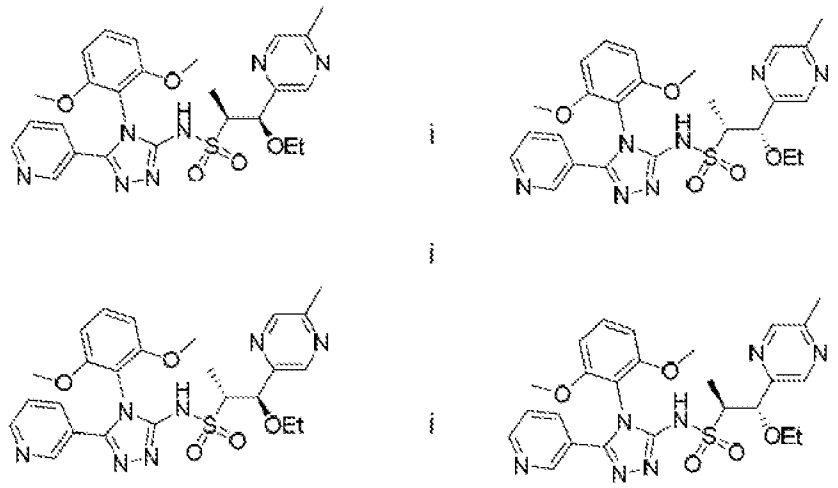
[01261] Приклад 599.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



599.0

[01262] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 599.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий четвертим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 596.0. ^{1}H 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 (прихований 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-IEP (позит.) m/z: 575,9 $(M+H)^+$. Умови препаративного розділення 250x30 мм колонка CC4, 88 г/хв CO_2, і 42 г/хв MeOH (чистий), 35% співрозчинника, 130 г/хв. Температура 39 °C, тиск 100 бар (10 МПа), довжина хвилі 297 нм.

[01263] Приклад 600.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

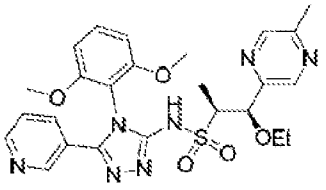


600.0

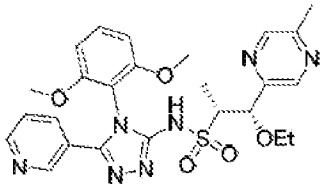
[01264] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-

1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 600.0. Титульну сполуку одержували згідно з прикладом A із застосуванням 1.0, 564.3 і гідразиду нікотинової кислоти. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01265] Приклад 601.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



або

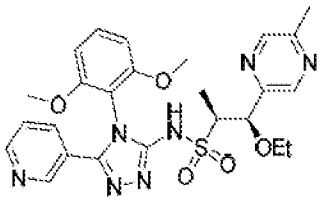


601.0

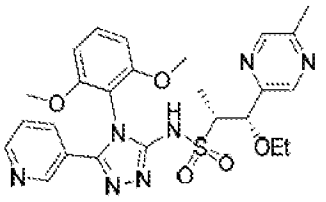
[01266] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralcel OX-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 60:40 (CO_2:MeOH); витрата: 70 мл/хв; 220 нм; тиск на виході 200 бар (20 МПа).

[01267] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 601.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralcel OX-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 60:40 (CO_2:MeOH); витрата: 70 мл/хв; пік 1.

[01268] Приклад 602.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



або

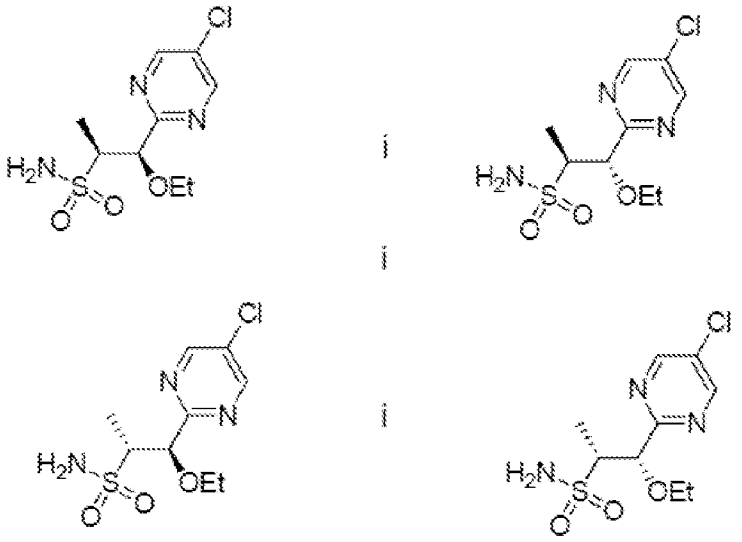


602.0

[01269] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 602.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 601.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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),

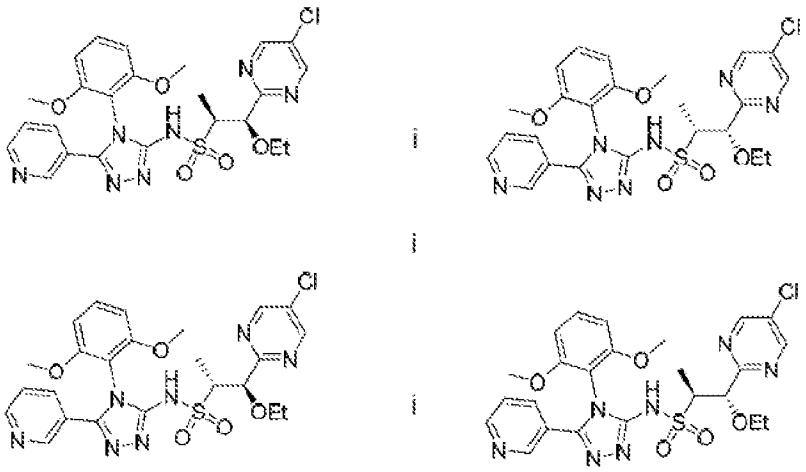
3,71 (s, 3H), 3,47-3,59 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,27 (d, J =6,8 Гц, 3H), 1,14 (dd, J = 7,0, 7,0 Гц, 3H). МС-ІЕР (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralcel OX-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 60:40 (CO_2:MeOH); витрата: 70 мл/хв.

[01270] Приклад 603.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду.



603.1

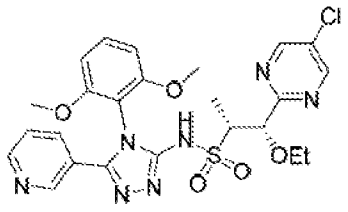
[01271] (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід, приклад 603.1. При -78 °C розчин 1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду (одержували згідно з прикладом C із застосуванням відповідного альдегіду і 12.0 (2,41 г, 4,90 ммоль)) в 2-метилтетрагідрофурані (75 мл) додавали KHMDS (1,0M, 5,39 мл, 5,39 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 5 хвилин при -78 °C і потім додавали етил-трифторметансульфонат (0,635 мл, 4,90 ммоль). Після 45-хвилинного перемішування аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Додавали насичений розчин NH_4Cl при -78 °C і нагрівали реакційну суміш до КТ. Потім розділяли реакційну суміш в EtOAc і воді, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Реакційну суміш очищували на оксиді кремнію, елюючи з градієнтом (0-100%) сумішами гексани/EtOAc. Об'єднували цільові фракції і концентрували у вакуумі. Потім розчиняли залишок в анізоле (2 мл) і ДХМ (10 мл) і обробляли ТФО (10 мл). Після перемішування при КТ протягом ночі концентрували реакційну суміш досуха. Залишок очищували на оксиді кремнію, елюючи зі східчастим градієнтом (0-20%) сумішами MeOH в ДХМ. Потім об'єднували цільові фракції і концентрували у вакуумі. МС-ІЕР (позит.) m/z: 280,1 $(M+H)^+$.



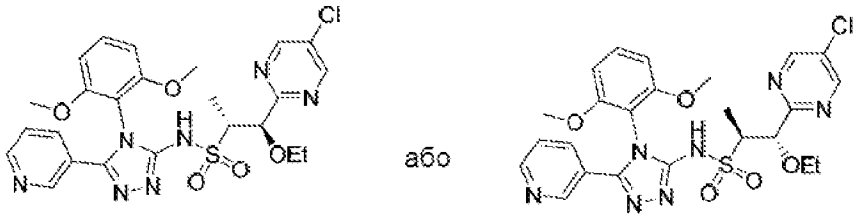
603.0

[01272] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід, приклад 603.0. Згідно з прикладом A із застосуванням 1.0, 603.1 і гідразиду нікотинової кислоти одержували цільовий продукт. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01273] Приклад 604.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду.



або

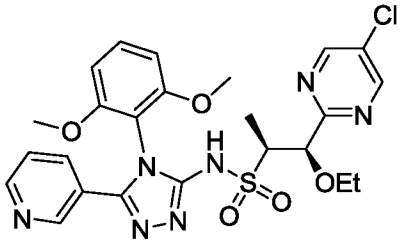


604.0

[01274] Проводили кінцеве хіральне розділення шляхом НФХ. Спосіб очищення НФХ, 3 стадії: стадія 1: AS (10 мкм); 85% CO_2/15% MeOH; 70 мл/хв; 220 нм. Стадія 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO_2; 70 мл/хв; 220 нм. Стадія 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO_2; 70 мл/хв; 220 нм.

[01275] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід, приклад 604.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим (стадія 1) при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,17 (шир.s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,62 (прихований 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 (прихований m, 1H), 6,60 (dd, J = 8,8, 8,8 Гц, 2H), 5,0 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 3,78 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z: 560,9 $(M+H)^+$. Спосіб очищення НФХ, 3 стадії: стадія 1: AS (10 мкм); 85% CO_2/15% MeOH; 70 мл/хв; 220 нм. Стадія 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO_2; 70 мл/хв; 220 нм. Стадія 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO_2; 70 мл/хв; 220 нм.

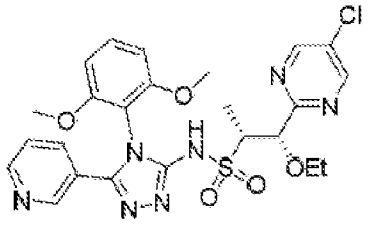
[01276] Приклад 605.0: Одержання (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонаміду.



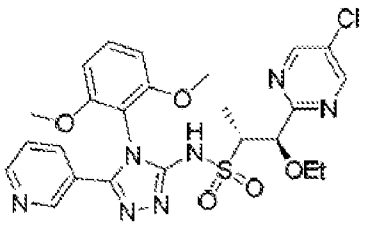
605.0

[01277] (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, приклад 605.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим (стадія 3) при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 604.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований m, 1H), 6,61 (dd, J = 8,7, 8,7 Гц, 2H), 5,0 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 3,78 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z: 560,9 $(M+H)^+$. Спосіб очищення НФХ, 3 стадії: стадія 1: AS (10 мкм); 85% CO_2/15% MeOH; 70 мл/хв; 220 нм. Стадія 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO_2; 70 мл/хв; 220 нм. Стадія 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO_2; 70 мл/хв; 220 нм.

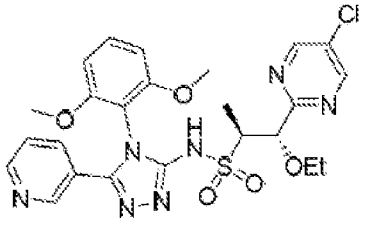
[01278] Приклад 606.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду.



або



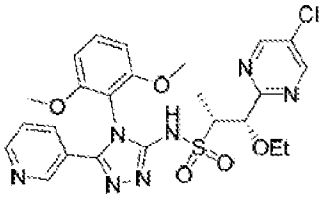
або



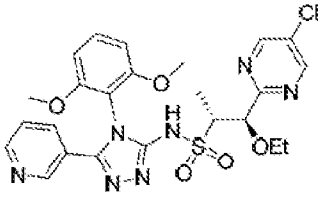
606.0

[01279] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід, приклад 606.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим (стадія 2) при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 604.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,78 (шир.s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,62 (шир.s, 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 (прихований 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 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z: 560,9 $(M+H)^+$. Спосіб очищення НФХ, 3 стадії: стадія 1: AS (10 мкм); 85% CO_2/15% MeOH; 70 мл/хв; 220 нм. Стадія 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO_2; 70 мл/хв; 220 нм. Стадія 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO_2; 70 мл/хв; 220 нм.

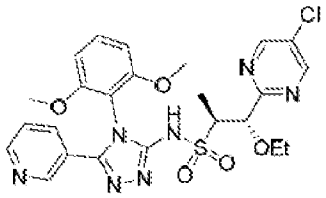
[01280] Приклад 607.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду.



або



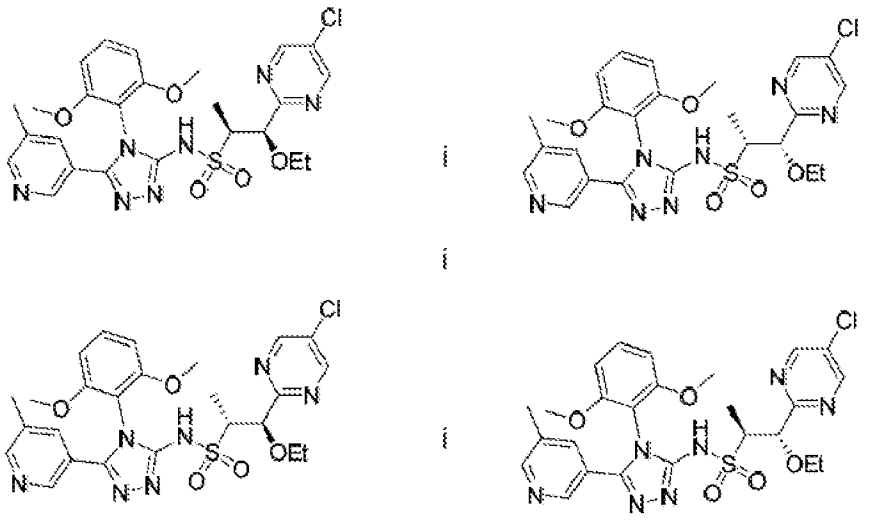
або



607.0

[01281] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід, приклад 607.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим (стадія 2) при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 604.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,78 (шир.s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,62 (шир.s, 2H), 7,74 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 8,6, 8,6 Гц, 1H), 7,28 (прихований 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 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z: 560,9 $(M+H)^+$. Спосіб очищення НФХ, 3 стадії: стадія 1: AS (10 мкм); 85% CO_2/15% MeOH; 70 мл/хв; 220 нм. Стадія 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO_2; 70 мл/хв; 220 нм. Стадія 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO_2;70 мл/хв; 220 нм.

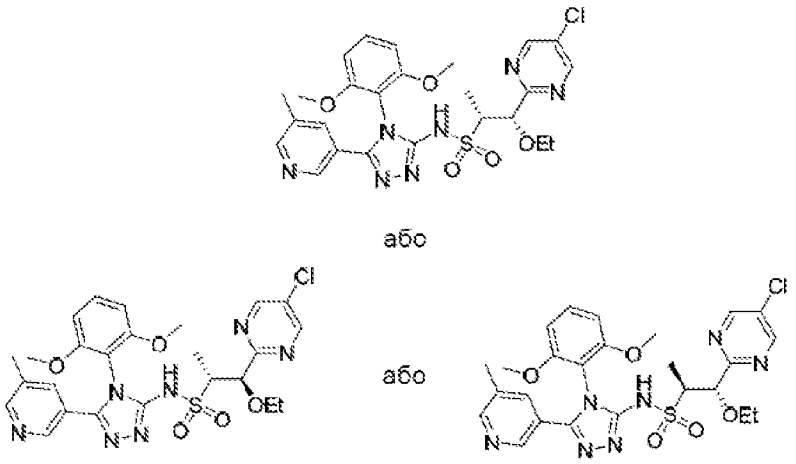
[01282] Приклад 608.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду.



608.0

[01283] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід, приклад 608.0. Згідно з прикладом B із застосуванням 2.0 і 603.1 одержували цільовий продукт. Залишок очищували на силікагелі, елюючи сумішами 0-20% ДХМ/MeOH. Речовину додатково очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01284] Приклад 609.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду.



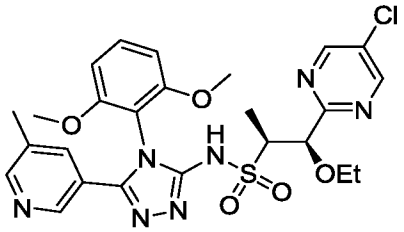
609.0

[01285] Кінцеве хіральне розділення проводили шляхом НФХ. Очищення НФХ, 3 стадії:

стадія 1, спосіб препаративної НФХ на хіральній колонці: колонка: піридин (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 89:11 (A:B), A: рідкий CO_2, B: MeOH, витрата: 70 мл/хв, темп. печі/колонки: 40 °C, тиск на виході: 100 бар (10 МПа). Стадія 2, препаративна НФХ на хіральній колонці, колонка: Chiralpak AD-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 76:24 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH, витрата: 70 мл/хв, темп. печі/колонки: 40 °C, тиск на виході: 100 бар (10 МПа). Стадія 3, препаративна НФХ на хіральній колонці, колонка: Chiralcel OX-H (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 65:35 (A:B), A: рідкий CO_2, B: MeOH, витрата: 70 мл/хв, темп. печі/колонки: 40 °C, тиск на виході: 100 бар (10 МПа).

[01286] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід, приклад 609.0. Титульну сполуку очищували шляхом НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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-IEP (позит.) m/z: 574,1 $(M+H)^+$.

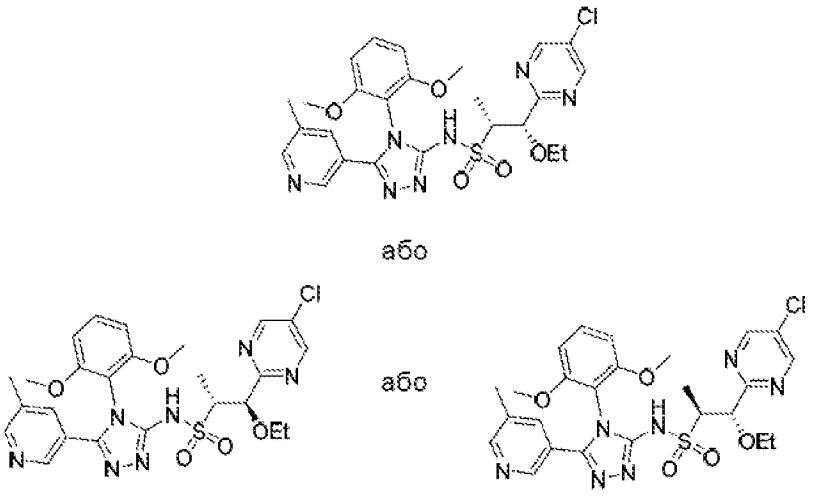
[01287] Приклад 610.0: Одержання (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонаміду.



610.0

[01288] (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, приклад 610.0. Титульну сполуку очищували шляхом НФХ в умовах, що описані в прикладі 609.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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-IEP (позит.) m/z: 574,1 $(M+H)^+$.

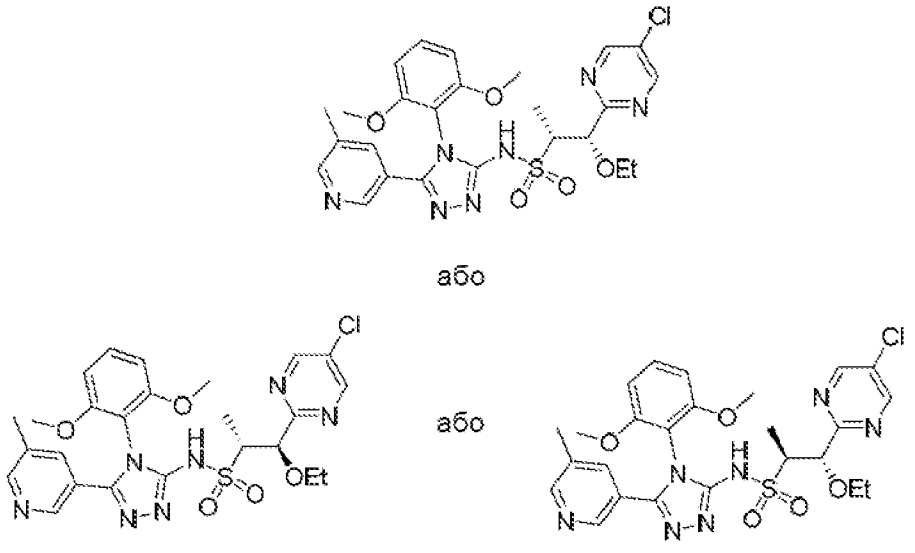
[01289] Приклад 611.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду.



611.0

[01290] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід, приклад 611.0. Титульну сполуку очищували шляхом НФХ в умовах, що описані в прикладі 609.0. ^{1}H 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 (прихований m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z: 574,2 $(M+H)^+$.

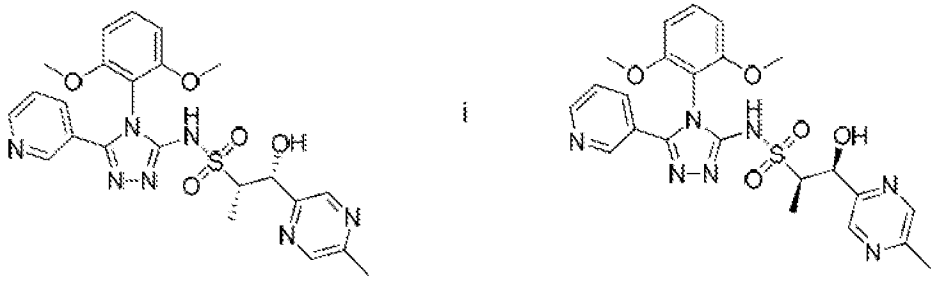
[01291] Приклад 612.0: Одержання (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонаміду.



612.0

[01292] (1S,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етоксипропан-2-сульфонамід, приклад 612.0. Титульну сполуку очищували шляхом НФХ в умовах, що описані в прикладі 609.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 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 (прихований m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z: 574,1 $(M+H)^+$.

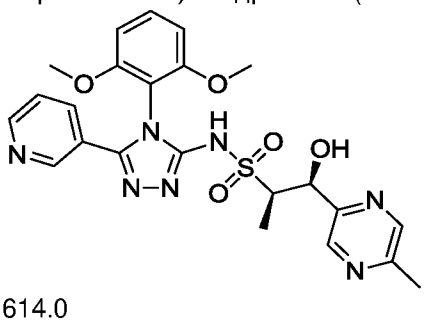
[01293] Приклад 613.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



613.0

[01294] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 613.0. Згідно з прикладом А із застосуванням 1.0, 567.2 (використовували основні синдіастереомери) і гідразиду нікотинової кислоти одержували цільовий TBS-захищений продукт. Видалення захисної групи TBS проводили наступним чином. При 23 °C в розчин відповідного TBS-захищеного спирту (1 екв.) в ТГФ (0,5М) додавали TBAF (3 екв.). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 23 °C. Потім концентрували речовину і очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Agilent SB-C8, 30x250 мм, 5 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту.

[01295] Приклад 614.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.

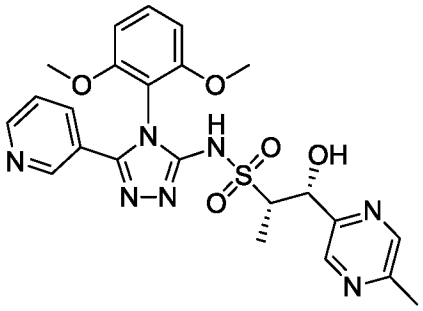


614.0

[01296] Кінцеве хіральне розділення проводили шляхом НФХ. Спосіб НФХ: 25% MeOH, AD-H (250x20 мм, внутр. діам.), 70 мл/хв, 179 бар (17,9 МПа), 270 нм.

[01297] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразини)-2-пропансульфонамід, приклад 614.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим при проведенні НФХ в умовах, що описані вище. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,15 (d, J = 7,0 Гц, 3H). МС-ІЕР (позит.) m/z: 512,2 $(M+H)^+$. Спосіб НФХ: 25% MeOH, AD-H (250x20 мм внутр. діам.), 70 мл/хв, 179 бар (17,9 МПа), 270 нм.

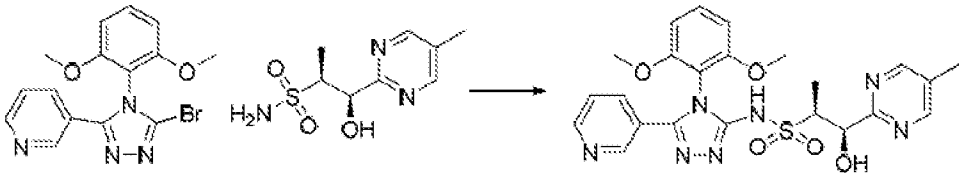
[01298] Приклад 615.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.



615.0

[01299] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 615.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим при проведенні НФХ в умовах, що описані в прикладі 614.0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,8 Гц, 3H). МС-ІЕР (позит.) m/z: 512,2 $(M+H)^+$. Спосіб НФХ: 25% MeOH, AD-H (250x20 мм внутр. діам.), 70 мл/хв, 179 бар (17,9 МПа), 270 нм.

[01300] Приклад 616.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



2.1 616.0

[01301] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 616.0. В пробірку, що містить (1R,2S)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (0,188 г, 0,81 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (0,352 г, 0,98 ммоль), йодид міді (I) (0,076 г, 0,40 ммоль), карбонат цезію (0,620 г, 1,90 ммоль) і транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександіамін (0,244 мл, 1,55 ммоль), додавали дегазований безводний 1,4-діоксан (1,63 мл). Через реакційний розчин продували аргон. Через 15 хвилин гріли темно-синій гетерогенний розчин на попередньо нагрітій плитці-мішалці при 80 °C. Через 17 годин аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Потім охолоджували реакційну суміш до КТ і в суміш обережно додавали водний розчин тіосульфату натрію. Після трикратної екстракції ДХМ об'єднували органічні шари і потім сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Реакційну суміш очищували шляхом обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-C18, 30x250 мм, 10 мкм, градієнт 10-95% сумішей вода/ACN, що містять 0,1% ТФО, протягом 25 хвилин, витрата 50 мл/хв). Об'єднували цільові фракції і ліофілізували з одержанням чистого продукту. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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-ІЕР (позит.) m/z: 511,9 $(M+H)^+$.

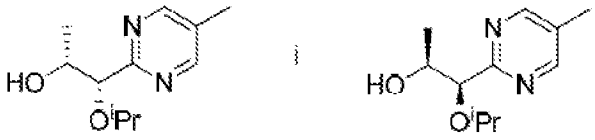
[01302] Приклад 617.0: Одержання (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

617.1

[01303] (1R,2R)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-1,2-діол і (1S,2S)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-1,2-діол. В розчин (E)-5-метил-2-(проп-1-ен-1-іл)піримідину (5,68 г, 42,3 ммоль) і 4-оксиду 4-метилморфоліну (7,44 г, 63,5 ммоль) в ацетоні (60 мл) і воді (6 мл) додавали тетраоксид осмію (4 мас.% у воді, 0,673 мл, 0,110 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 19 годин. Потім пропускали реакційну суміш через картридж Varian Chem-Elut для видалення води і концентрували у вакуумі. Вода зберігалася, залишок розчиняли в ДХМ, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом флеш-хроматографії (100 г колонка Biotage ultra, 0-10% MeOH/ДХМ) з одержанням титульної сполуки 617.1 (5,1 г, 30,3 ммоль, вихід 71,6%) у вигляді бежевої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 169,1 $(M+H)^+$.

617.2

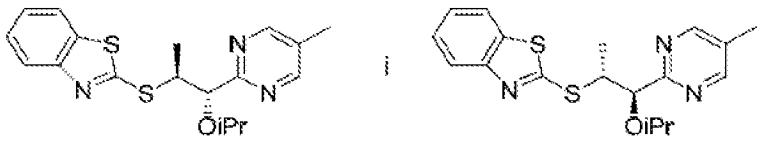
[01304] 5-метил-2-(2R,3R)-3-метилоксиран-2-іл)піримідин і 5-метил-2-(2S,3S)-3-метилоксиран-2-іл)піримідин. В розчин 617.1 (5,1 г, 30,3 ммоль) і ДХМ (100 мл) при КТ на водяній бані, що використовується для охолодження, додавали 1,1,1-триметоксіетан (7,72 мл, 60,6 ммоль), потім по краплях хлортриметилсилан (7,70 мл, 60,6 ммоль) протягом 10 хвилин. Через 6,5 години додавали додаткові кількості 1,1,1-триметоксіетану (5 мл) і хлортриметилсилану (5 мл). Реакційну суміш додатково перемішували протягом 17 годин, аналіз РХМС вказував на ~78% конверсію. Реакційну суміш обробляли додатковою кількістю 1,1,1-триметоксіетану (3 мл) і хлортриметилсилану (3 мл) і перемішували ще 24 години. Концентрували реакційну суміш у вакуумі. Залишок поміщали в MeOH (80 мл) і обробляли карбонатом калію (8,38 г, 60,6 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин відфільтровували утворені тверді речовини і концентрували фільтрат у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії (100 г колонка Biotage ultra, 0-100% EtOAc/гексани) з одержанням 617.2 (3,35 г, 22,3 ммоль, вихід 74%) у вигляді прозорої світло-жовтої маслянистої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 151,2 $(M+H)^+$.



617.3

[01305] (1R,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-ол і (1S,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-ол. В колбу, що містить розчин 617.2 (128 мг, 0,85 ммоль) в ДХМ/iPrOH (1/1, 2 мл), при 0 °C в атмосфері N_2 додавали $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,054 мл, 0,43 ммоль). Після перемішування протягом 45 хвилин при 0 °C нагрівали реакційну суміш до КТ і потім гріли при 40 °C при перемішуванні протягом 18 годин. Аналіз РХМС вказував на повну конверсію в суміш продуктів з співвідношенням ~3:2, що відповідає за масою цільовим продуктам, де, як було показано, основний більш полярний пік відповідав цільовому 1-ізопропокси-продукту. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до КТ, концентрували у вакуумі і поміщали в невеликий шар силікагелю з ДХМ і очищували шляхом флеш-хроматографії (50 г колонка Biotage ultra, 5-80%

3:1 EtOAc:EtOH/гексан). Основний більш полярний продукт 617.3 (83 мг, 0,40 ммоль, вихід 46%) виділяли у вигляді білої клейкої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 211,1 $(M+H)^+$.

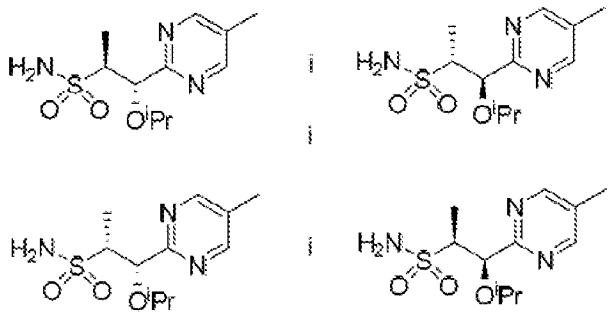


617.4

[01306] 2-(((1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл)тіо)-бензо[d]тіазол і 2-(((1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл) тіо)бензо[d]тіазол. В колбу, що містить трифенілфосфін (160 мг, 0,61 ммоль) в толуолі (0,8 мл), в атмосфері N_2 при 0 °C додавали діетилазодикарбоксилат (40 мас.% розчин в толуолі, 270 мкл, 0,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім додавали 617.3 (83 мг, 0,40 ммоль) в толуолі (0,8 мл) і перемішували реакційну суміш ще 10 хвилин. Додавали бензо[d]тіазол-2-тіол (99 мг, 0,59 ммоль) і залишали реакційну суміш нагріватися до КТ при перемішуванні на 16 годин. Реакційну суміш безпосередньо поміщали в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії (50 г Biotage ultra, 0-35% EtOAc:гексани) з одержанням 617.4 (87 мг, 0,242 ммоль, вихід 61%) у вигляді прозорої безбарвної речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 360,2 $(M+H)^+$.

617.5

[01307] 2-(((1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл) бензо[d]тіазол і 2-(((1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл) сульфоніл)бензо[d]тіазол. Розчин 617.4 (1,1 г, 3,1 ммоль) в ДХМ (9,5 мл) при 0 °C обробляли 3-хлорпероксибензойною кислотою (77% макс., 1,54 г, 6,9 ммоль). Потім перемішували реакційну суміш при 0 °C протягом 1 години, після чого видаляли охолоджувальну баню. Після перемішування при КТ протягом 18 годин гасили реакцію насиченим водним розчином бісульфіту натрію (12 мл) і насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл) і потім перемішували реакційну суміш протягом 10 хвилин. Потім екстрагували реакційний продукт EtOAc (2x40 мл) і об'єднували органічні шари, промивали насиченим водним $NaHCO_3$ (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі з одержанням білої клейкої речовини. Очищення шляхом флеш-хроматографії (100 г Biotage ultra, 0-100% 3:1 EtOAc:EtOH/гексан) призводило до одержання 617.5 (0,81 г, 2,1 ммоль, вихід 68%) у вигляді білої піни. РХМС-IEP (позит.) M/Z: 392,2 $(M+H)^+$.

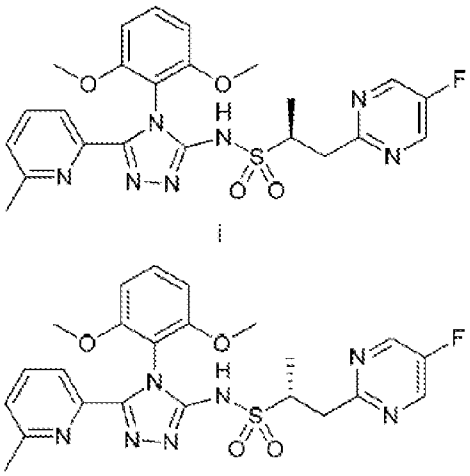


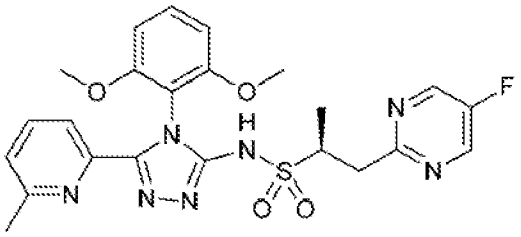
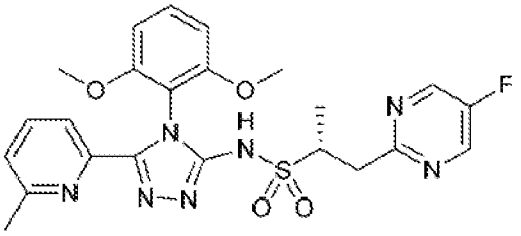
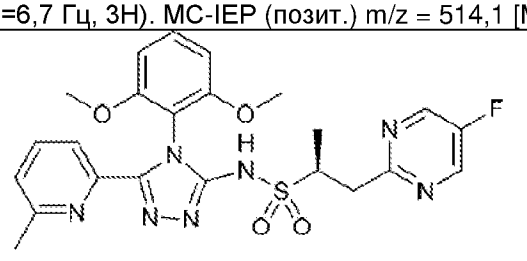
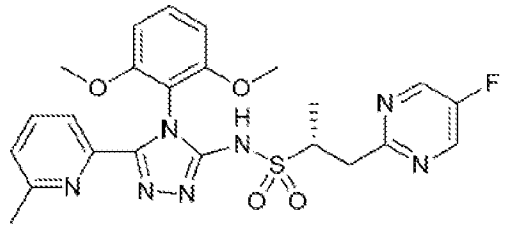
617.0

[01308] (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. Розчин 2-(((1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)бензо[d]тіазолу і 2-(((1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)-бензо[d]тіазолу (0,85 г, 2,17 ммоль) в MeOH (7,2 мл) при 0 °C обробляли карбонатом калію (0,6 г, 4,34 ммоль). Потім перемішували реакційну суміш при 0 °C в атмосфері N_2 і залишали повільно нагріватися до КТ протягом ночі при перемішуванні. Концентрували реакційну суміш у вакуумі і повторно суспендували залишок у воді (15 мл), потім додавали (амінооксі)сульфокислоту (0,491 г, 4,34 ммоль) і ацетат калію (0,213 г, 2,17 ммоль). Потім перемішували реакційну суміш при КТ протягом 2 годин. Аналіз РХ/МС вказував на утворення цільового продукту у вигляді двох піків з співвідношенням 1:1. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3x50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії (50 г колонка Biotage ultra, 2-6% MeOH в ДХМ) з одержанням 617.0 (0,53 г, 1,93 ммоль, вихід 89%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. Аналіз ЯМР вказував на цільовий продукт, в якому повністю відбувалася епімеризація. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 274,2 $(M+H)^+$.

[01309] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 205.0, із застосуванням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

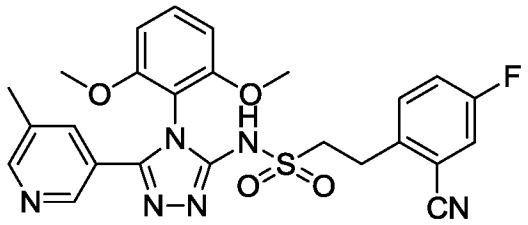
Таблиця 15

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
618.0	(N-((2,6-диметоксифеніл)-карбамотіоїл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 431.1), 6-метилнікотиногідразид (приклад 3.13), ацетат ртуті (II) (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA), ТФО (комерційно доступна в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 514,1 $(M+H)^+$

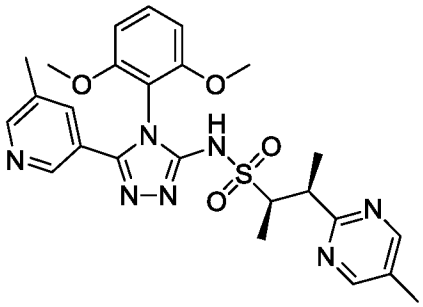
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
619.0	Рацемат 618.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 20% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 10 мл, 11 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z = 514,1 [M+H].
620.0	Рацемат проміжної сполуки 618.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (2x15 см колонка IA, 60 мл/хв 20% MeOH/CO_2. Тиск на виході = 100 бар (10 МПа); довжина хвилі = 220 нм; об'єм проби = 10 мл, 11 мг/мл 1:1 MeOH:ДХМ). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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-ІЕР (позит.) m/z = 514,1 [M+H].

[01310] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 16

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
621.0	2-(2-ціано-4-фторфеніл)-етансульфонамід (приклад 8.0). 5-метилнікотиногідразид (приклад 3.11), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), ацетат ртуті (комерційно доступний в VWR International, Radnor, PA, USA) застосовували замість нітрату срібла, ТФО (доступна в комерційнох джерелах).	 2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід ^{1}H 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-ІЕР (позит.) m/z = 523,1 [M+H].

[01311] Приклад 622.0: Одержання (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.

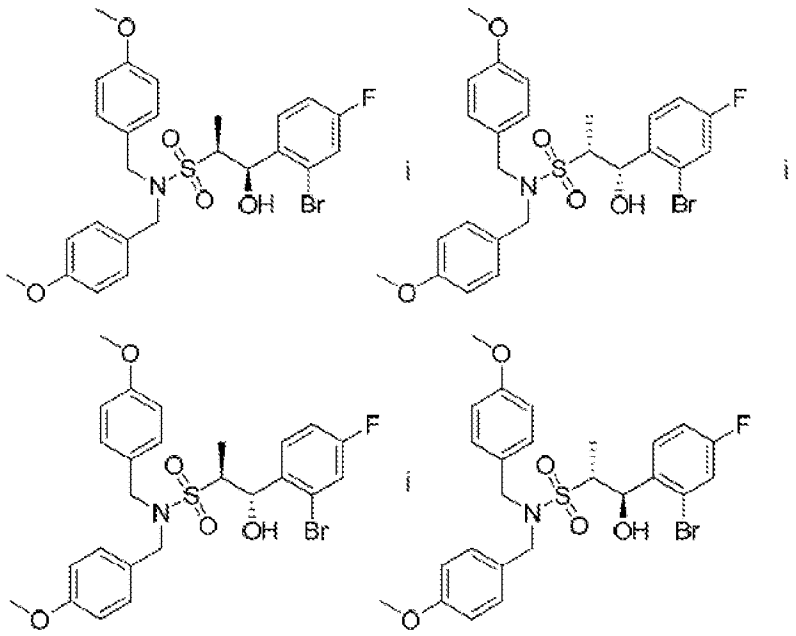


622.0

[01312] (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 622.0. Пробірку, що містить (2R,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (346 мг, 1,51 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (749 мг, 2,00 ммоль), трифлат міді (II) (289 мг, 0,80 ммоль), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександіамін (0,48 мл, 3,04 ммоль) і карбонат калію (540 мг, 3,91 ммоль), дегазували і потім повторно заповнювали азотом. В суміш додавали безводний 1,4-діоксан (3,0 мл) і потім гріли темно-синій гетерогенний розчин на попередньо нагрітій плитці-мішалці при 80 °C і відслідковували шляхом РХ-МС. Через 21 час охолоджували реакційну суміш до КТ і потім розводили водою. В темно-синій гетерогенний розчин обережно додавали 1н. водний розчин HCl для доведения pH до pH ~7. Після чотирьохкратної екстракції ДХМ об'єднували органічні шари і потім промивали один раз 1М водним тіосульфатом натрію. Після сушіння органічного шару над безводним сульфатом магнію, фільтрування і концентрування у вакуумі синьо-зелений залишок поміщали в колонці із силікагелем (0-70% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах) з одержанням білої твердої речовини. Тверду речовину перекристалізовували з EtOH з одержанням (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (306 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-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 (позит.) m/z: 524,3 $(M+H)^+$.

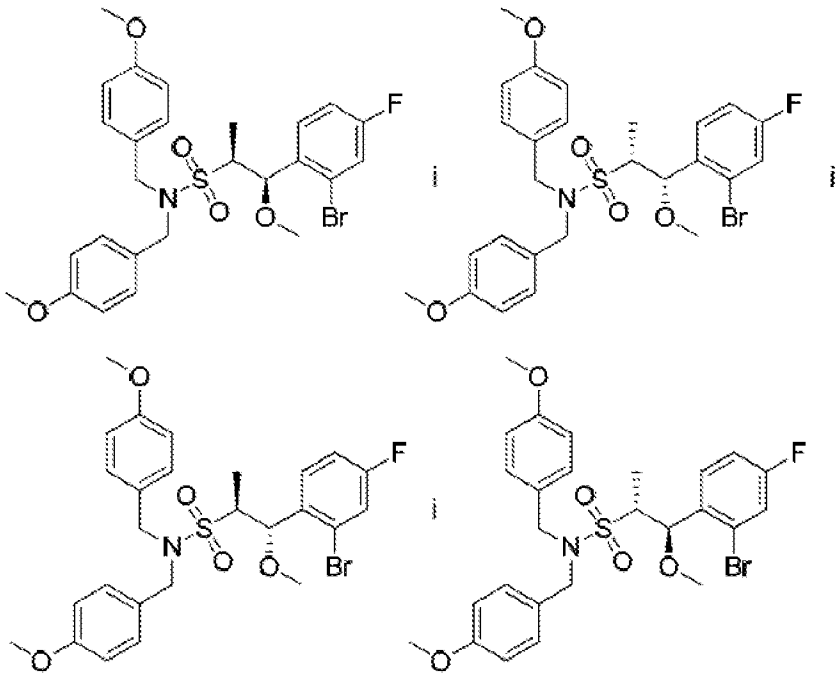
[01313] Приклад 623.0: Одержання (1R,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-

пропансульфонаміду і (1S,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1R,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



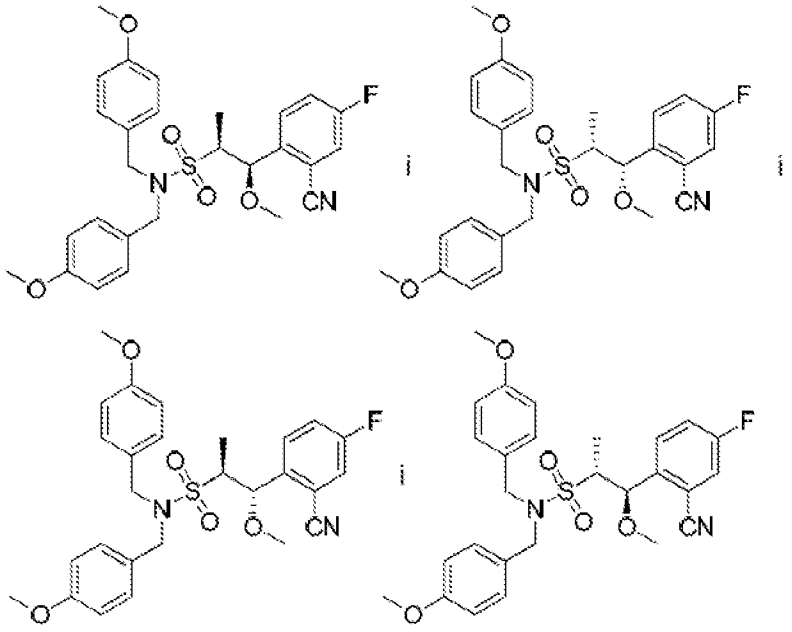
623.1

[01314] (1R,2R)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 623.1. N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонамід (14,3 г, 40,9 ммоль) переганяли у вигляді азеотропу з толуолом. Додавали ТГФ (160 мл) і охолоджували суміш до -78 °C. По краплях вводили н-бутиллітій (2,5M в гексанах, 18,01 мл, 45,0 ммоль) і перемішували суміш протягом 15 хвилин. По краплях вводили розчин 2-бром-4-фторбензальдегіду (одержували в Oakwood Products, Inc., 9,97 г, 49,1 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) протягом 15 хвилин. Суміш витримували при -78 °C протягом 30 хвилин і потім видаляли охолоджувальну баню і продовжували перемішувати протягом 1 години. Реакційну суміш повторно охолоджували до -78 °C і гасили реакцію насиченим розчином NH_4Cl (200 мл) і витримували при -18 °C протягом ночі. Додавали ДХМ (200 мл) і розділяли шари. Суміш додатково екстрагували ДХМ (3x50 мл) і об'єднували органічні шари, сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Очищення на колонці з 330 г силікагелю при градієнтному елююванні 0-100% сумішами EtOAc/гексани призводило до одержання 623.1, 1-(2-бром-4-фторфеніл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду (19,6 г, 35,5 ммоль, вихід 87%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) M/Z: 574,0 $(M+Na)^+$.



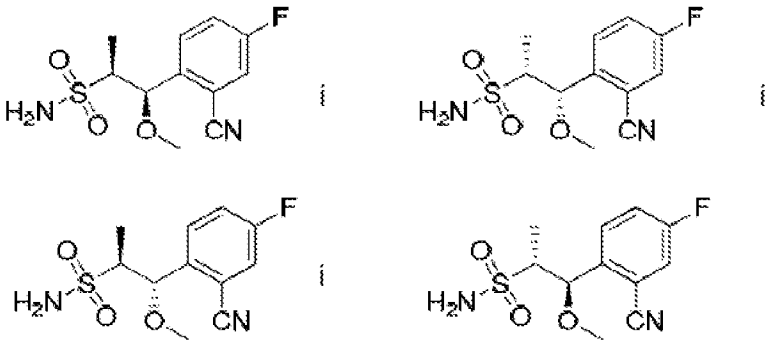
623.2

[01315] (1R,2S)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(2-бром-4-фторфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 623.2. В 500 мл круглодонну колбу додавали 623.1 (5,06 г, 9,16 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (50 мл). По краплях вводили біс(триметилсиліл)амід калію в ТГФ (1,0М, 10,08 мл, 10,08 ммоль) в атмосфері N_2 при -78 °С при перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 15 хвилин. Потім по краплях додавали йодметан (стабілізований, 0,626 мл, 10,08 ммоль) в атмосфері N_2 при -78 °С при перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 15 хвилин і потім видаляли баню сухий лід-ацетон. Реакційну суміш залишали перемішуватися при КТ і відслідковували шляхом РХМС. Через 2,5 години гасили реакцію насиченим водним розчином NH_4Cl (50 мл) і розводили суміш водою (100 мл) і екстрагували EtOAc (2x100 мл). Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (330 г), елюючи з градієнтом 0-30% сумішами EtOAc в ДХМ, з одержанням 623.2 1-(2-бром-4-фторфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду (4,75 г, 8,39 ммоль, вихід 92%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 588,0 $(M+Na)^+$.



623.3

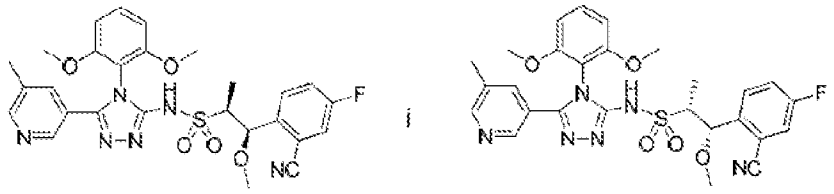
[01316] (1R,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 623.3. В 60 мл пробірку з мембраною поміщали 623.2 (1,5 г, 2,65 ммоль), ціанід цинку (0,466 г, 3,97 ммоль) і ДМА (17 мл). Суміш дегазували N_2. Додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій (0,61 г, 0,53 ммоль) і знову дегазували суміш. Потім реакційну суміш гріли в атмосфері азоту при 100 °С протягом 19 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ і потім розводили водою (150 мл) і EtOAc (150 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (3x150 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю (40 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексанах, з одержанням 623.3: 1-(2-ціано-4-фторфеніл)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду (1,35 г, 2,63 ммоль, вихід 99%) у вигляді блідо-жовтої густої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 535,2 $(M+Na)^+$.



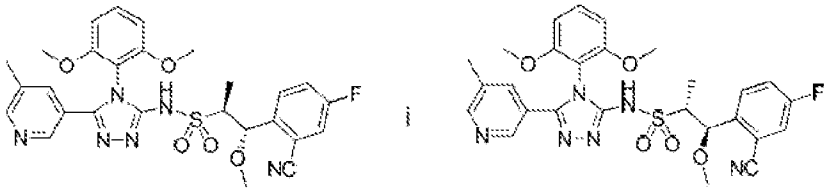
623.4

[01317] (1R,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 623.4. Сполуку згідно з прикладом 623.3 (1,35 г, 2,63 ммоль) обробляли анізолом (безводний, 1,15 мл, 10,53 ммоль) і ТФО (9,78 мл, 132 ммоль) при КТ і відслідковували

шляхом РХМС. Через 4 години концентрували реакційну суміш у вакуумі. Суміш наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (40 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами EtOAc в гексані, з одержанням 623.4 (0,68 г, 2,49 ммоль, вихід 95%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 295,1 $(M+Na)^+$.



або

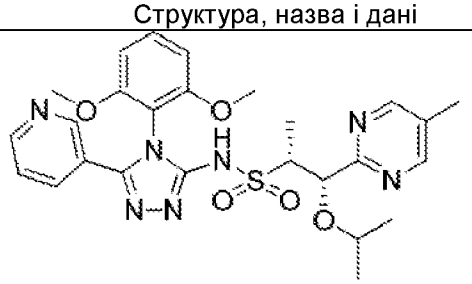
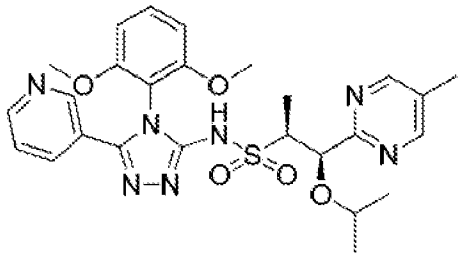


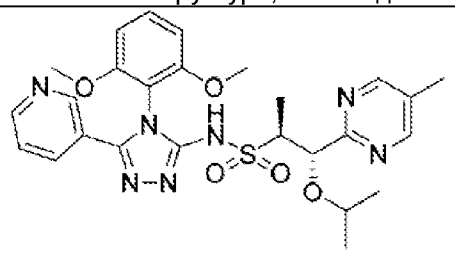
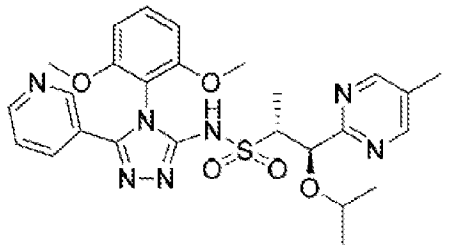
623.0

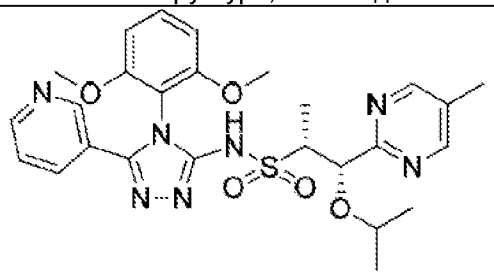
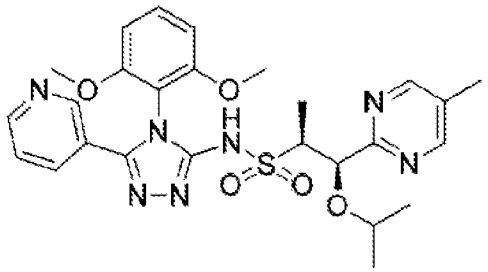
[01318] (1R,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, приклад 623.0. Суміш 623.4 1-(2-ціано-4-фторфеніл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду (110 мг, 0,405 ммоль) і 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридину (152 мг, 0,405 ммоль) переганяли у вигляді азеотропу з толуолом в 40 мл пробірці на роторному випарнику при 50 °C. В суміш додавали 1,4-діоксан (2,03 мл), карбонат цезію (330 мг, 1,01 ммоль) і (1R,2R)-(-)-N,N''-диметилциклогексан-1,2-діамін (128 мкл, 0,81 ммоль). Реакційну суміш дегазували аргоном. В суміш додавали йодид міді (I) (77 мл, 0,401 ммоль). Суміш гріли при 90 °C протягом ночі. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (15 мл) і екстрагували суміш ДХМ (3x15 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом 0-100% сумішами MeOH в ДХМ, з одержанням неочищеного продукту. Суміш діастереомерів очищували шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ з використанням Capcell Pak C18 (UG120 5 мкм, 30x250 мм), 0,1% ТФО в CH_3CN/H_2O, градієнт 5-95% протягом 35 хвилин, з одержанням розділеної пари діастереомерів 623.0 у вигляді білуватої твердої речовини (43 мг, сіль ТФО). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 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). РХМС-IEP (позит.) M/Z: 567,2 $(M+H)^+$.

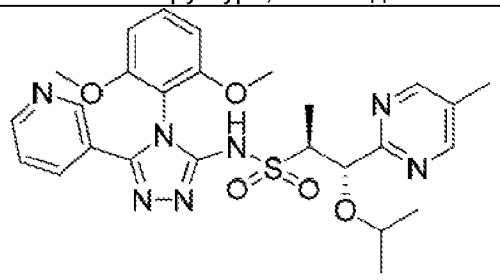
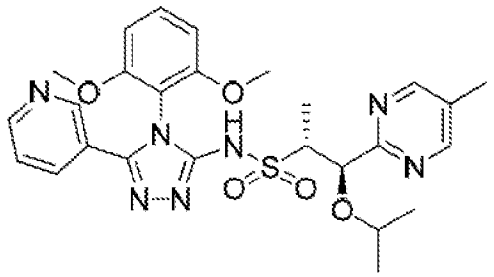
[01319] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі B, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 17

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
624.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (приклад 2.1). Рацемічну суміш очищували за допомогою способу препаративної НФХ №1 (очищення №1): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 80:20 (A:B) A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, 220 нм, тиск на вході 179 - 186 бар (17,9-18,6 МПа), потім за допомогою способу препаративної НФХ №2 (очищення №2): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 82:18 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, 220 нм, тиск на вході 179 бар (17,9 МПа), одержували пік, елюючий другим	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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), 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,0 $(M+H)^+$.

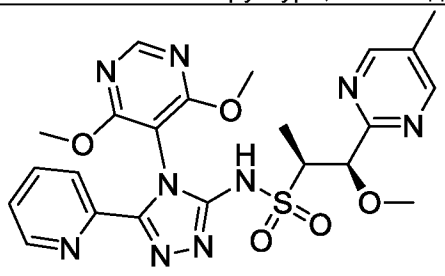
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
625.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (приклад 2.1). Рацемічну суміш очищували за допомогою способу препаративної НФХ №1 (очищення №1): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 80:20 (A:B) A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, 220 нм, тиск на вході 179 - 186 бар (17,9-18,6 МПа), потім за допомогою способу препаративної НФХ №2 (очищення №2): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 82:18 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, 220 нм, тиск на вході 179 бар (17,9 МПа), одержували пік 3.	 або  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,0 $(M+H)^+$.

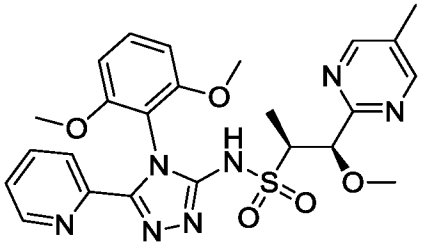
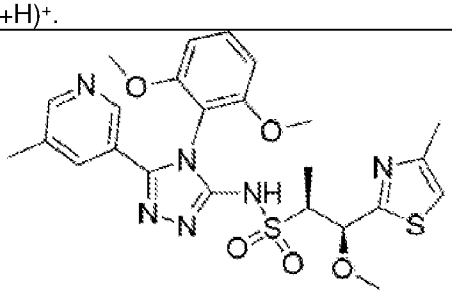
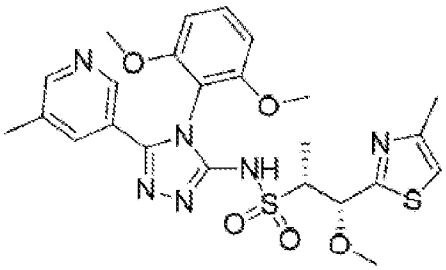
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
626.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (приклад 2.1). Рацемічну суміш очищували за допомогою способу препаративної НФХ №1 (очищення №1): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 80:20 (A:B) A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, 220 нм, тиск на вході 179 - 186 бар (17,9-18,6 МПа), потім за допомогою способу препаративної НФХ №2 (очищення №2): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 82:18 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, 220 нм, тиск на вході 179 бар (17,9 МПа), одержували пік 4.	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
627.0	1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 617.0), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (приклад 2.1). Рацемічну суміш очищували за допомогою способу препаративної НФХ №1 (очищення №1): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 80:20 (A:B) A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, 220 нм, тиск на вході 179 - 186 бар (17,9-18,6 МПа), потім за допомогою способу препаративної НФХ №2 (очищення №2): колонка: ChiralPak AD-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 82:18 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, 220 нм, тиск на вході 179 бар (17,9 МПа), одержували пік 1.	 або  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,0 $(M+H)^+$.

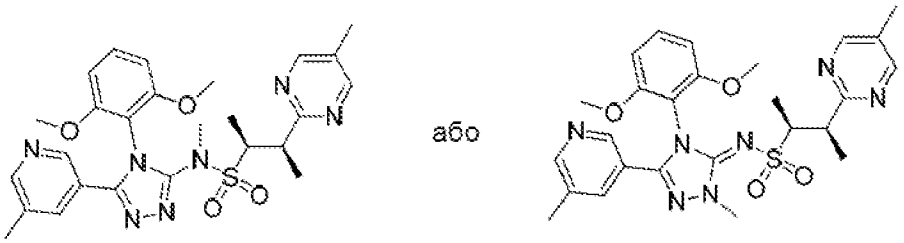
[01320] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 18

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
628.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), піколіногідразид (Enamine), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1)	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,50 (1H, s) 8,65 (2H, s) 8,63 (1H, s) 8,32 (1H, d, J=4,41 Гц) 8,00 - 8,04 (1H, m) 7,95 (1H, td, J=7,79, 1,62 Гц) 7,45 (1H, td, J=6,16, 0,84 Гц) 4,83 (1H, d, J=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, J=7,01 Гц). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
629.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), піколіногідразид (Enamine), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0),	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідинид)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,25 (1H, s) 8,65 (2H, d, J=0,62 Гц) 8,30 (1H, d, J=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, J=8,50 Гц) 4,83 (1H, d, J=3,63 Гц) 3,62 (6H, d, J=8,40 Гц) 3,44 (1H, шир.dd, J=7,00, 3,63 Гц) 3,16 (3H, s) 1,15 (3H, d, J=7,05 Гц). РХМС-IEP (позит.) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.
630.0	(1R,2R)-1-метокси-1-(4-метилтіазол-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-метокси-1-(4-метилтіазол-2-іл) пропан-2-сульфонамід (одержували аналогічно прикладу 11.04 і прикладу 14.05 із застосуванням 4-метилтіазол-2-карбальдегіду), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 5-метилнікотиногідразид, приклад 3.11	 і  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метилтіазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метилтіазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,2 $(M+H)^+$.

[01321] Приклад 631.0: Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду або (2S,3R,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-1-метил-3-(5-метилпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ілиден)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.

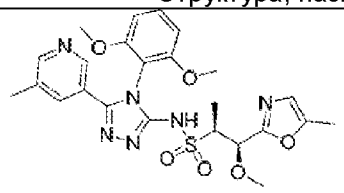
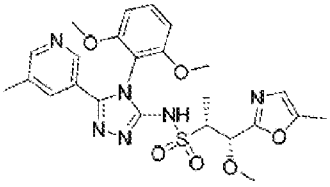


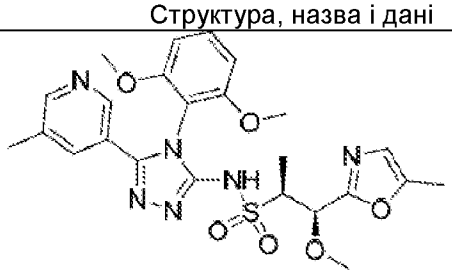
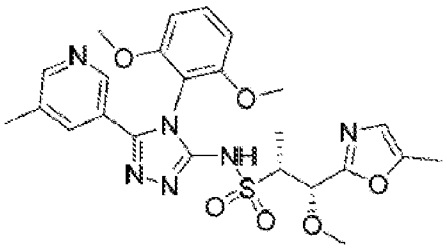
631.0

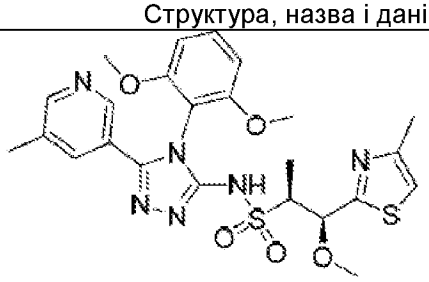
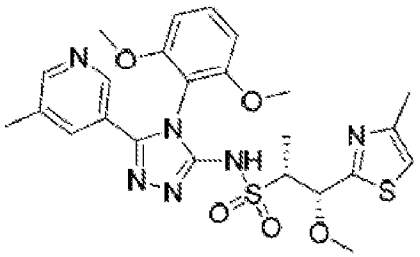
[01322] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід або (2S,3R,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-1-метил-3-(5-метилпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ілиден)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 631.0. В пробірку, що містить (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (0,054 г, 0,103 ммоль) в ДМФ (0,26 мл), додавали метиліодид (6,4 мкл, 0,103 ммоль), потім карбонат цезію (0,037 г, 0,113 ммоль). Суміш перемішували при 23 °C протягом 1 години і відслідковували шляхом РХ-МС. Потім концентрували суміш при зниженому тиску і поміщали залишок в колонку із силікагелем і очищували (0-100% (EtOAc/EtOH (3/1) в гексані)) з одержанням 631.0 у вигляді білої твердої речовини (0,019 г, 0,034 ммоль, вихід 33%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 538,2 $(M+H)^+$.

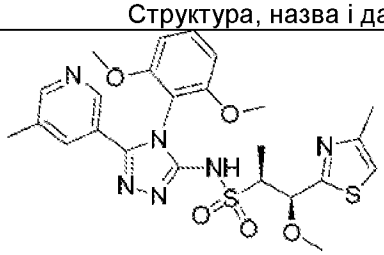
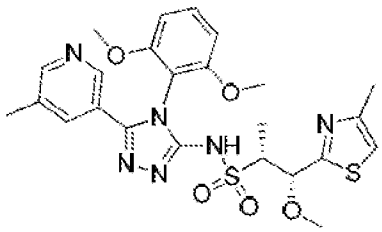
[01323] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 19

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
632.0	(1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-іл) пропан-2-сульфонамід (одержували аналогічно прикладу 11.04 і прикладу 14.05 із застосуванням 5-метилоксазол-2-карбальдегіду), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 5-метилнікотиногідразид, приклад 3.11. Рацемічну суміш очищували за допомогою способу препаративної НФХ: колонка: ChiralPak AD-H 40% IPA, з одержанням піка 1.	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,42 (d, J=6,95 Гц, 3H) 2,18 (d, J=1,09 Гц, 3H) 2,31 (s, 3H) 3,30 (s, 3H) 3,52 (dd, J=6,97, 4,38 Гц, 1H) 3,79 (m, 6H) 4,86 (d, J=4,30 Гц, 1H) 6,71 (d, J=8,55 Гц, 2H) 7,42 (s, 1H) 7,50 (t, J=8,53 Гц, 1H) 7,64 (s, 1H) 8,30-8,60 (шир.s, 2H) 11,27 (шир.s, 1H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,2 $(M+H)^+$.

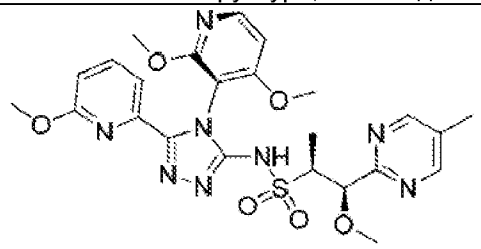
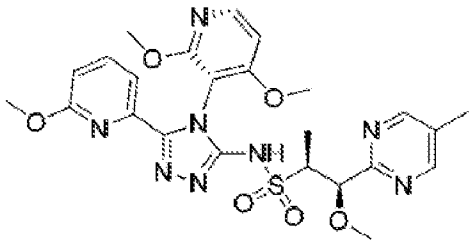
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
633.0	(1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-іл) пропан-2-сульфонамід (одержували аналогічно прикладу 11.04 і прикладу 14.05 із застосуванням 5-метилоксазол-2-карбальдегіду), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 5-метилнікотиногідразид, приклад 3.11. Рацемічну суміш очищували за допомогою способу препаративної НФХ: колонка: ChiralPak AD-H 40% IPA, з одержанням піка 1.	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилоксазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,42 (d, J=6,95 Гц, 3H) 2,18 (d, J=1,09 Гц, 3H) 2,31 (s, 3H) 3,30 (s, 3H) 3,52 (dd, J=6,97, 4,38 Гц, 1H) 3,79 (m, 6H) 4,86 (d, J=4,30 Гц, 1H) 6,71 (d, J=8,55 Гц, 2H) 7,42 (s, 1H) 7,50 (t, J=8,53 Гц, 1H) 7,64 (s, 1H) 8,30-8,60 (шир.s, 2H) 11,27 (шир.s, 1H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,2 $(M+H)^+$.

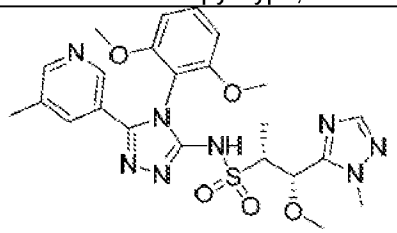
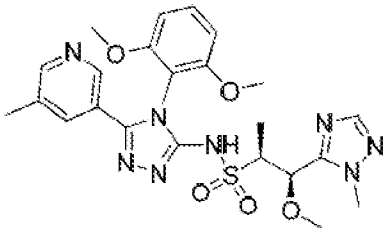
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
634.0	Рацемічну суміш, одержану в прикладі 630.0, очищували за допомогою способу препаративної НФХ: колонка: ChiralPak AS-H (обернена фаза) (2x15 см), рухома фаза: 78:22 (A:B) A: рідкий CO_2, B: iPrOH (0,1% ДЕА), витрата: 60 мл/хв, 220 нм, 100 бар (10 МПа), з одержанням піка 1.	 або  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метилтіазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метилтіазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 1,23 - 1,25 (m, 3H), 2,29 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 3,44 (s, 3H), 3,61 (qd, J=7,01, 1,58 Гц, 1H), 3,76 (d, J=3,27 Гц, 6H), 5,14 (шир.s, 1H), 5,22 (m, 1H) 6,70 (dd, J=8,29, 3,01 Гц, 2H) 6,90 (s, 1H) 7,47 (t, J=8,42 Гц, 1H) 7,62 (s, 1H) 8,37 (шир.s, 1H) 8,43 (шир.s, 1H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
635.0	Рацемічну суміш, одержану в прикладі 630.0, очищували за допомогою способу препаративної НФХ: колонка: ChiralPak AS-H (обернена фаза) (2x15 см), рухома фаза: 78:22 (A:B) A: рідкий CO_2, B: iPrOH (0,1% ДЕА), витрата: 60 мл/хв, 220 нм, 100 бар (10 МПа), з одержанням піку, елюємого другим.	 або  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метилтіазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метилтіазол-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 545,2 $(M+H)^+$.

[01324] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

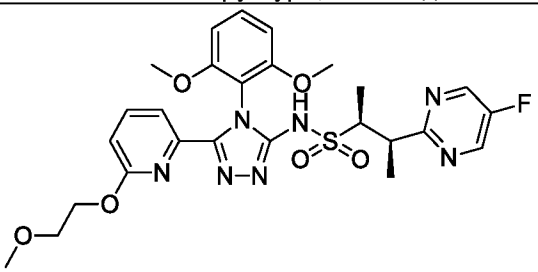
Таблиця 20

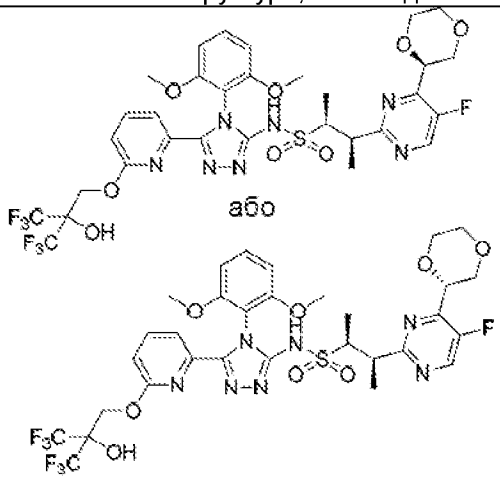
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
636.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 3-ізотіоціанато-2,4-диметоксипіридин (приклад 771.1), 6-метокси-піколіногідразид, приклад 3.18.	 і  (1R,2S,P)-N-(4-(2,4-диметоксипіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2,4-диметоксипіридин-3-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 557,2 $(M+H)^+$.

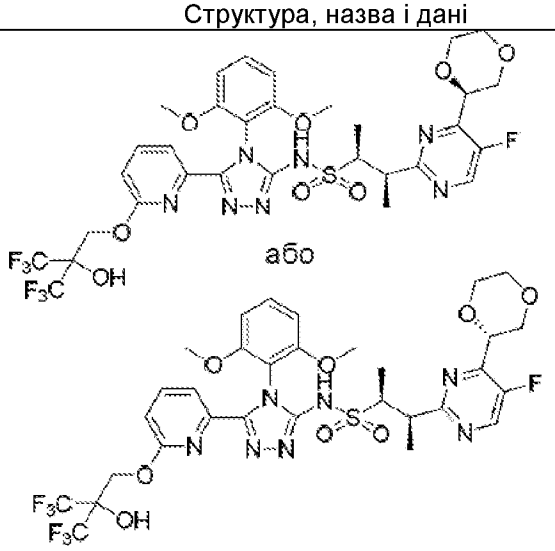
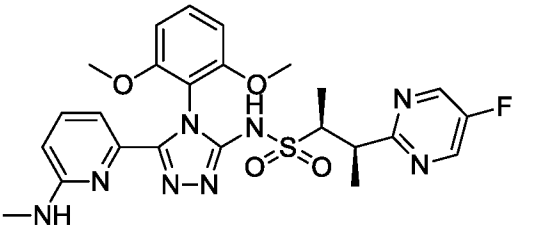
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
637.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід (одержували аналогічно прикладу 11.04 і прикладу 14.05 із застосуванням 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 5-метил-нікотиногідразид, приклад 3.11.	 і  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 529,2 $(M+H)^+$.

[01325] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

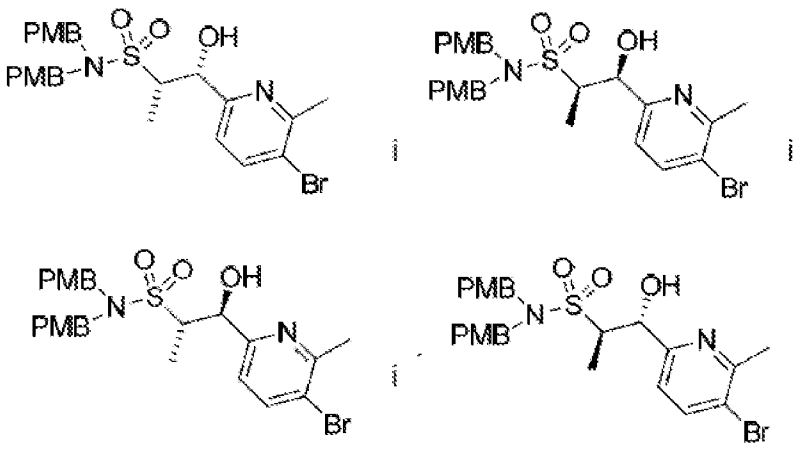
Таблиця 21

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
638.0	(1R,2S)-1-етокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 10.1), 6-(2-метоксіетокси)-піколіногідразид (приклад 3.26), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-метоксіетокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 587,6 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
639.0	(1R,2S)-1-етокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 10.1), 6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пропокси)піколіно-гідразид (приклад 3.24), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0) Суміш продуктів очищували шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу. ID (5 мкм, 21 мм x25 см, S/n=3041, 50/50/50, звичайний напрямок, p=200 бар (20 МПа)), 20% органічного модифікатора: 80% діоксиду вуглецю; органічний модифікатор: MeOH з 20 мМ аміаку. F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), P=172 бар (17,2 МПа), 220 нм. Зразок (70 мг) повністю розчиняли в 4 мл MeOH і 1 мл ДХМ, 14 мг/мл), проба 0,6 мл (8 мг). Збирали три піка. Продукт являв собою пік, елююємий другим у зазначених умовах.	 або (2S,3R)-3-(4-((R)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фторпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3R)-3-(4-((S)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фторпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 796,2 $(M+H)^+$.

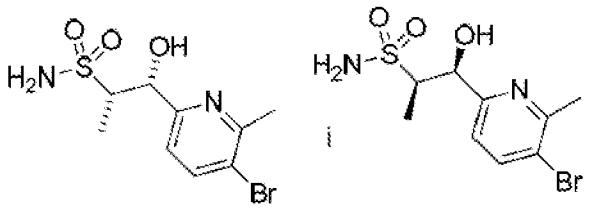
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
640.0	(1R,2S)-1-етокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 10.1), 6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2- (трифторметил)-пропокси)піколіно-гідразид (приклад 3.24), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0) Суміш продуктів очищували шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу. ID (5 мкм, 21 мм x25 см, S/N=3041, 50/50/50, звичайний напрямок, p=200 бар (20 МПа)), 20% органічного модифікатора: 80% діоксиду вуглецю; органічний модифікатор: MeOH з 20 мМ аміаку. F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), P=172 бар (17,2 МПа), 220 нм. Зразок (70 мг) повністю розчиняли в 4 мл MeOH і 1 мл ДХМ, 14 мг/мл), проба 0,6 мл (8 мг). Збирали три піка. Продукт являв собою пік, елююємий третім у зазначених умовах.	 або (2S,3R)-3-(4-((R)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фторпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3R)-3-(4-((S)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фторпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 796,2 $(M+H)^+$.
641.0	(1R,2S)-1-етокси-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 10.1), 6-(метиламіно)-піколіногідразид (приклад 3.25), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 543,2 $(M+H)^+$.

[01326] Приклад 642.0: Одержання (1R,2S)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



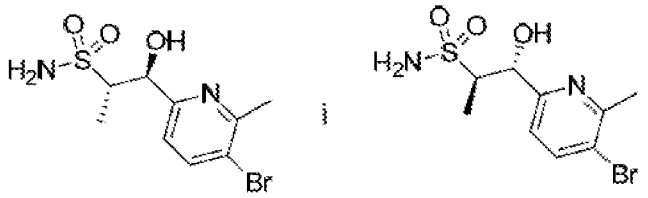
642.1

[01327] (1R,2R)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід, приклад 642.1. В розчин N,N-біс(4-метоксибензил)-етансульфонаміду (3,39 г, 9,70 ммоль) в ТГФ (24 мл) по краплях додавали н-бутиллітій (1,6М в гексанах, 6,36 мл, 10,18 ммоль) при -78 °С. Одержану суміш перемішували при зазначеній температурі протягом 30 хвилин і по краплях додавали розчин 3-бром-2-метилпіридин-6-карбальдегіду (2,0 г, 9,70 ммоль) в ТГФ (8 мл). Одержану суміш нагрівали до КТ і перемішували протягом 24 годин. Потім гасили реакцію насиченим водним розчином NH_4Cl (50 мл) і екстрагували одержану суміш EtOAc (80 мл x3). Об'єднані екстракти сушили (Na_2SO_4) і концентрували і очищували залишок на 120 г колонці із силікагелем в системі Isco CombiFlash з використанням градієнта 0-100% сумішей EtOAc в гептані в якості елюента з одержанням сполуки згідно з прикладом 642.1 (2,87 г). РХМС (позит.) m/z: 550,0 $(M+H)^+$.



642.2

[01328] (1R,2S)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 642.2. В суміш сполуки згідно з прикладом 642.1 (2,77 г, 5,04 ммоль) і анізолу, 99% (5,48 мл, 50,4 ммоль), повільно додавали ТФО (14,98 мл, 202 ммоль) при КТ. Одержану суміш залишали перемішуватися при КТ на 24 години. Концентрували суміш у вакуумі і очищували залишок на 220 г колонці GraceResolv в системі Isco CombiFlash з використанням градієнта 0-100% сумішей EtOAc в гептані в якості елюента з одержанням сполуки згідно з прикладом 642.2 (853 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 310,0 $(M+H)^+$.

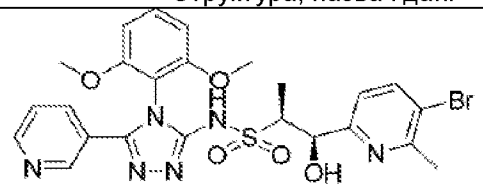
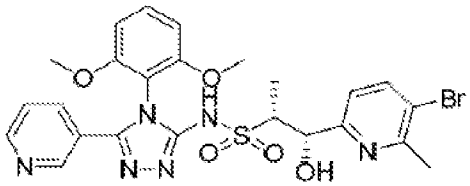


642.3

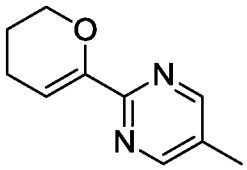
[01329] (1R,2R)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 642.3. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 642.2, призводило до одержання сполуки згідно з прикладом 642.3 (497 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС (позит.) m/z: 310,0 $(M+H)^+$.

[01330] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 22

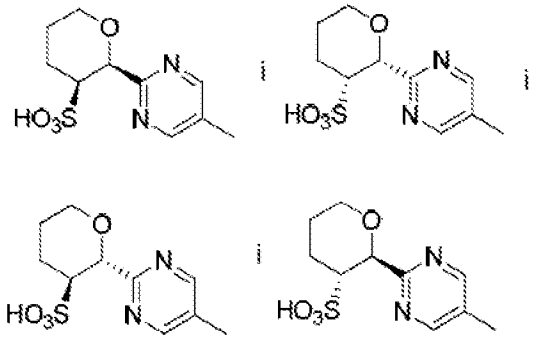
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
642.0	2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), (1R,2S)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід (приклад 642.2), гідразид нікотинової кислоти (Alfa Aesar)	 і  (1R,2S)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 590,1 $(M+H)^+$.

[01331] Приклад 643.0: Одержання (1R,2S)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



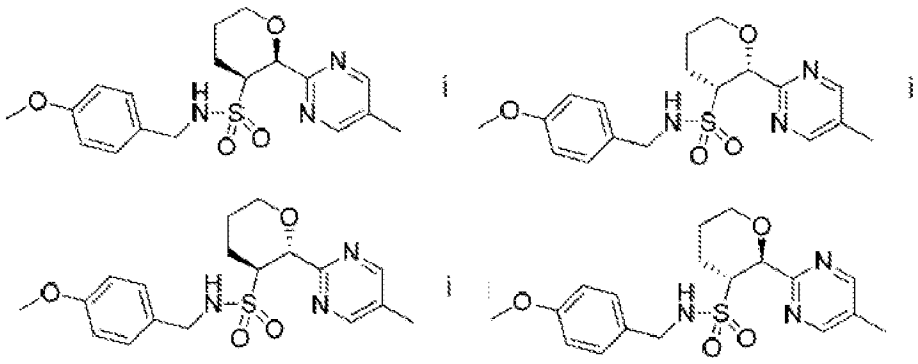
643.1

[01332] 2-(3,4-дигідро-2H-піран-6-іл)-5-метилпіримідин, приклад 643.1. Суміш 2-хлор-5-метилпіримідину (1,2 г, 9,33 ммоль), пінаколінового ефіру 3,4-дигідро-2H-піран-6-боронової кислоти (2,94 мл, 14,0 ммоль), трициклогексилфосфіну (0,524 г, 1,87 ммоль) і трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (0,855 г, 0,93 ммоль) дегазували і повторно заповнювали аргоном в колбі. В одержану суміш додавали 1,4-діоксан (16 мл) і трьохосновний фосфат калію (6,45 г, 28,0 ммоль) у воді (2,0 мл). Через одержану суміш ще 5 хвилин продували струм аргону і перемішували суміш при 100 °C в атмосфері балонного аргону протягом 24 годин. Суміш охолоджували до КТ, фільтрували і промивали EtOAc. Концентрували фільтрат у вакуумі і очищували залишок на 80 г колонці із силікагелем RediSep в системі Isco CombiFlash з використанням градієнта 0-100% сумішей EtOAc в гептані в якості елюента з одержанням сполуки згідно з прикладом 643.1 (1,62 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,9 (dd, J = 5,6, 4,8 Гц, 2H). РХМС (позит.) m/z: 177,1 $(M+H)^+$.



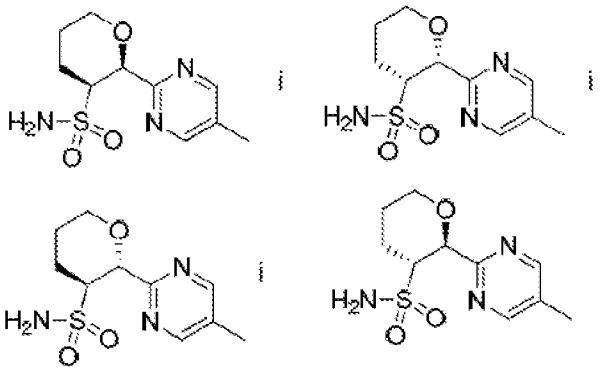
643.2

[01333] (2R,3R)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфокислота і (2R,3S)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфокислота і (2S,3R)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфокислота і (2S,3S)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфокислота, приклад 643.2. В розчин сполуки згідно з прикладом 643.1 (1,62 г, 9,19 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали розчин бісульфіту натрію (7,55 г, 27,6 ммоль) в 5 мл води при КТ. Потім одержану суміш залишали перемішуватися в атмосфері балонного аргону при 80 °C на 48 годин. Суміш охолоджували до КТ і концентрували у вакуумі. До залишку додавали воду (30 мл) і доводили pH суміші до ~2. Потім екстрагували суміш ДХМ. Ліофілізували водний розчин з одержанням білої твердої речовини. Тверду речовину розтирали з EtOH. Одержану суспензію фільтрували через підкладку з фільтруючим агентом марки Celite® і декілька разів промивали EtOH. Концентрували фільтрат з одержанням сполуки згідно з прикладом 643.2 (2,48 г). РХМС (позит.) m/z: 259,0 $(M=H)^+$.



643.3

[01334] (2R,3R)-N-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2R,3S)-N-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3R)-N-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3S)-N-(4-метоксибензил)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, приклад 643.3. В перемішувану суспензію сполуки згідно з прикладом 643.2 (1,39 г, 5,38 ммоль) в ДХМ (27 мл) по краплях додавали хлорангідрид щавелевої кислоти (1,433 мл, 16,14 ммоль) при КТ, потім по краплях додавали ДМФ (5 капель). Одержану суміш залишали перемішуватися при КТ і відслідковували шляхом РХМС. Після завершення взаємодії концентрували суміш і переганяли залишок у вигляді азеотропу з толуолом і сушили у вакуумі протягом ночі. До залишку додавали ДХМ (26 мл) і охолоджували суміш до 0 °C. Потім по краплях додавали 4-метоксибензиламін (2,095 мл, 16,14 ммоль) і після нього TEA (3,74 мл, 26,9 ммоль). Одержану суміш залишали перемішуватися при КТ і відслідковували шляхом РХМС. Після завершення взаємодії концентрували суміш і безпосередньо поміщали в картридж із силікагелем і потім очищували на 40 г колонці із силікагелем RediSep в системі Isco CombiFlash з використанням градієнта 0-100% сумішей EtOAc в гептані в якості елюента з одержанням сполуки згідно з прикладом 643.3. РХМС (позит.) m/z: 378,0 $(M+H)^+$.



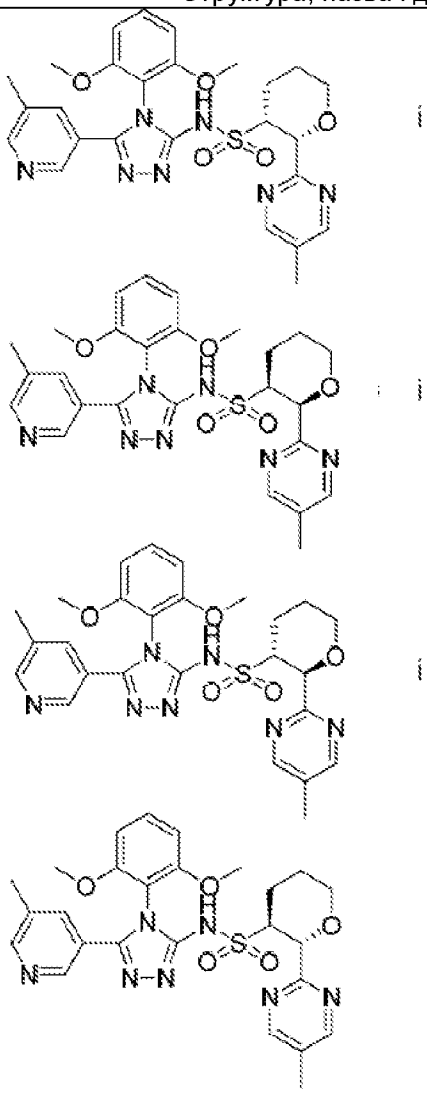
643.4

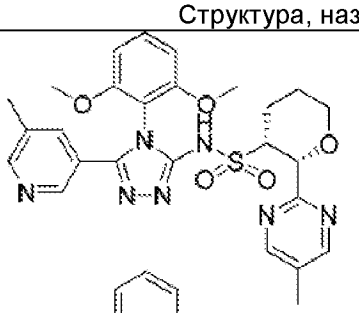
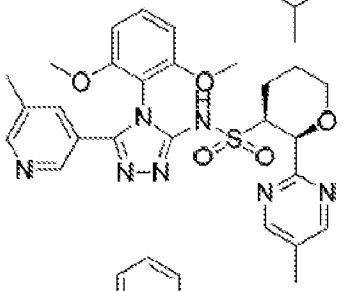
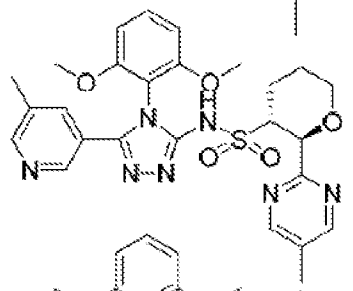
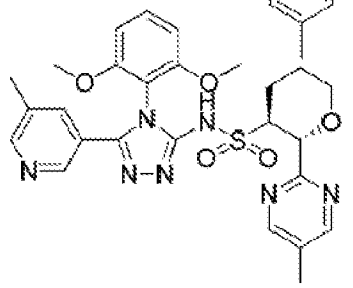
[01335] (2R,3R)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2R,3S)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3R)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3S)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, приклад 643.4. В розчин сполуки згідно з прикладом 643.3 (0,449 г, 1,19 ммоль) в ДХМ (6 мл) додавали анізол (0,650 мл, 5,95 ммоль) і ТФО (1,83 мл, 23,8 ммоль), відповідно. Одержану суміш залишали перемішуватися при КТ і відслідковували шляхом РХМС. Після завершення взаємодії концентрували суміш і безпосередньо поміщали залишок в оксид кремнію і потім очищували на 24 г колонці із силікагелем RediSep Gold в системі Isco CombiFlash з використанням градієнта 0-5% сумішей MeOH в ДХМ в якості елюента з одержанням сполуки згідно з прикладом 643.4 (244 мг). РХМС позит.) m/z: 258,0 $(M+H)^+$.

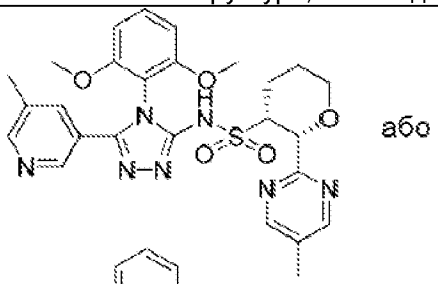
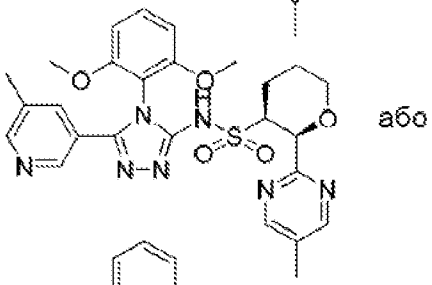
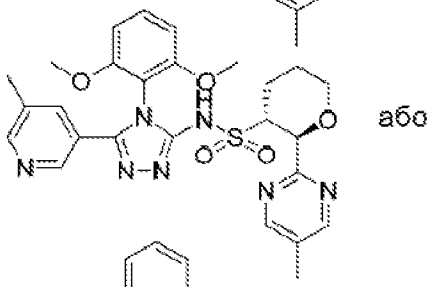
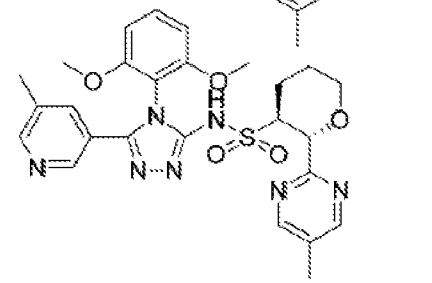
[01336] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний

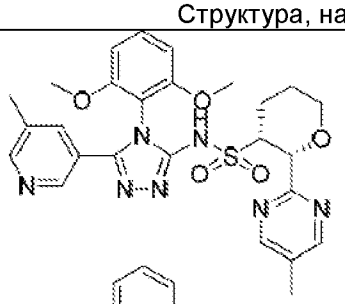
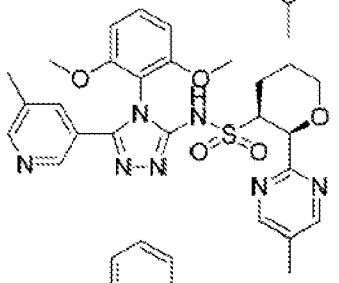
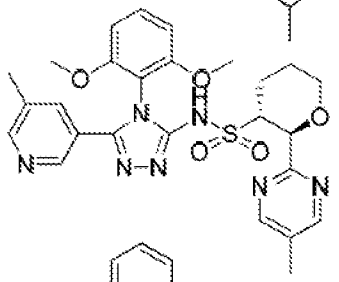
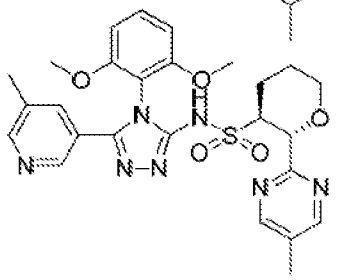
в прикладі B, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

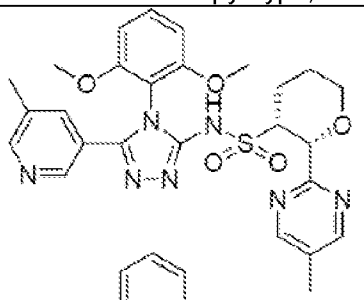
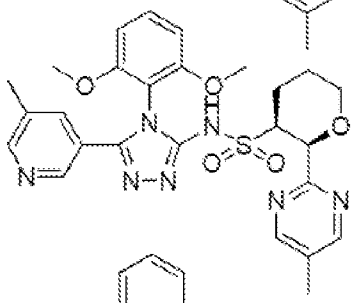
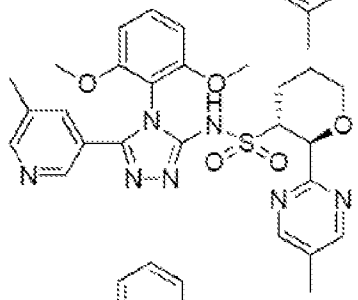
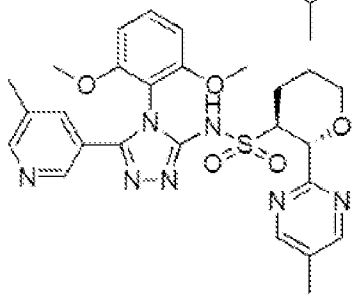
Таблиця 23

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
643.5	(2R,3R)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2R,3S)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3R)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3S)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід (приклад 643.4), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.0), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександіамін (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), карбонат цезію (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), йодид міді (I) (Strem Chemicals, Inc.)	 (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід РХМС-IEP (позит.) m/z: 552,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
643.0	Сполука згідно з прикладом 643.5 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: AD (10 мкм, 21 мм x 25 см, 50/50/50 p=144). Органічний модифікатор: 35% ізопропанол з 20 мМ NH_3. F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=144 бар (14,4 МПа). Зразок (89 мг) повністю розчиняли в 5 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 1,2 мл. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  або  або  (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 552,2 $(M+H)^+$.

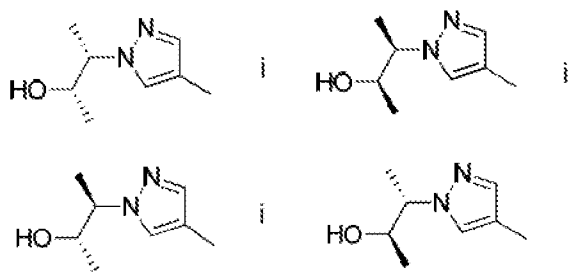
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
644.0	Сполуку згідно з прикладом 643.5 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: AD (10 мкм, 21 мм x 25 см, 50/50/50 p=144). Органічний модифікатор: 35% ізопропанол з 20 мМ NH_3. F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=144 бар (14,4 МПа). Зразок (89 мг) повністю розчиняли в 5 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 1,2 мл. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  або  або  (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 552,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
645.0	Сполуку згідно з прикладом 643.5 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: AD (10 мкм, 21 мм x 25 см, 50/50/50 p=144). Органічний модифікатор: 35% ізопропанол з 20 мМ NH_3. F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=144 бар (14,4 МПа). Зразок (89 мг) повністю розчиняли в 5 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 1,2 мл. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий третім у зазначених умовах.	 або  або  або  (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 552,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
646.0	Сполука згідно з прикладом 643.5 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: AD (10 мкм, 21 мм x 25 см, 50/50/50 p=144). Органічний модифікатор: 35% ізопропанол з 20 мМ NH_3. F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=144 бар (14,4 МПа). Зразок (89 мг) повністю розчиняли в 5 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 1,2 мл. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий четвертим у зазначених умовах.	 або  або  або  (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 552,2 $(M+H)^+$.

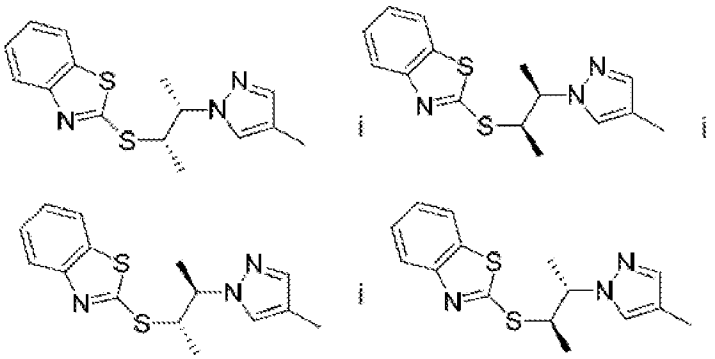
[01337] Приклад 647.0. Одержання (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонаміду і (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонаміду і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-

триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонаміду і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонаміду.



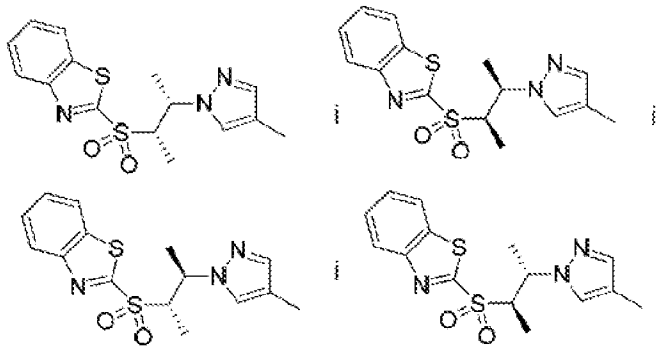
647.1

[01338] (2R,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-ол і (2R,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-ол і (2S,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-ол і (2S,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-ол, приклад 647.1. В перемішувану суміш 4-метилпіразолу (0,250 мл, 3,04 ммоль) і 2,3-диметилоксирану (0,44 г, 6,1 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) в 14x45 мм пробірці Chem Glass з червоною герметичною пробкою частинами додавали карбонат цезію (1,49 г, 4,57 ммоль). Закривали суміш і перемішували при 80 °C протягом 24 годин. Потім суміш поміщали безпосередньо в картридж з оксидом кремнію і очищували на 24 г колонці із силікагелем RediSep в системі Isco CombiFlash з використанням градієнта 0-10% сумішей MeOH в ДХМ в якості елюента з одержанням сполуки згідно з прикладом 647.1 (470 мг). РХМС (позит.) m/z: 155,2 $(M+H)^+$.



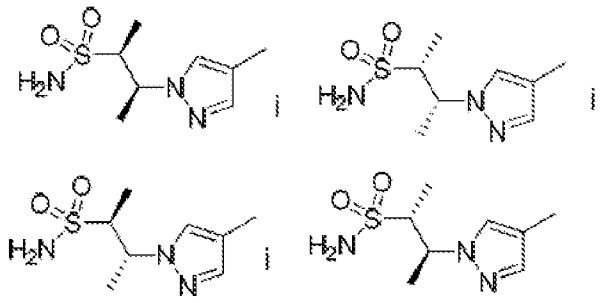
647.2

[01339] 2-(((2R,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-іл)тіо)бензо[d]тіазол і 2-(((2R,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-іл)тіо)бензо[d]тіазол і 2-(((2S,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-іл)тіо)бензо[d]тіазол і 2-(((2S,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-іл)тіо)бензо[d]тіазол, приклад 647.2. До перемішуваного розчину трифенілфосфіну (1,2 г, 4,57 ммоль) в толуолі (15 мл) в атмосфері N_2 при 0 °C додавали діетилазодикарбоксилат (40% в толуолі, 1,39 мл, 3,05 ммоль). Суміш перемішували при зазначеній температурі протягом 10 хвилин і додавали сполуку згідно з прикладом 647.1 (0,470 г, 3,05 ммоль). Суміш перемішували ще 10 хвилин і додавали 2-меркаптобензотіазол (0,538 мл, 4,57 ммоль) в толуолі (5,0 мл). Суміш нагрівали до КТ і перемішували протягом 24 годин. Концентрували одержану суміш у вакуумі і залишок поміщали безпосередньо в картридж з оксидом кремнію, очищували на 40 г колонці із силікагелем в системі Isco CombiFlash з використанням градієнта 0-100% сумішей EtOAc в гептані в якості елюента з одержанням сполуки згідно з прикладом 647.2 (1,06 г). РХМС (позит.) m/z: 304,0 $(M+H)^+$.



647.3

[01340] 2-(((2R,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)-бензо[d]тіазол і 2-(((2R,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)-бензо[d]тіазол і 2-(((2S,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)-бензо[d]тіазол і 2-(((2S,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)-бензо[d]тіазол, приклад 647.3. В розчин сполуки згідно з прикладом 647.2 (1,06 г, 2,1 ммоль) в ДХМ (11 мл) повільно додавали мХПБК (0,939 г, 4,19 ммоль) при 0 °C. Потім перемішували одержану суміш при КТ і відслідковували шляхом РХМС. Після завершення взаємодії повільно частинами додавали тіосульфат натрію (3,31 г, 21,0 ммоль) для гасіння реакції і потім перемішували суміш при КТ ще 30 хвилин. Одержаний продукт поміщали безпосередньо в картридж з оксидом кремнію і очищували на 40 г колонці із силікагелем RediSep в системі Isco CombiFlash з використанням градієнта 0-100% сумішей EtOAc в гексані в якості елюента з одержанням сполуки згідно з прикладом 647.3 (638 мг). РХМС (позит.) m/z: 336,2 $(M+H)^+$.

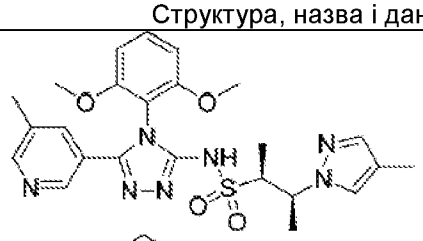
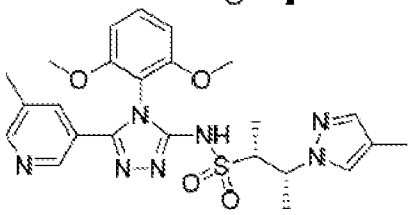
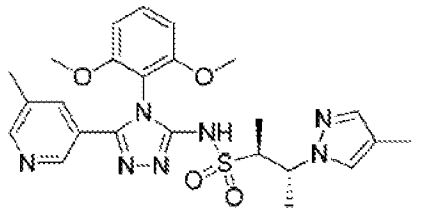
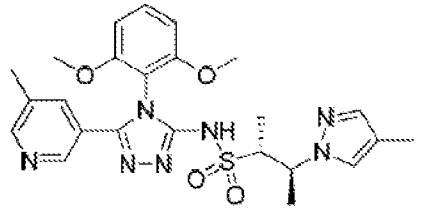


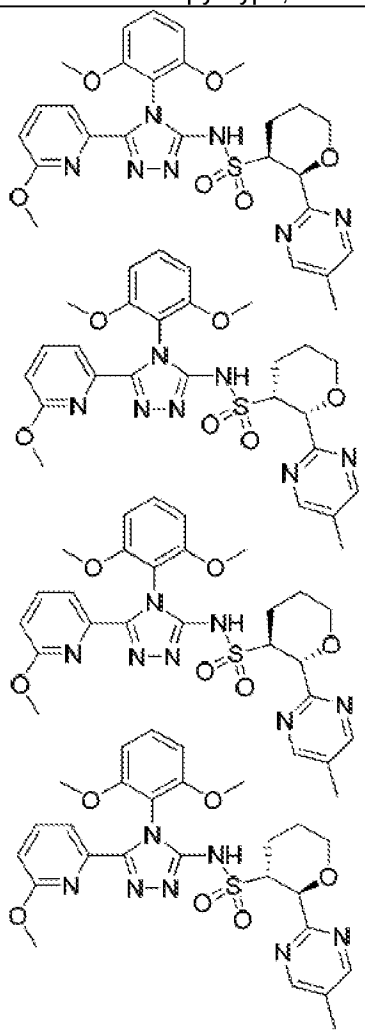
647.4

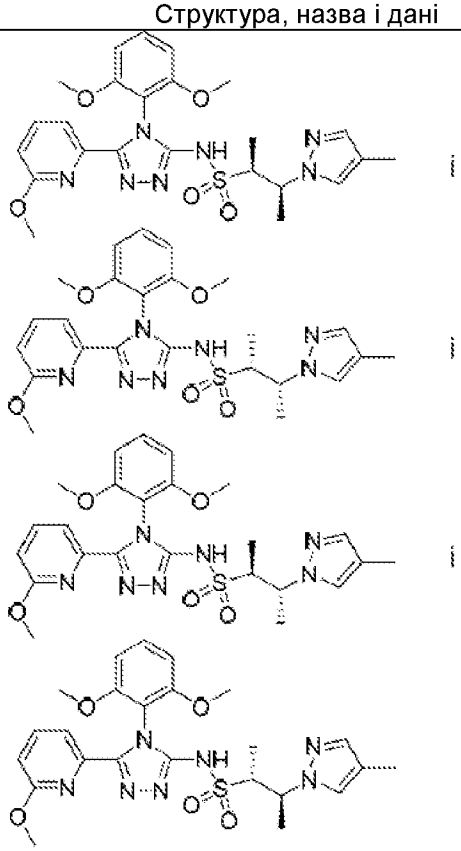
[01341] (2R,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл) бутан-2-сульфонамід і (2S,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 647.4. До перемішуваного розчину 647.4 (0,638 г, 1,90 ммоль) в MeOH (10 мл) повільно додавали карбонат калію (0,230 мл, 3,80 ммоль) при 0 °C. Одержану суміш нагрівали до КТ і перемішували протягом 24 годин. Концентрували суміш і сушили залишок у вакуумі. До залишку додавали воду (9,51 мл, 1,90 ммоль) і перемішували суміш і обробляли амідопероксимоносірчаною кислотою (0,452 г, 3,99 ммоль) і ацетатом калію (0,21 г, 2,09 ммоль), відповідно. Одержану суміш перемішували при КТ протягом 24 годин і потім додавали 20 мл насиченого водного розчину NaCl. Одержану суміш екстрагували 30% сумішшю iPrOH/хлороформ (30 мл x2) і ДХМ (30 мл x2). Об'єднані екстракти сушили безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували на 24 г колонці із силікагелем RediSep в системі Isco CombiFlash з використанням градієнта 0-10% сумішей MeOH в ДХМ в якості елюента з одержанням сполуки згідно з прикладом 647.4 (334 мг). РХМС (позит.) m/z: 218,1 (M+H).

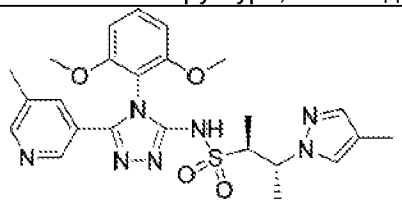
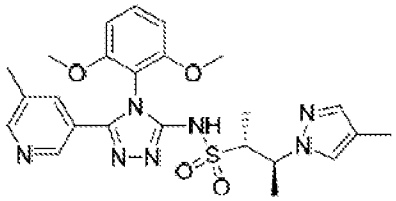
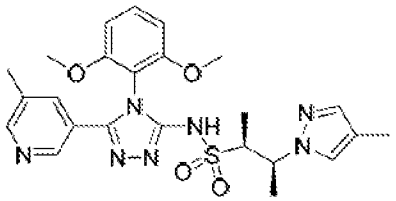
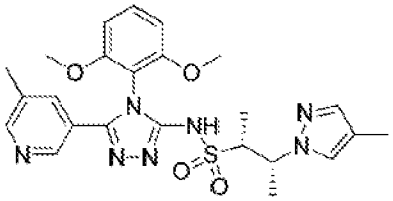
[01342] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі B, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

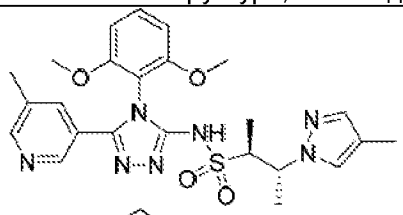
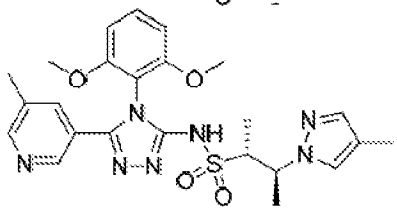
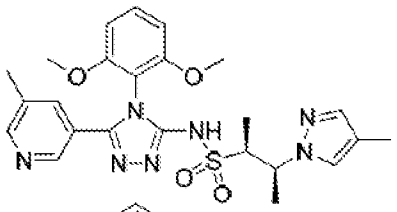
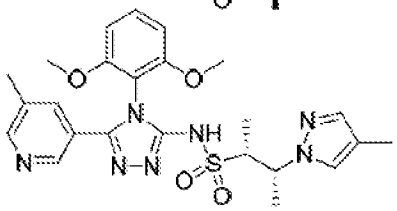
Таблиця 24

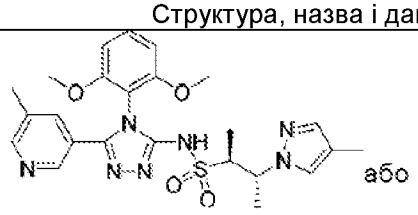
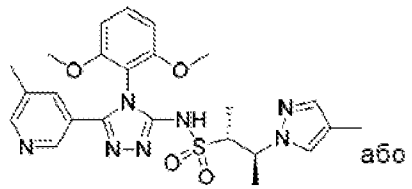
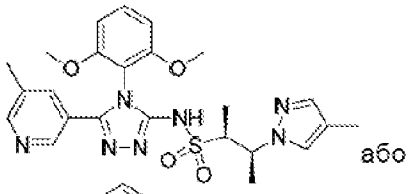
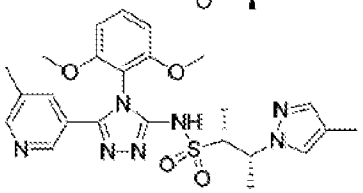
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
647.0	(2R,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл) бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 647.4). 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (приклад 2.0), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександіамін (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), карбонат цезію (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), йодид міді (I) (Strem Chemicals, Inc.)	 і  і  і  (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.

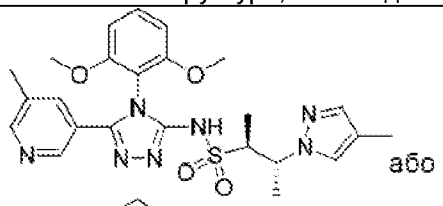
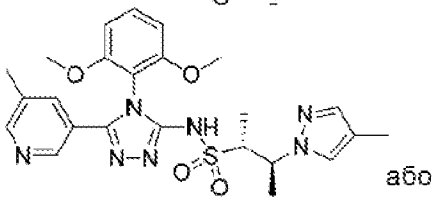
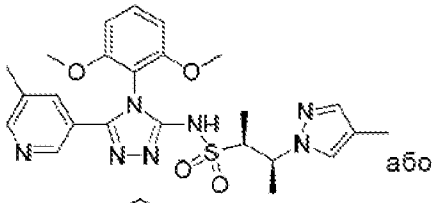
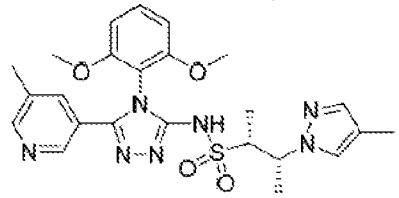
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
648.0	(2R,3R)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2R,3S)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3R)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3S)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід (приклад 643.4), 2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-метоксипіридин (приклад 2.2), (2R,3R)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2R,3S)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3R)-2-(5-метилпіримідин-2-іл) тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3S)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід (приклад 643.4), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександіамін (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), карбонат цезію (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), йодид міді (I) (Strem Chemicals, Inc.)	 і і і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 568,2 $(M+H)^+$.

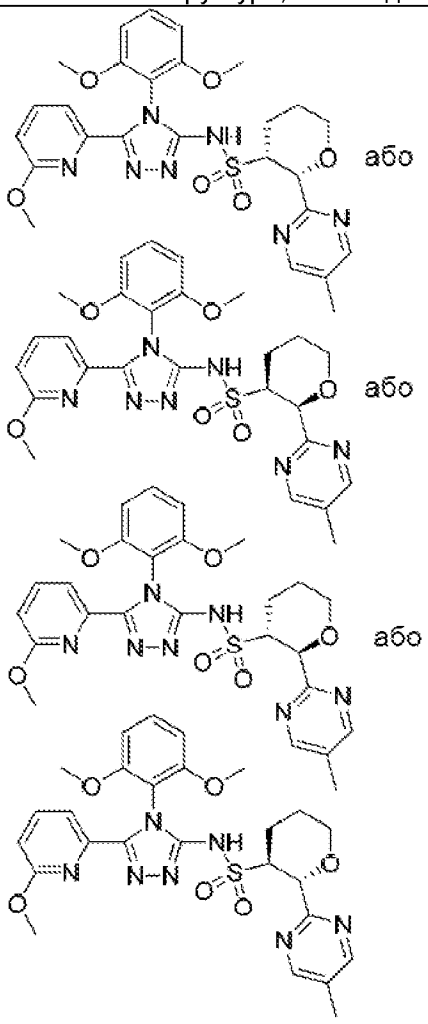
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
649.0	(2R,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл) бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3S)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 647.4). 2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-метоксипіридин (приклад 2.2). Транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександіамін (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), карбонат цезію (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.), йодид міді (I) (Strem Chemicals, Inc.)	 (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

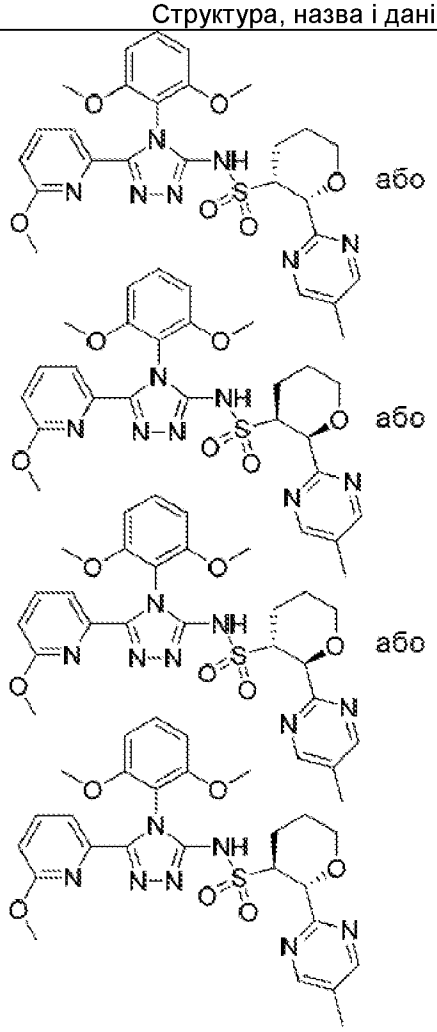
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
650.0	Сполуку згідно з прикладом 647.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: 1-а стадія очищення шляхом препаративної НФХ: IE (21x150 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 50% EtOH з 20 мМ NH_3. F=50 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. 2-а стадія очищення шляхом препаративної НФХ: AD-H (21x250 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 25% EtOH з 20 мМ NH_3. F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  або  або  (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.

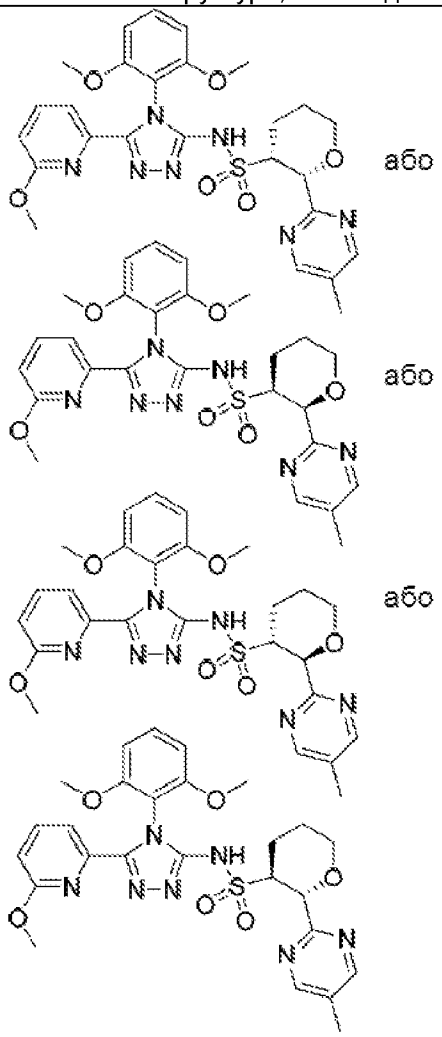
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
651.0	Сполуку згідно з прикладом 647.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: 1-а стадія очищення шляхом препаративної НФХ: IE (21x150 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 50% EtOH з 20 мМ NH_3. F=50 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. 2-а стадія очищення шляхом препаративної НФХ: AD-H (21x250 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 25% EtOH з 20 мМ NH_3. F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  або  або  (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід з метаном (1:1) або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.

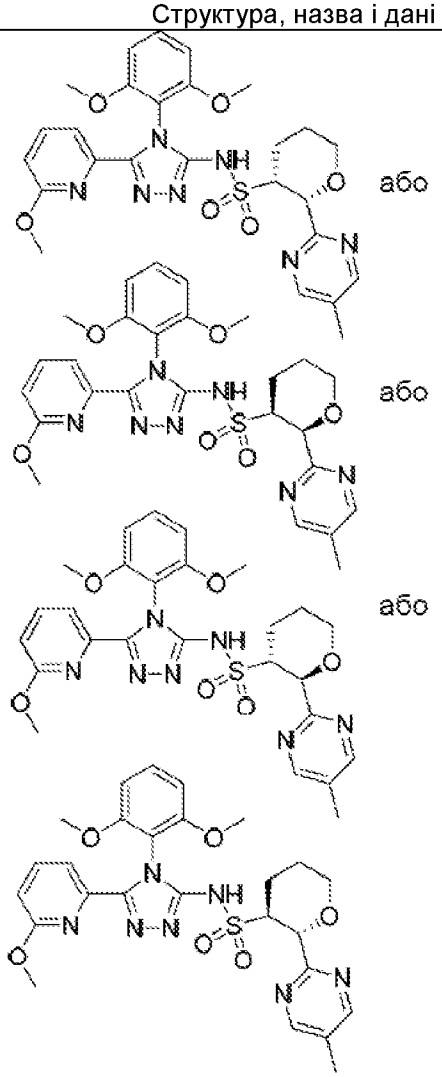
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
652.0	Сполуку згідно з прикладом 647.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: 1-а стадія очищення шляхом препаративної НФХ: IE (21x150 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 50% EtOH з 20 мМ NH_3. F=50 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. 2-а стадія очищення шляхом препаративної НФХ: AD-H (21x250 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 25% EtOH з 20 мМ NH_3. F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий третім у зазначених умовах.	 або  або  або  (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід з метаном (1:1) або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.

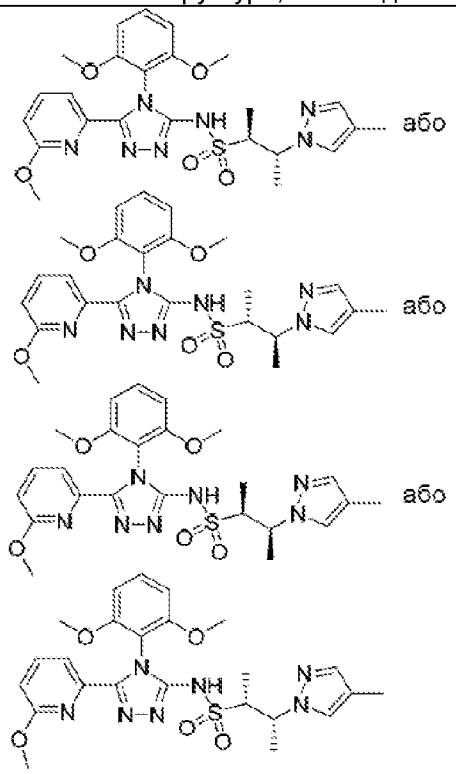
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
653.0	Сполуку згідно з прикладом 647.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: 1-а стадія очищення шляхом препаративної НФХ: IE (21x150 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 50% EtOH з 20 мМ NH_3. F=50 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. 2-а стадія очищення шляхом препаративної НФХ: AD-H (21x250 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 25% EtOH з 20 мМ NH_3. F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий четвертим у зазначених умовах.	 або  або  або  (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід з метаном (1:1) або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.

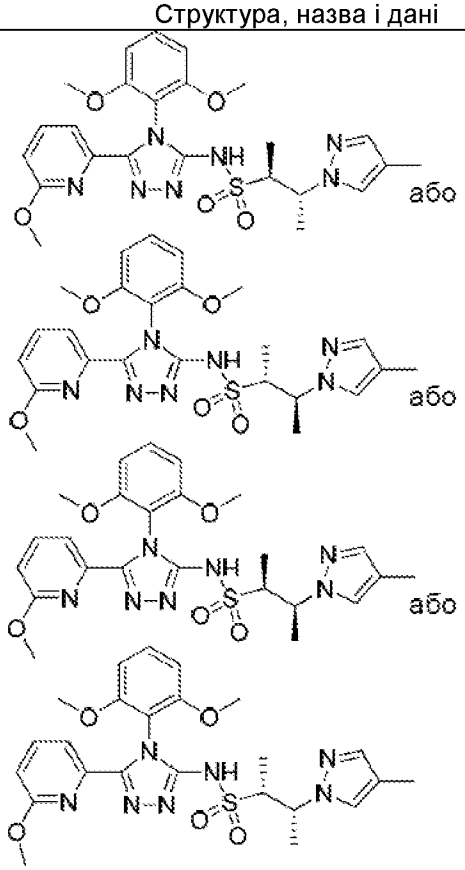
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
654.0	Сполуку згідно з прикладом 648.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: AD-H (21x150 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 30% EtOH з 20 мМ NH_3.70% діоксиду вуглецю, F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=186 бар (18,6 МПа). Зразок повністю розчиняли в 15 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 0,7 мл. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або або або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (прихований 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.

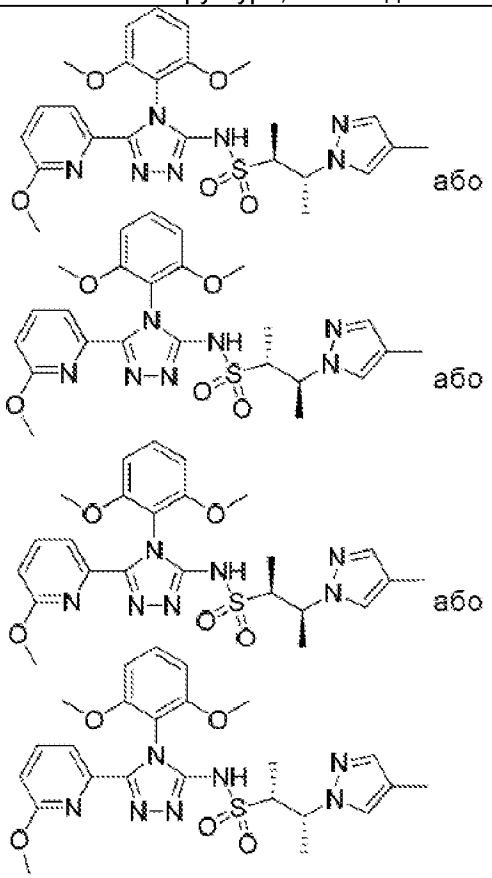
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
655.0	Сполуку згідно з прикладом 648.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: AD-H (21x150 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 30% EtOH з 20 мМ NH_3.70% діоксиду вуглецю, F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=186 бар (18,6 МПа). Зразок повністю розчиняли в 15 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 0,7 мл. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або або або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.

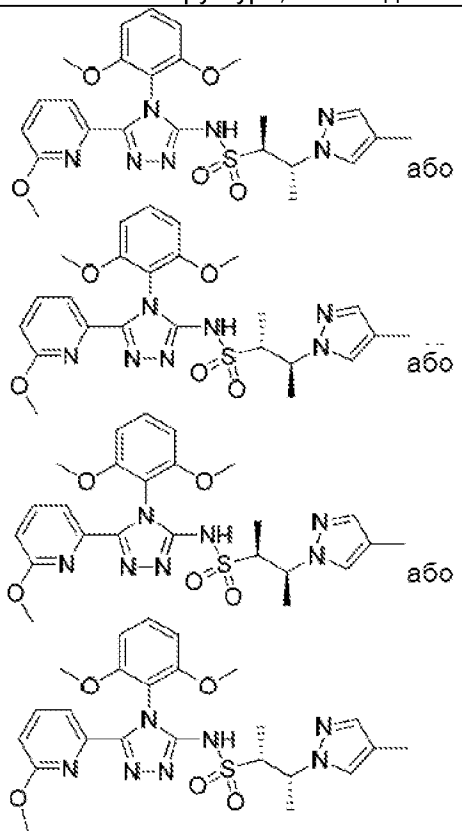
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
656.0	Сполуку згідно з прикладом 648.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: AD-H (21x150 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 30% EtOH з 20 мМ NH_3.70% діоксиду вуглецю, F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=186 бар (18,6 МПа). Зразок повністю розчиняли в 15 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 0,7 мл. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий третім у зазначених умовах.	 або або або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
657.0	Сполуку згідно з прикладом 648.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: AD-H (21x150 мм, 5 мкм), органічний модифікатор: 30% EtOH з 20 мМ NH_3.70% діоксиду вуглецю, F=70 мл/хв, T=40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм. P=186 бар (18,6 МПа). Зразок повністю розчиняли в 15 мл MeOH/ДХМ, 1/1, проба 0,7 мл. Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий четвертим у зазначених умовах.	 (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
658.0	Сполуку згідно з прикладом 649.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: колонка: Chiralcel OX-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 73:27 (A:B), A: рідкий CO_2 B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40°C, 220 нм, тиск на вході 172 - 179 бар (17,2-17,9 МПа). Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або або або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,59-7,63 (прихований m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (прихований 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

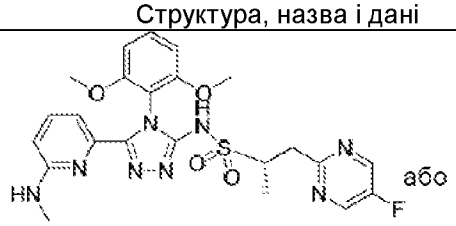
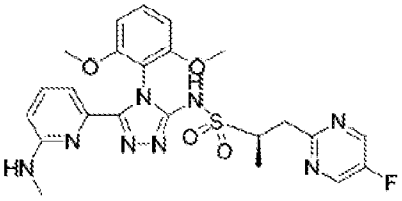
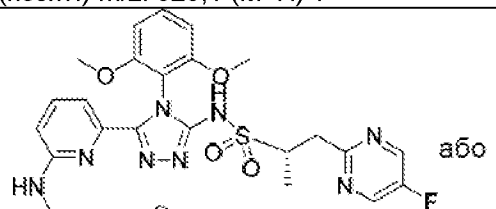
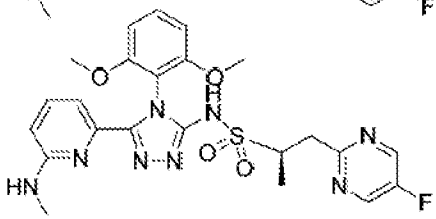
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
659.0	Сполуку згідно з прикладом 649.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: колонка: Chiralcel OX-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 73:27 (A:B), A: рідкий CO_2 B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40°C, 220 нм, тиск на вході 172 - 179 бар (17,2-17,9 МПа). Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або або або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
660.0	Сполуку згідно з прикладом 649.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: колонка: Chiralcel OX-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 73:27 (A:B), A: рідкий CO_2 B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40°C, 220 нм, тиск на вході 172 - 179 бар (17,2-17,9 МПа). Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий третім у зазначених умовах.	 або або або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

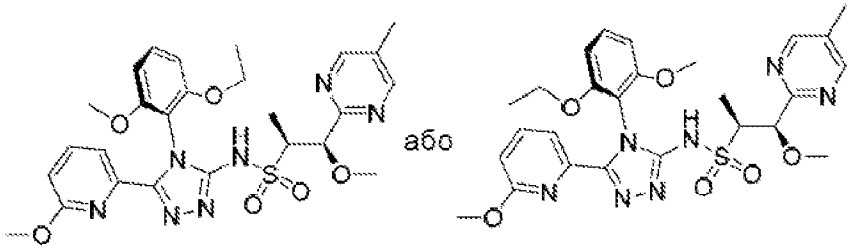
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
661.0	Сполуку згідно з прикладом 649.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: колонка: Chiralcel OX-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 73:27 (A:B), A: рідкий CO_2 B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, 220 нм, тиск на вході 172 - 179 бар (17,2-17,9 МПа). Збирали чотири піка; продукт являв собою ізомер, елююємий четвертим у зазначених умовах.	 або або або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)бутан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

[01343] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 25

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
662.0	6-(метиламіно)-піколіногідразид (приклад 3.25), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), (S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0) Рацемічні продукти розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: колонка: Chiralcel OX-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм) Рухома фаза: 60:40 (A:B) A: рідкий CO_2; B: EtOH (20 мМ NH_3); витрата: 70 мл/хв темп. колонки/печі: 40 °C; 66,1 220 нм 4,9 мг/проба; тиск на вході 193 - 200 бар (19,3-20,0 МПа) Збирали два піка; продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,1 $(M+H)^+$.
663.0	6-(метиламіно)-піколіногідразид (приклад 3.25), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), (S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 9.0) Рацемічні продукти розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії за допомогою наступного способу: колонка: Chiralcel OX-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм) Рухома фаза: 60:40 (A:B) A: рідкий CO_2; B: EtOH (20 мМ NH_3); витрата: 70 мл/хв темп. колонки/печі: 40 °C; 220 нм 4,9 мг/проба; тиск на вході 193 - 200 бар (19,3-20,0 МПа) Збирали два піка; продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно) піридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фторпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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), 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,1 $(M+H)^+$.

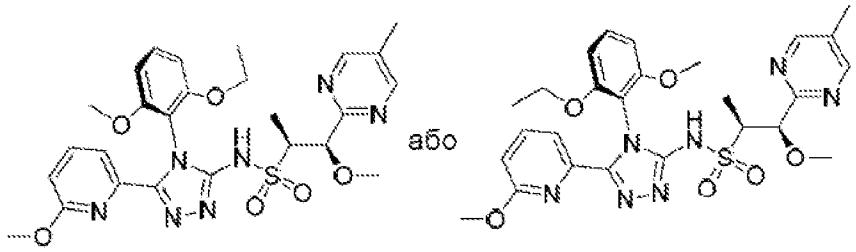
[01344] Приклад 664.0. Одержання (1R,2S,P)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S,M)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



664.0

[01345] (1R,2S,P)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 664. Проводили очищення сполуки згідно з прикладом 43.0 (45 мг, співвідношення 1:1 P- і M-атропізомерів) шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії для розділення двох атропізомерних продуктів. Спосіб препаративної НФХ: колонка: Chiralpak AD-H (150x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 85:15 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH, витрата: 70 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 213 бар (21,3 МПа), одержували два піка з е.і. >99,5%: Елююємий першим, пік (10 мг) являв собою сполуку згідно з прикладом 664.0, (1R,2S,P)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S,M)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,2 $(M+H)^+$.

[01346] Приклад 665.0. Одержання (1R,2S,P)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1R,2S,M)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



665.0

[01347] Елююємий другим, пік (10 мг) являв собою сполуку згідно з прикладом 665.0, (1R,2S,M)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S,P)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 570,2 $(M+H)^+$.

[01348] Приклад 666.0. Одержання (1R,2S,P)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2S,M)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

666.1

1-(дифторметокси)-2-ізотіоціанато-3-метоксибензол, приклад 666.1.

Стадія 1: 3-метокси-2-нітрофенол. В колбу, що містить 1-фтор-3-метокси-2-нітробензол (1,00 г, 5,84 ммоль, Apollo Scientific) і 2-(метилсульфоніл)етанол (0,77 г, 6,19 ммоль, Aldrich), в атмосфері N_2 додавали ДМСО (5 мл) і трет-бутоксид калію (6,19 мл, 6,19 ммоль, 1,0М в ТГФ). Реакційну суміш перемішували в атмосфері N_2 при КТ протягом 20 годин. Додавали додаткові порції 2-(метилсульфоніл)етанолу (0,77 г, 6,19 ммоль) і трет-бутоксиду калію (6,19 мл, 6,19 ммоль) і перемішували реакційну суміш ще 3,5 години. Потім гасили реакцію 1н. HCl (20 мл) до pH <1 і екстрагували суміш EtOAc (2x25 мл). Об'єднані органічні фракції промивали 1н. NaOH (2x50 мл) і об'єднували водні шари і підкислювали до pH 1 за допомогою 5н. HCl і екстрагували EtOAc (2x25 мл). Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$) і концентрували з одержанням продукту у вигляді помаранчевої маслянистої речовини. Очищення шляхом автоматичної флеш-хроматографії (40 г SiO_2, 0-100% EtOAc/гексани) призводило до одержання 3-метокси-2-нітрофенолу (0,88 г, 5,20 ммоль, вихід 89%) у вигляді темно-помаранчевої маслянистої речовини. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 170,2 $(M+H)^+$; m/z: 152,2 $(M-H_2O)^+$.

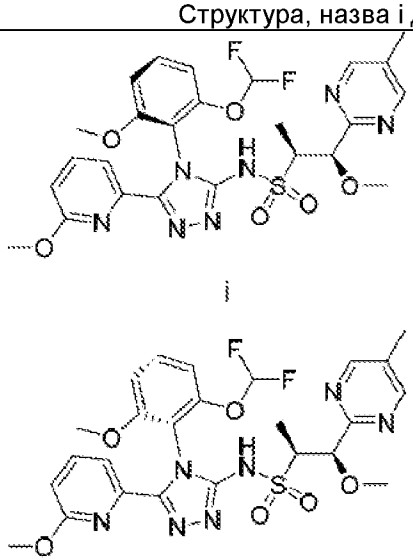
[01349] Стадія 2: 1-(дифторметокси)-3-метокси-2-нітробензол. В круглодонну колбу, що містить 3-метокси-2-нітрофенол (310 мг, 1,833 ммоль), додавали ДМФ (5 мл), карбонат цезію (1194 мг, 3,67 ммоль) і 2-хлор-2,2-дифторацетат натрію (559 мг, 3,67 ммоль). Реакційну суміш гріли на масляній бані при 100 °C в атмосфері N_2 протягом 4 годин. Потім охолоджували реакційну суміш до КТ, розводили водою (50 мл) і екстрагували EtOAc (3x25 мл). Об'єднували органічні шари, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Очищення шляхом автоматичної флеш-хроматографії (80 г SiO_2 0-100% EtOAc/гексани) призводило до одержання 1-(дифторметокси)-3-метокси-2-нітробензолу (398 мг, 1,82 ммоль, вихід 99%) у вигляді помаранчевої маслянистої речовини. ^{1}H 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).

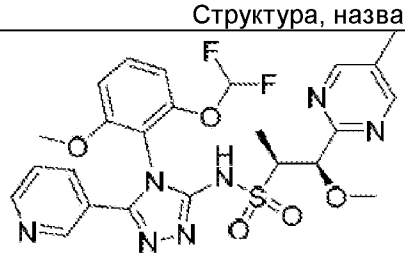
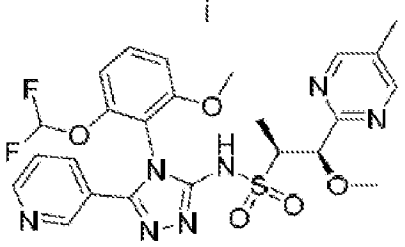
[01350] Стадія 3: 2-(дифторметокси)-6-метоксіанілін. В круглодонну колбу, що містить 1-(дифторметокси)-3-метокси-2-нітробензол (398 мг, 1,816 ммоль), додавали порошок заліза (507 мг, 9,08 ммоль) і хлорид амонію (97 мг, 1,816 ммоль). Додавали EtOH (20 мл) і H_2O (2 мл) і гріли одержану суміш на масляній бані при 80 °C в атмосфері N_2 протягом 2 годин. Фільтрували суспензію і концентрували фільтрат. Очищення шляхом автоматичної флеш-хроматографії (12 г SiO_2, 0-40% 3:1 EtOAc:EtOH/гептан) призводило до одержання 2-(дифторметокси)-6-метоксіаніліну (260 мг, 1,38 ммоль, вихід 76%) у вигляді прозорої безбарвної маслянистої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,75-6,64 (m, 3H), 6,48 (t, J=74,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 190,1 $(M+H)^+$.

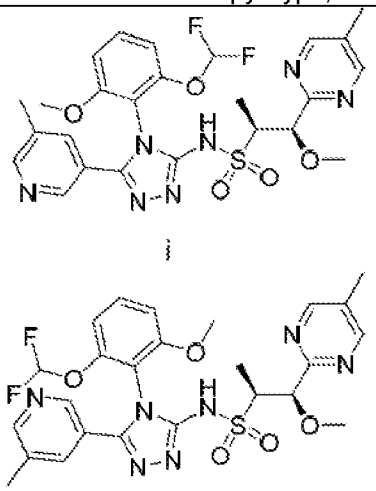
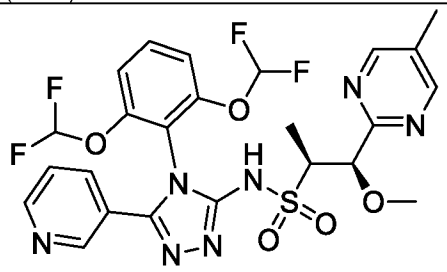
[01351] Стадія 4: 1-(дифторметокси)-2-ізотіоціанато-3-метоксибензол. В 50 мл круглодонну колбу, що містить 2-(дифторметокси)-6-метоксіанілін (260 мг, 1,375 ммоль) в ДХМ (10 мл), при КТ додавали 1,1'-тіокарбоніл-біс(піридин-2(1H)-он) (319 мг, 1,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 20 годин. Потім концентрували реакційну суміш з одержанням сполуки згідно з прикладом 666.1 у вигляді помаранчевої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

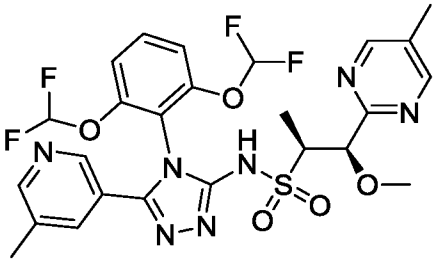
[01352] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 26

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
666.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (проміжна сполука 14.0), 6-метоксипіколіно-гідразид (проміжна сполука 3.18), 1-(дифторметокси)-2-ізоціанато-3-метоксибензол (приклад 666.1)	 і (1R,2S,P)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) (співвідношення 1:1 P- і M-атропізомерів) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 592,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
667.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (проміжна сполука 14.0), нікотиногідразид (Aldrich), 1-(дифторметокси)-2-ізоціанато-3-метоксибензол (приклад 666.1)	 і  (1R,2S,P)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) (співвідношення 1:1 P- і M-атропізомерів) ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 562,1 $(M+H)^+$.

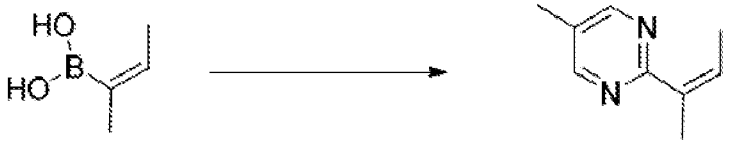
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
668.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (проміжна сполука 14.0), 5-метилнікотино-гідразид (JPM2 Pharmaceuticals), 1-(дифторметокси)-2-ізоціанато-3-метоксибензол (приклад 666.1)	 (1R,2S,P)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) (співвідношення 1:1 P- і M-атропізомерів) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 576,0 $(M+H)^+$.
669.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (проміжна сполука 14.0), нікотиногідразид (Aldrich), 1,3-біс (дифторметокси)-2-ізоціанатобензол (проміжна сполука 1.5)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 598,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
670.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (проміжна сполука 14.0), 5-метилнікотино-гідразид (JPM2 Pharmaceuticals), 1,3-біс(дифторметокси)-2-ізоціанатобензол (проміжна сполука 1.5)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 612,0 $(M+H)^+$.

[01353] Приклад 671.0. Одержання (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.

671.1

[01354] (E)-бут-2-ен-2-ілборонова кислота, приклад 671.1. До перемішуваного розчину пінаколінового ефіру (E)-2-бутен-2-боронової кислоти (5,0 г, 0,0274 моль) в ацетоні (25,0 мл) і воді (25,0 мл) при КТ додавали періодат натрію (5,87 г, 0,027 моль) і ацетат амонію (2,11 г, 0,0274 моль). Одержану суміш перемішували при КТ протягом 4 годин. Потім реакційну суміш частково концентрували у вакуумі для видалення ацетону і розводили МТБЕ (50,0 мл). Розділяли дві отримані фази і екстрагували водний шар МТБЕ (2x25,0 мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту (E)-бут-2-ен-2-ілборонової кислоти, приклад 671.1, з виходом 44%.



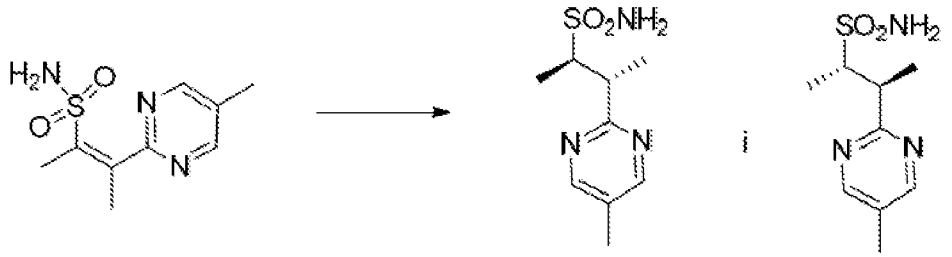
671.1 671.2

[01355] (Z)-2-(бут-2-ен-2-іл)-5-метилпіримідин, приклад 671.2. В круглодонну колбу поміщали IPA (600 мл) і продували аргоном протягом 1-2 годин при 25-30 °C. В колбу поміщали 2-хлор-5-метилпіримідин (30,0 г, 0,233 ммоль) і перемішували суміш протягом 5-10 хвилин, після чого додавали трьохосновний фосфат калію (98,9 г, 466 моль), (E)-бут-2-ен-2-ілборонову кислоту, приклад 671.1 (34,9 г, 0,349 моль), 2-дициклогексилфосфіно-2′,4′,6′-тризопропілбіфеніл (4,2 г, 8,8 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (2,13 г, 2,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10-15 хвилин в атмосфері аргону і потім нагрівали до 75-80 °C протягом 12-16 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0-5 °C. Потім повільно додавали воду (300,0 мл) і МТБЕ (180,0 мл). Розділяли водний і органічний шари. Водний шар екстрагували МТБЕ (60,0 мл). Об'єднані органічні шари

двічі промивали сольовим розчином (60,0 мл). Концентрували органічний шар у вакуумі з одержанням неочищеного продукту, який розводили гептаном (150,0 мл) і МТБЕ (75,0 мл). Одержану вище суміш тричі екстрагували водн. хлороводневою кислотою. Об'єднані органічні шари промивали гептаном (30,0 мл), підлуговували розчином гідроксиду натрію до pH 10 і екстрагували гептаном (90,0 мл). Розділяли водний і органічний шари і екстрагували водний шар гептаном (30,0 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (60,0 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням (Z)-2-(бут-2-ен-2-іл)-5-метилпіримідину, приклад 671.2, з виходом 68%.

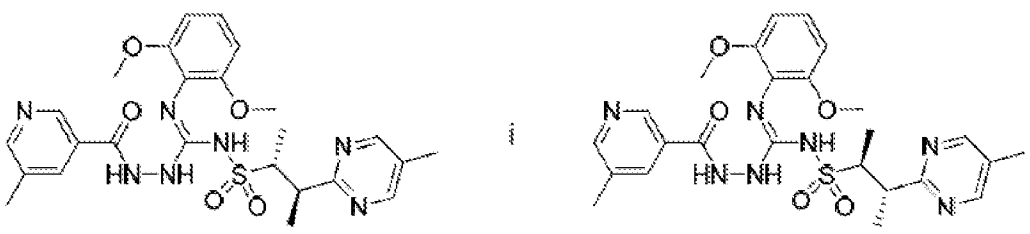
671.2 671.3

[01356] (Z)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфонамід, приклад 671.3. Зазначену сполуку одержували аналогічно з використанням (Z)-2-(бут-2-ен-2-іл)-5-метилпіримідину, приклад 671.2, в якості вихідного згідно зі способами, що описані в прикладах 10.02 – 10.05, з загальним виходом 22%. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 228,3 $(M+H)^+$.



671.3 671.4

[01357] (2R,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 671.4. В колбу для струшувача Пара поміщали MeOH (30,0 мл) і (Z)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфонамід, приклад 671.3 (0,5 г, 1,0 екв.). Одержаний прозорий розчин продували газоподібним азотом, після чого додавали 10% паладій на вуглецевій підкладці (0,05 г). Реакційну суміш гідрували під тиском 50 psi (345 кПа) водню протягом 8 годин. Потім фільтрували реакційну суміш через невелику підкладку фільтрувального агента марки Celite® і концентрували фільтрат у вакуумі з одержанням титульних сполук (2R,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду і (2S,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду, приклад 671.4, у вигляді рацемічної суміші з виходом 20%. РХМС-ІЕР (позит.), m/z: 230,2 $(M+H)^+$.



671.5

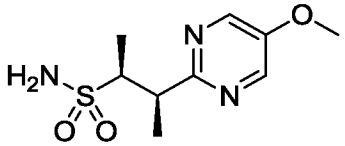
[01358] (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-N-(((2R,3R)-3-(5-метилпіримідин-

2-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)гідразинкарбоксимідамід і (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-N-(((2S,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)гідразинкарбоксимідамід, приклад 671.5. Рацемічну суміш (2R,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду і (2S,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду, приклад 671.4 (88 мг, 0,38 ммоль), об'єднували з 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолом, проміжну сполуку 1.0 (76 мг, 0,38 ммоль), карбонатом цезію (150 мг, 0,46 ммоль) і NMP (6,0 мл). Суміш нагрівали в нагрівальному блоці, встановленому на 45 °C. Через 17 годин додавали додаткову порцію карбонату цезію (100 мг, 0,31 ммоль) і встановлювали нагрівальний блок на 60 °C. Після нагрівання протягом ще 1 години і 45 хвилин залишали реакційну суміш охолоджуватися до кімнатної температури, після чого за один раз додавали 5-метилнікотиногідразид (65,3 мг, 0,422 ммоль) і EDCI (88 мг, 0,461 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, після чого додавали додаткову кількість 5-метилнікотиногідразиду (65 мг, 0,42 ммоль) і EDCI (88 мг, 0,46 ммоль). Після перемішування протягом 17 годин при КТ додавали воду (10 мл) і доводили pH реакційної суміші до pH 4 фосфорною кислотою і двічі екстрагували EtOAc. Концентрували об'єднані органічні шари і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем RediSep-Sep, елюючи з градієнтом 5-20% сумішами MeOH/EtOAc, з одержанням титульної сполуки (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-N-(((2R,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)гідразинкарбоксимідаміду і (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-N-(((2S,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-іл) сульфоніл)гідразинкарбоксимідаміду, приклад 671.5 (130 мг, 0,24 ммоль, вихід 63%), у вигляді білуватої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 542,2 $(M+H)^+$.

671.0

[01359] (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 671.0. К (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-N-(((2R,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)-гідразинкарбоксимідаміду і (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-N-(((2S,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-іл)сульфоніл)гідразинкарбоксимідаміду, приклад 671.5 (0,055 г, 0,102 ммоль), додавали IPA (0,5 мл) і воду (0,5 мл). В одержану суспензію додавали 1н. водний NaOH (0,122 мл, 0,122 ммоль) з одержанням жовтого розчина, який переносили в пробірку і закривали кришкою що загвинчується. Закриту пробірку поміщали в нагрівальний блок, встановлений на 70 °C. Через 28 годин залишали пробірку охолоджуватися до кімнатної температури. Додавали 2M водну лимонну кислоту (0,036 мл, 0,072 ммоль) і відфільтровували білий осад, промивали водою і сушили з одержанням титульної сполуки (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду, приклад 671.0 (0,028 г, 0,053 ммоль, вихід 53%), у вигляді рацемічної суміші. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 524,2 $(M+H)^+$.

[01360] Приклад 672.0. Одержання 2,2,2-трифторацетату (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метоксипіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.

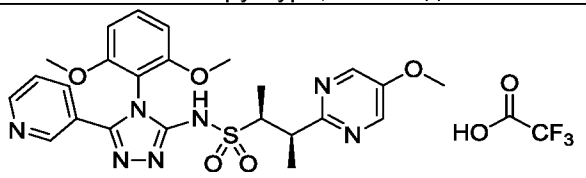
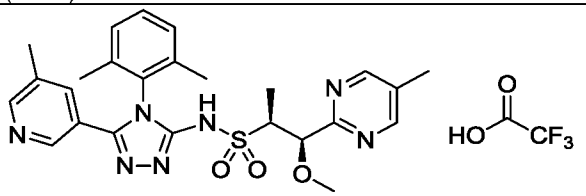


672.1

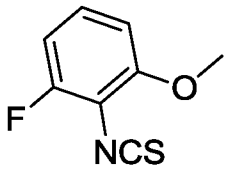
[01361] (2S,3R)-3-(5-метоксипіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 672.1. В круглодонну колбу поміщали (2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (575 мг, 2,47 ммоль, приклад 10.1), MeOH (7 мл) і карбонат калію (679 мг, 4,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ. Через 48 годин нагрівали реакційну суміш до 50 °С і перемішували протягом 24 годин. Потім збільшували температуру до 65 °С і перемішували суміш протягом 48 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до КТ і фільтрували. Тверді речовини промивали MeOH (2x5 мл). Концентрували фільтрат у вакуумі і наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем RediSep® (Gold, 24 г), елюючи 0-40% сумішами EtOAc:EtOH (3:1) в гептанах. Розчинники, що використовуються для хроматографії, містили домішку води. Концентрували органічні шари з декількох фракцій у вакуумі з одержанням суміші вихідної речовини і титульної сполуки (56 мг, 0,23 ммоль, вихід 9%) у вигляді білуватої твердої речовини. Об'єднували фракції, що містять шар води, і насичували водний шар NaCl і екстрагували $CHCl_3$:IPA (9:1, 3x15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі з одержанням додаткової порції титульної сполуки (114 мг). Речовину використовували далі в такому вигляді. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 246,1 $(M+H)^+$.

[01362] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 27

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
672.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 672.1), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нікотиногідразид (Aldrich)	 2,2,2-трифторацетат (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метоксипіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонаміду ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.
673.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 2,6-диметилфеніл-ізотіоціанат (Oakwood Products, Inc.), 5-метил-нікотиногідразид (Bellen Chemistry Co.)	 2,2,2-трифторацетат (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметилфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 508,3 $(M+H)^+$.

[01363] Приклад 674.0. Одержання 2,2,2-трифторацетату (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і 2,2,2-трифторацетату (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

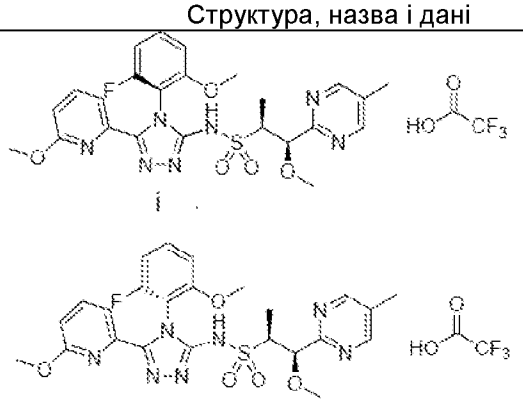


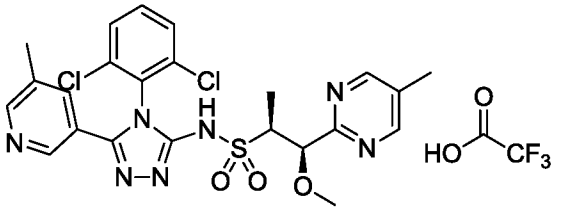
674.1

[01364] 1-фтор-2-ізотіоціанато-3-метоксибензол, приклад 674.1. В розчин 2-фтор-6-метоксифеніламіну (240 мг, 1,7 ммоль, Indofine Chemical Co.) і ДХМ (15 мл) додавали 1,1'-тіокарбоніл-ди-2(1H)-піридон (434 мг, 1,87 ммоль). Одержану суміш перемішували при КТ. Через 16 годин концентрували реакційну суміш до 1/2 об'єму і наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на колонці із силікагелем GraceResolv (12 г), елюючи з градієнтом 0-20% сумішами EtOAc в гептанах, з одержанням титульної сполуки (340 мг, 1,86 ммоль, вихід 109%), у вигляді білої твердої речовини. Одержану таким чином речовину використовували далі без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,36 (q, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-7,05 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

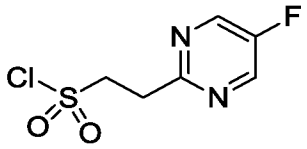
[01365] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 28

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
674.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-фтор-2-ізотіоціанато-3-метоксибензол (приклад 674.1), 6-метокси-піколіногідразид (приклад 3.18)	 2,2,2-трифторацетат (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і 2,2,2-трифторацетат (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

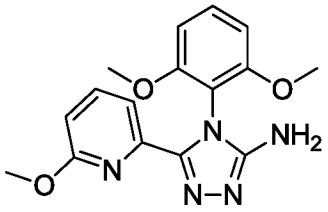
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
675.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 2,6-дихлорфеніл-ізотіоціанат (Oakwood Products, Inc.), 5-метил-нікотиногідразид (Bellen Chemistry Co.)	 2,2,2-трифторацетат (1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 548,2 $(M+H)^+$.

[01366] Приклад 676.0. Одержання 2,2,2-трифторацетату N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)етансульфонаміду



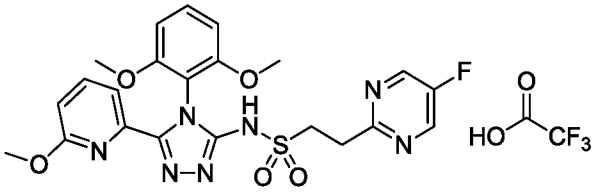
676.1

[01367] 2-(5-фторпіримідин-2-іл)етансульфоніл-хлорид, приклад 676.1. В суспензію 2-(5-фторпіримідин-2-іл)етансульфокислоти (1,71 г, 8,30 ммоль, приклад 7.02) в ДХМ (30 мл) додавали хлорангідрид щавелевої кислоти (2М в ДХМ, 6,22 мл, 12,45 ммоль). Суспензію перемішували при КТ. Після перемішування протягом 3 днів одержану таким чином речовину використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового визначення характеристик.



676.2

[01368] 4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-амін, приклад 676.2. Сполуку згідно з прикладом 676.2 одержували аналогічно прикладу 2.04 з використанням 6-метоксипіколіногідразиду (приклад 3.18).



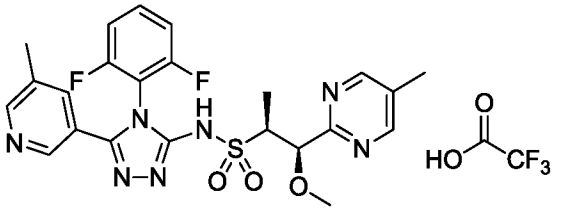
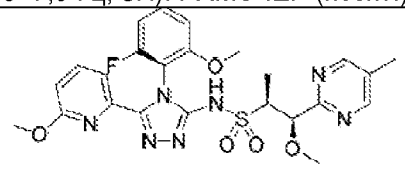
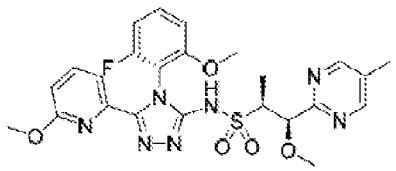
676.0

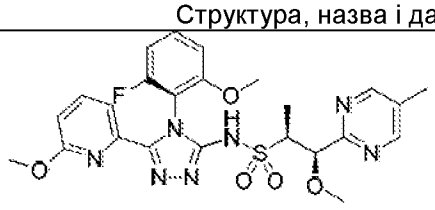
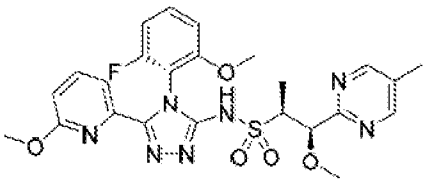
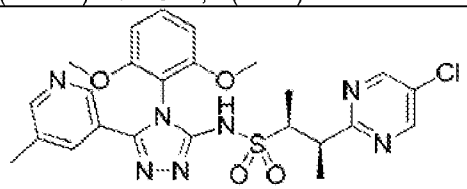
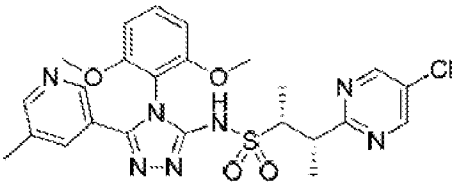
[01369] 2,2,2-трифторацетат N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)етансульфонаміду, приклад 676.0. В суспензію 4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-аміну (39 мг, 0,12 ммоль, приклад 676.2) в ДХМ (30 мл) додавали ТЕА (0,066 мл, 0,48 ммоль). В одержаний розчин додавали 2-(5-фторпіримідин-2-іл)етансульфонілхлорид (50 мг, 0,22 ммоль). Суспензію перемішували при КТ. Через 24 години реакційну суміш обробляли додатковою кількістю 2-(5-фторпіримідин-2-іл)етансульфонілхлориду (50 мг) і ТЕА (0,100 мл). Ще через 24 години реакційну суміш виливали у воду і екстрагували ДХМ (10 мл). Концентрували об'єднані шари в ДХМ у вакуумі і очищували шляхом обернено-фазової препаративної ВЕРХ (Shimadzu) на колонці Phenomenex Luna (5 мікрон, C18, 110 Å, Axia, 150x21,2 мм), елюючи з витратою 30

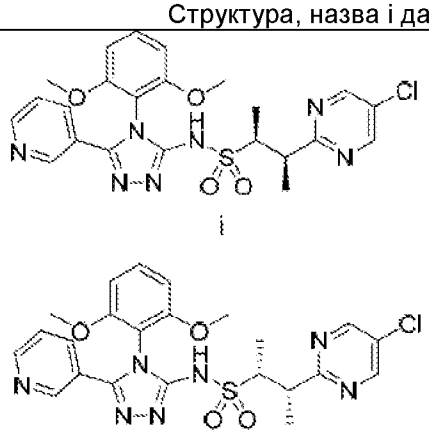
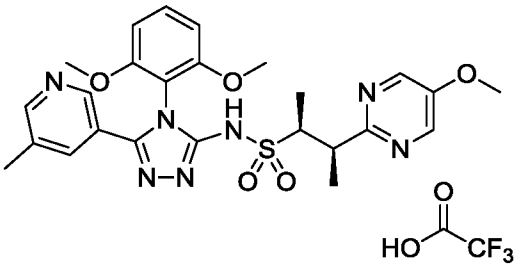
мл/хв і лінійним градієнтом 30-60% сумішами MeCN (0,1% ТФО) у воді (0,1% ТФО) протягом 20 хвилин, з одержанням титульної сполуки (1,2 мг, 1,91 мкмоль, вихід 2%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 6,72 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 516,0 $(M+H)^+$.

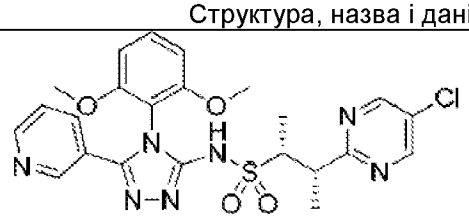
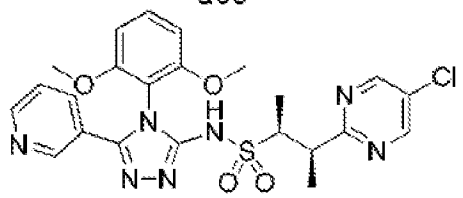
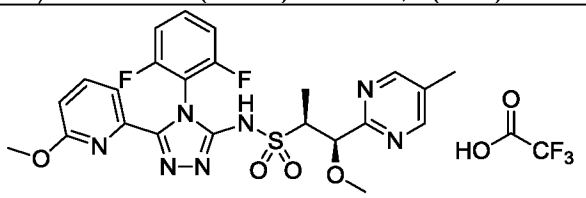
[01370] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

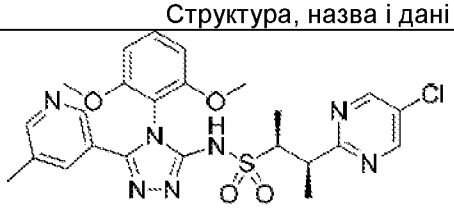
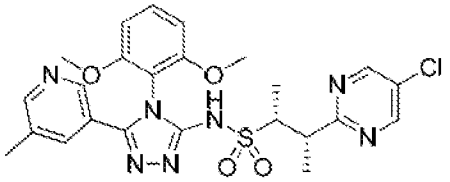
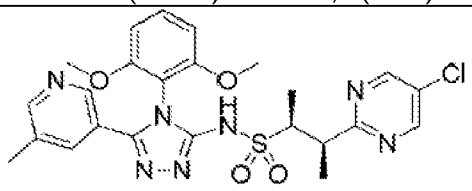
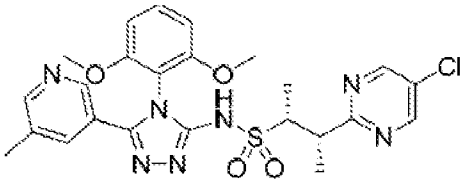
Таблиця 29

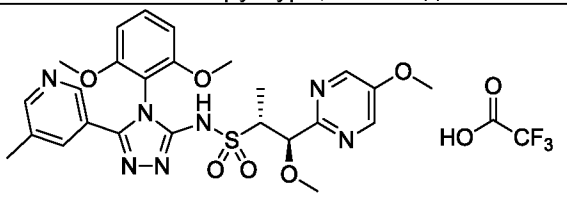
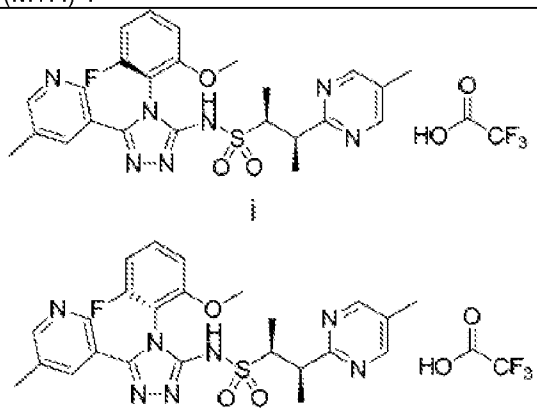
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
677.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 2,6-дифторфеніл-ізотіоціанат (Oakwood Products, Inc.), 5-метил-нікотиногідразид (Bellen Chemistry Co.)	 2,2,2-трифторацетат (1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 516,2 $(M+H)^+$.
678.0	Рацемат сполуки 674.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Колонка: Chiralpak IF (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 50:50 (A:B), A: рідкий CO_2, B: MeOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 30 °C, детектування=220 нм, тиск на вході 213 бар (21,3 МПа). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 544,2 $(M+H)^+$.

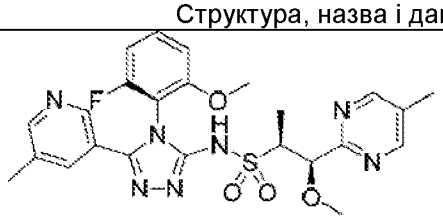
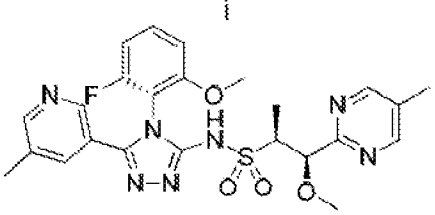
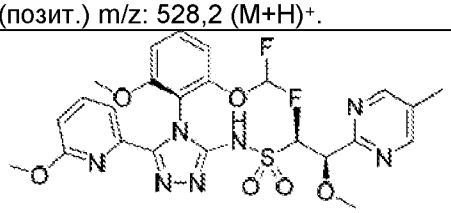
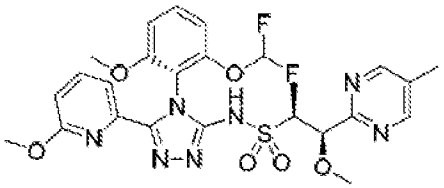
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
679.0	Рацемат сполуки 674.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Колонка: Chiralpak IF (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 50:50 (A:B), A: рідкий CO_2, B: MeOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 30 °C, детектування=220 нм, тиск на вході 213 бар (21,3 МПа). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
680.0	(2R,3S)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (рацемат сполуки згідно з прикладом 696.1), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 5-метил-нікотиногідразид (Bellen Chemistry Co.)	 і  (2R,3S)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,2 $(M+H)^+$.

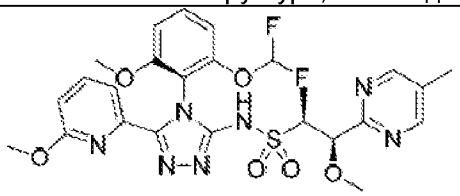
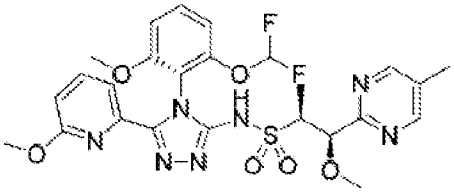
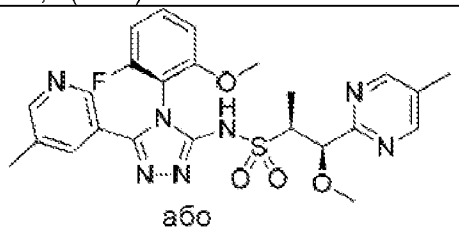
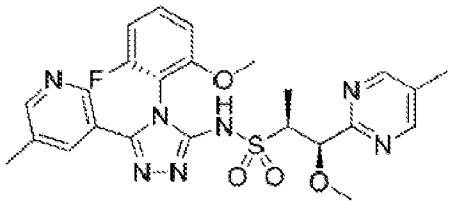
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
681.0	(2R,3S)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.4), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), нікотиногідразид (Aldrich)	 (2R,3S)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.
682.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 672.1), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 5-метил-нікотиногідразид (Bellen Chemistry Co.)	 2,2,2-трифторацетат (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.

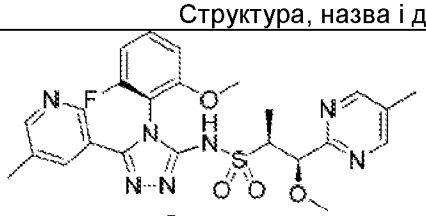
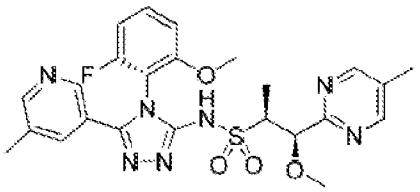
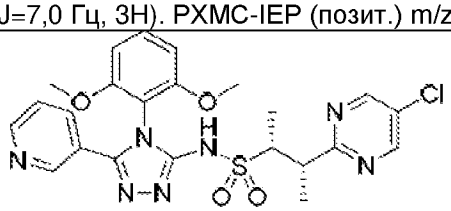
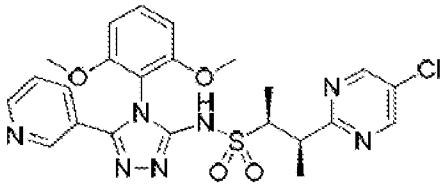
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
683.0	Рацемат сполуки 681.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Колонка: AS-H (21x150 мм, 5 мкм), 20% MeOH (без амінових добавок), 80% діоксиду вуглецю. Витрата: 120 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, BPR=100 бар (10 МПа), 220 нм, P=140 бар (14 МПа). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2R,3S)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.
684.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 2,6-дифторфеніл-ізотіоціанат (Oakwood Products, Inc.), 6-метоксипіколіно-гідразид (приклад 3.18)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 532,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
685.0	Рацемат сполуки 680.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Колонка: 250x30 мм колонка AS-H, 15,40 мл/хв MeOH (чистий) + 54,60 г/хв CO_2, 22% співрозчинника, 70 г/хв. Темп.=28 °C, тиск на виході=100 бар (10 МПа), довжина хвилі=271 нм. Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (2R,3S)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
686.0	Рацемат сполуки 680.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Колонка: 250x30 мм колонка AS-H, 15,40 мл/хв MeOH (чистий) + 54,60 г/хв CO_2, 22% співрозчинника, 70 г/хв. Темп.=28 °C, тиск на виході=100 бар (10 МПа), довжина хвилі=271 нм. Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2R,3S)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

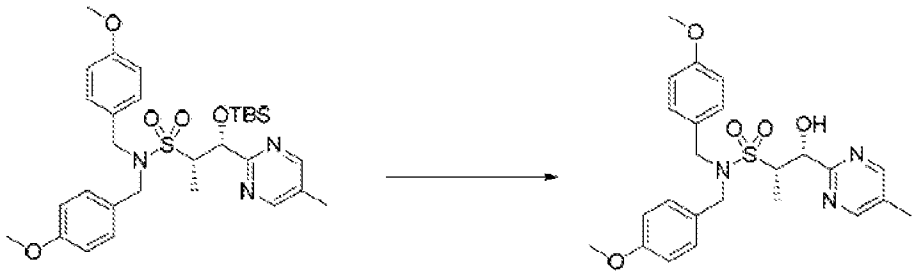
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
687.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.9), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0), 5-метил-нікотиногідразид (Bellen Chemistry Co.)	 2,2,2-трифторацетат (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 556,2 $(M+H)^+$.
688.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 1-фтор-2-ізотіоціанато-3-метоксибензол (приклад 1.9), 5-метил-нікотиногідразид (Bellen Chemistry Co.)	 2,2,2-трифторацетат (2S,3R,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду і 2,2,2-трифторацетат (2S,3R,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
689.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 1-фтор-2-ізотіоціанато-3-метоксибензол (приклад 1.9), 5-метил-нікотиногідразид (Bellen Chemistry Co.)	 і  (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.
690.0	Рацемат сполуки 666.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Колонка: Chiralpak AD-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 80:20 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, детектування=226 нм, тиск на вході 165 - 172 бар (16,5-17,2 МПа). Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (1R,2S,P)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S,M)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 592,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
691.0	Рацемат сполуки 666.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Колонка: Chiralpak AD-H (обернена фаза) (250x21 мм, 5 мкм), рухома фаза: 80:20 (A:B), A: рідкий CO_2, B: EtOH (20 мМ NH_3), витрата: 70 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, детектування=226 нм, тиск на вході 165 - 172 бар (16,5-17,2 МПа). Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (1R,2S,P)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S,M)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 592,2 $(M+H)^+$.
692.0	Рацемат сполуки 689.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Колонка IC (30x150 мм, 5 мкм), 45% MeOH, 55% діоксиду вуглецю. Витрата: 120 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, BPR=110 бар (11 МПа), P=200 бар (20 МПа), детектування=220 нм. Продукт являв собою ізомер, елююємий другим у зазначених умовах.	 або  (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

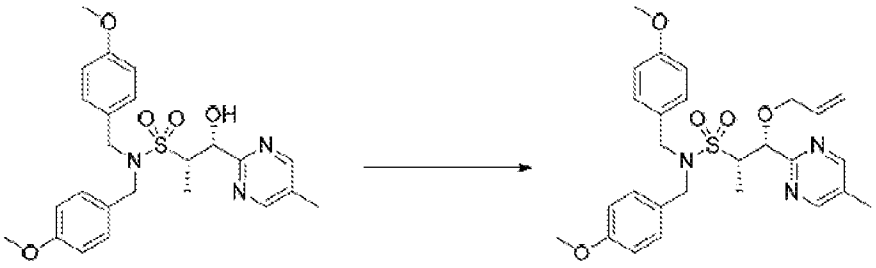
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
693.0	Рацемат сполуки 689.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Колонка IC (30x150 мм, 5 мкм), 45% MeOH, 55% діоксиду вуглецю. Витрата: 120 мл/хв, темп. колонки/печі: 40 °C, BPR=110 бар (11 МПа), P=200 бар (20 МПа), детектування=220 нм. Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (1R,2S,P)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S,M)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.
694.0	Рацемат сполуки 681.0 розділяли шляхом надкритичної флюїдної хроматографії. Колонка: AS-H (21x150 мм, 5 мкм), 20% MeOH (без амінових добавок), 80% діоксиду вуглецю. Витрата: 120 мл/хв. Темп. колонки/печі: 40 °C. BPR=100 бар (10 МПа), P=140 бар (14 МПа), детектування =220 нм. Продукт являв собою ізомер, елююємий першим у зазначених умовах.	 або  (2R,3S)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід, ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

[01371] Приклад 695.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



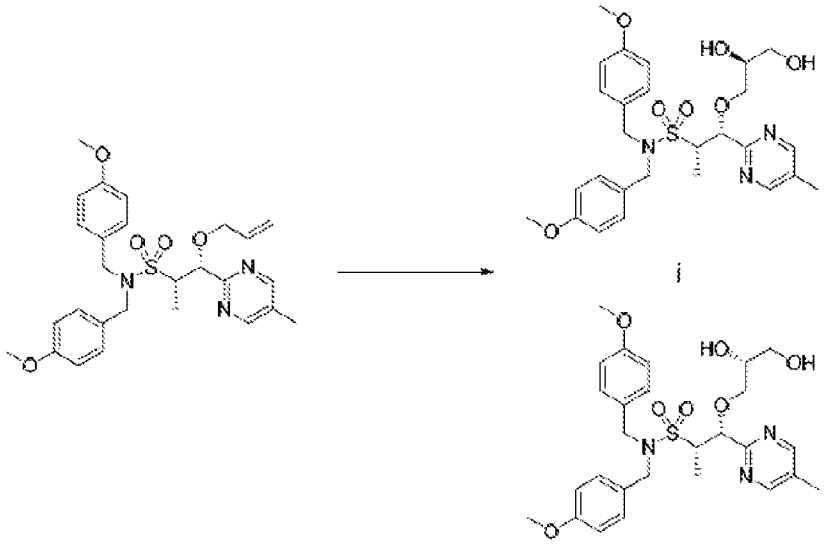
695.1 695.2

[01372] (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід, приклад 695.2. В розчин 695.1 (одержували аналогічно прикладу 18.0, 4,14 г, 7,1 ммоль) в ТГФ (90 мл) додавали TBAF (1,0М розчин в ТГФ, 7,8 мл, 7,8 ммоль) за допомогою шприця. Одержаний світло-жовтий розчин перемішували протягом 2,5 години, після чого додавали додаткову кількість TBAF (1,0М розчин в ТГФ, 3,5 мл, 3,5 ммоль) за допомогою шприця. Ще через 2,25 години гасили реакцію 1н. розчином HCl (50 мл) і екстрагували суміш EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари промивали водою (8x), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: градієнт від 30% EtOAc в гексанах до чистого EtOAc протягом 35 хвилин) з одержанням 695.2 (1,76 г, вихід 53%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 472,1 $(M+H)^+$.



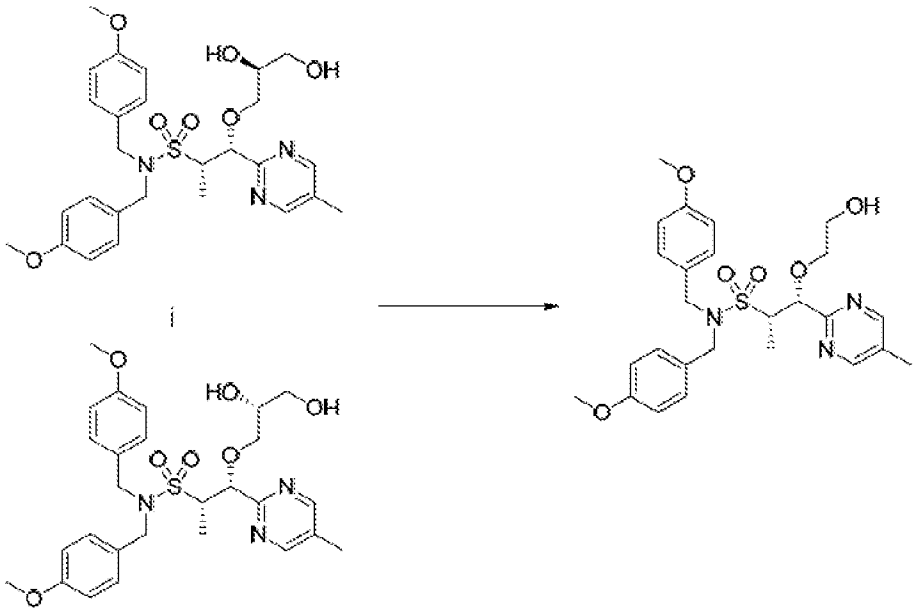
695.2 695.3

[01373] (1R,2S)-1-(алілокси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід, приклад 695.2. У видержуваний при -78 °C розчин 695.2 (1,76 г, 3,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) повільно додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1,0М розчин в ТГФ, 5,0 мл, 5,0 ммоль) за допомогою шприця. Через 7 хвилин повільно за допомогою шприця додавали алілбромід (1,3 мл, 15,0 ммоль). Одержаний яскраво-жовтий розчин перемішували при -78 °C протягом 6 хвилин і потім нагрівали до 0 °C і перемішували ще 40 хвилин. Реакцію гасили сумішшю 5,5:1 насиченого водного хлориду амонію і води (65 мл) і потім екстрагували суміш EtOAc (4x). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: градієнт від 5% EtOAc в гексанах до 75% EtOAc в гексанах протягом 40 хвилин) з одержанням 695.3 (1,33 г, вихід 70%) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.



695.3 695.4

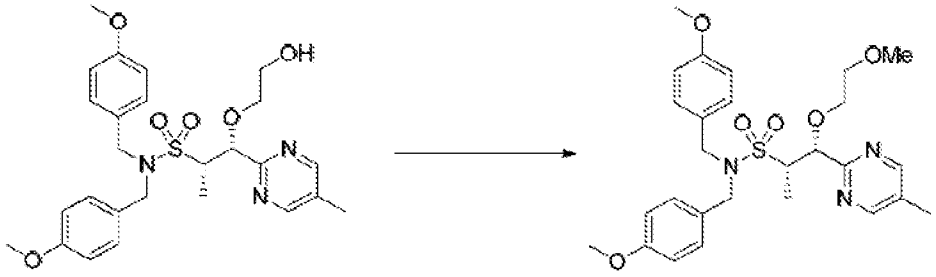
[01374] (1R,2S)-1-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 695.4. В розчин 695.3 (1,33 г, 2,6 ммоль) в суміші ацетону (45 мл) і води (15 мл) додавали каталітичну кількість тетраоксиду осмію, а після цього N-оксид 4-метилморфоліну (1,07 г, 9,1 ммоль). Одержаний коричневий розчин перемішували при КТ протягом 24 годин і потім частково концентрували на роторному випарнику для видалення ацетону. Водний залишок розводили водою і екстрагували ДХМ (7х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: градієнт від чистого ДХМ до 10% МеОН в ДХМ протягом 45 хвилин) з одержанням 695.4 (1,32 г, вихід 93%) у вигляді бежевої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 546,2 $(M+H)^+$.



695.4 695.5

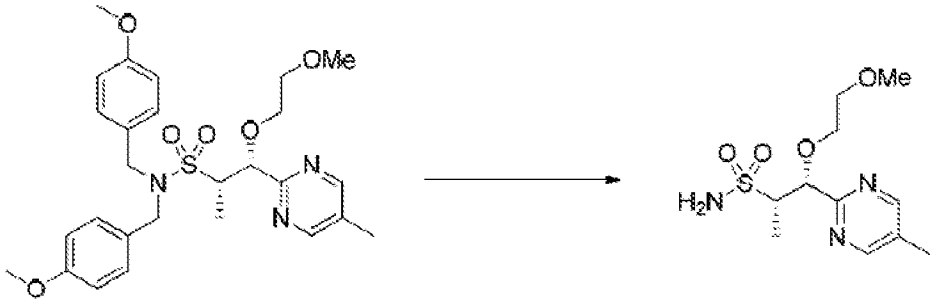
[01375] (1R,2S)-1-(2-гідроксіетокси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 695.5. В розчин 695.4 (1,32 г, 2,4 ммоль) в суміші ТГФ (30 мл)

і води (10 мл) додавали періодат натрію (1,44 г, 6,8 ммоль). Одержану жовту суспензію перемішували при КТ протягом 3,75 години і потім фільтрували, промивали фільтрат ДХМ. Суміш частково концентрували на роторному випарнику для видалення органічних розчинників і потім розводили водою і екстрагували ДХМ (4х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням альдегіду у вигляді рожевої твердої речовини. В льодяний розчин альдегіду в MeOH (60 мл) додавали боргідрид натрію (728 мг, 19,2 ммоль). Спостерігали виділення газу. Одержаний жовтий розчин перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Потім гасили реакцію 1н. розчином HCl (35 мл). Потім суміш частково концентрували на роторному випарнику для видалення MeOH і екстрагували ДХМ (4х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: градієнт від чистого ДХМ до 15% MeOH в ДХМ протягом 40 хвилин) з одержанням 695.5 (965 мг, вихід 78%) у вигляді бежевої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 516,0 $(M+H)^+$.



695.5 695.6

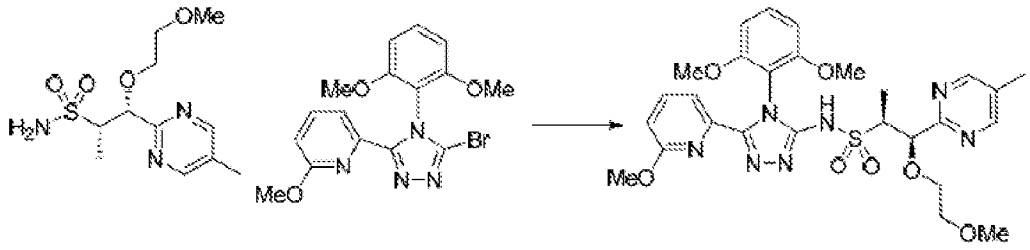
[01376] (1R,2S)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 695.6. У видержуваний при – 78 °С розчин 695.5 (964 мг, 1,87 ммоль) в ТГФ (50 мл) повільно за допомогою шприця додавали біс(триметилсиліл)амід калію (1,0М розчин в ТГФ, 3,93 мл, 3,93 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин при -78 °С нагрівали реакційну суміш до -40 °С і перемішували ще 8 хвилин. Потім охолоджували реакційну суміш до -78 °С і повільно за допомогою шприця додавали метил-трифторметансульфонат (307 мкл, 2,0 ммоль). Одержаний червоний розчин перемішували при -78 °С протягом 25 хвилин і потім гасили реакцію сумішшю 2:1 насиченого водного хлориду амонію і води (30 мл). Суміш екстрагували ДХМ (4х) і сушили об'єднані органічні шари над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: градієнт від чистого ДХМ до 12% MeOH в ДХМ протягом 40 хвилин) з одержанням 695.6 (376 мг, вихід 38%) у вигляді помаранчевої маслянистої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.



695.6 695.7

[01377] (1R,2S)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 695.7. Сполуку 695.6 (1,39 г, 2,7 ммоль) розчиняли в ТФО (5 мл) і потім за допомогою шприця додавали анізол (170 мкл, 1,5 ммоль). Одержаний помаранчевий розчин перемішували при КТ протягом 7 годин і потім концентрували. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: градієнт від чистого ДХМ до 7% MeOH в ДХМ протягом 45 хвилин) з

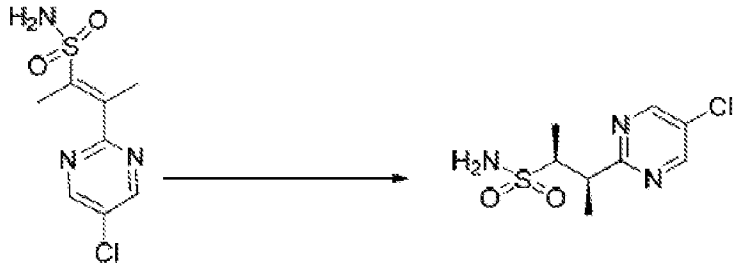
одержанням 695.7 (143 мг, вихід 70%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 290,1 $(M+H)^+$.



695.7 2.2 695.0

[01378] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 695.0. Згідно зі способом, що описаний в прикладі B, проводили поєднання 695.7 (44,7 мг, 0,15 ммоль) і проміжної сполуки 2.2 (85 мг, 0,22 ммоль) з одержанням 695.0 (82,5 мг, вихід 89%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 600,0 $(M+H)^+$.

[01379] Приклад 696.0. Одержання (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонаміду.



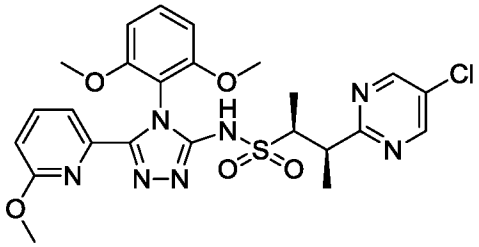
696.1

[01380] (2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 696.1. В стійкий до тиску посудину поміщали розчин (E)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфонаміду (одержували аналогічно 10.05 з використанням 2-хлор-5-хлорпіримідину в якості вихідної речовини, 70 г, 283 ммоль, 1,0 екв.), (S)-1-[(R)-2-(ди-1- нафтилфосфіно)фероценіл]етил-ди-трет-бутилфосфіну (4,54 г, 7,06 ммоль, 0,025 екв., Solvias), тетрафторборату біс(1,5-циклооктан)родію (I) (2,295 г, 5,65 ммоль, 0,02 екв., Combi Block) і трифторметансульфонату цинку (20,55 г, 56,5 ммоль, 0,2 екв., Sigma Aldrich) в MeOH (1283,3 мл, 18,33 мл/г). Реактор тричі продували аргоном і повторно заповнювали воднем. Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню (50 psi (345 кПа)) при КТ протягом 96 годин. Потім фільтрували реакційну суміш через невеликий шар фільтрувального агента марки Celite®, концентрували при зниженому тиску і перемішували тверду речовину з IPA (500 мл) протягом 15 хвилин і фільтрували з одержанням титульної сполуки (38 г, e.i. 90%). Перекристалізація: сполуку згідно з прикладом 696.1 (38 г, e.i. 90%) розчиняли в ізопропанолі (400 мл) при 70 °C. Гомогенну суміш охолоджували до КТ і залишали відстоюватися на 12 годин. Відфільтровували одержану таким чином білу тверду речовину і сушили з одержанням сполуки згідно з прикладом 696.1 (31 г, e.i. 95%). Зазначений спосіб повторювали знову для одержаної речовини з одержанням сполуки згідно з прикладом 696.1 (29,0 г, e.i. 100%). ^{1}H 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 (IEP + іони) m/z: 250,2 $(M+H)^+$.

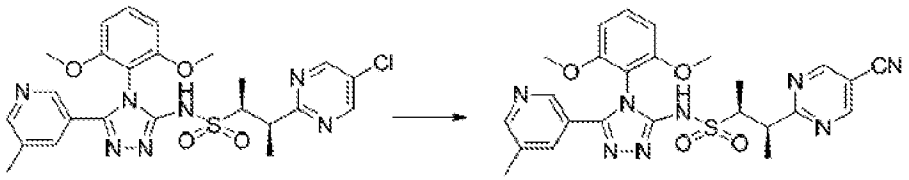
[01381] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний

в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 30

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
696.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 696.1), 6-метоксипіколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 560,14 $(M+H)^+$.

[01382] Приклад 697.0. Одержання (2S,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонаміду.

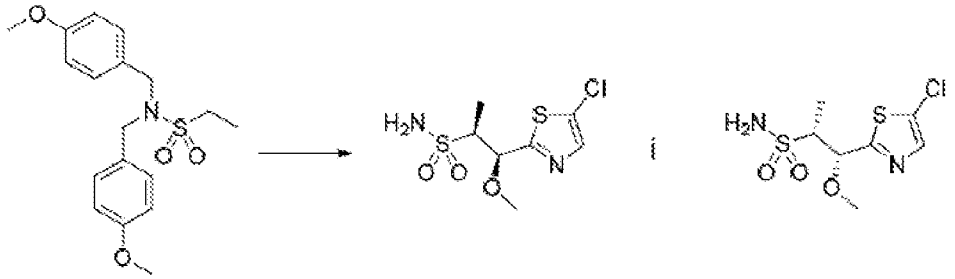


686.0 697.0

[01383] (2S,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід, приклад 697.0. (2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід (686.0, 0,020 г, 0,037 ммоль), метансульфонато(2- дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)(2'-аміно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладій (II) (0,016 г, 0,018 ммоль) (комерційно доступний в Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, USA), метансульфонато(2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)(2'-аміно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладій (II) (0,015 г, 0,018 ммоль) (комерційно доступний в Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, USA), аддукт метансульфонато[9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен][2'-аміно-1,1'-біфеніл]паладію(II) з дихлорметаном (0,019 г, 0,018 ммоль) (комерційно доступний в Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, USA) і ціанід цинку (4,32 мг, 0,037 ммоль) (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) додавали в пробірку з кришкою, яка загвинчується, обладнану вкладкою магнітної мішалки. Посудину закривали кришкою, яка загвинчується з мембраною, після чого продували газоподібним аргоном. Потім в реакційну пробірку за допомогою шприця додавали ДМА (0,2 мл). Пробірку нагрівали до 80 °C і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до КТ і потім фільтрували одержану суміш через шприц-фільтр. Одержану таким чином речовину наносили в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем RediSep-Sep (12 г), елюючи з градієнтом від 0% до 100% сумішами (3:1 EtOAc:EtOH) в гептанах, з одержанням (2S,3R)-3-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонаміду (697.0,

0,010 г, 0,019 ммоль, вихід 51%). ^{1}H 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 (квинт., 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 535,2 $(M+H)^+$.

[01384] Приклад 698.0. Одержання (1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду і (1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.

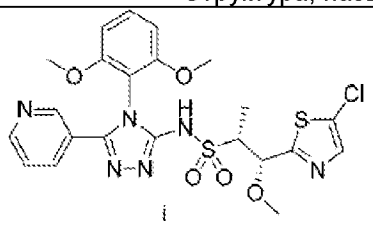
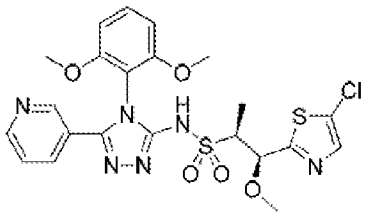


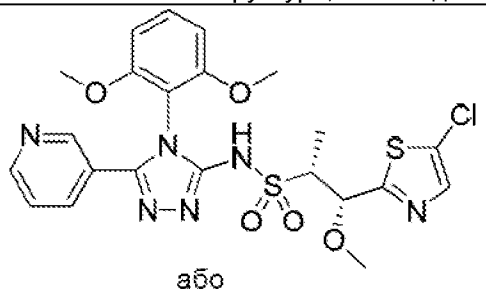
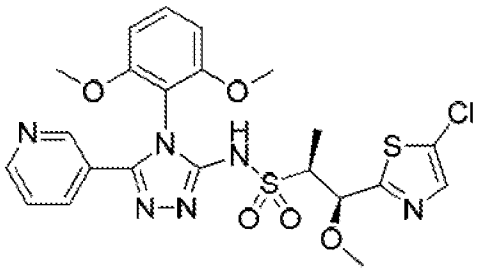
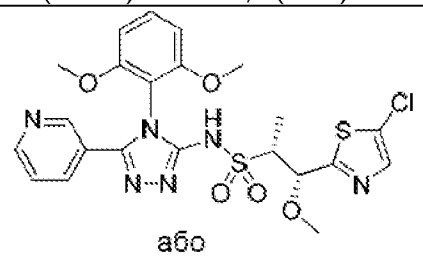
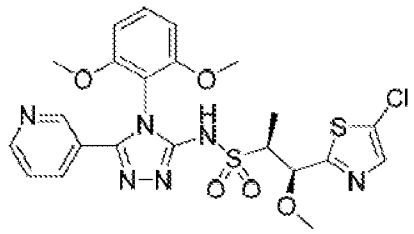
12.0 698.1

[01385] (1S,2S)-1-(5-хлортіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлортіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 698.1. Титульну сполуку одержували з N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонаміду 12.0 і 5-хлортіазол-2-карбоксальдегіду (комерційно доступний в Acros Organics) за допомогою способів, що описані в прикладі 11.0. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 271,0 $(M+H)^+$.

[01386] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

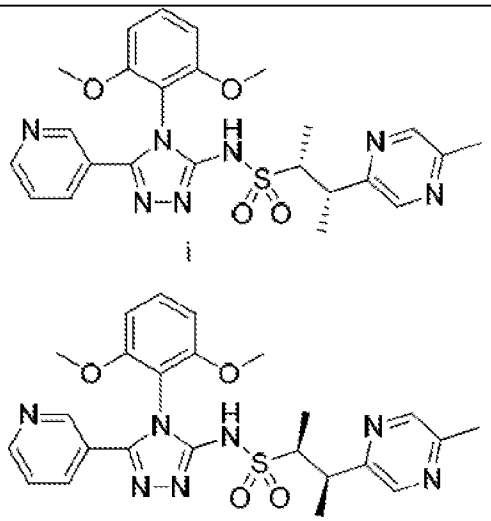
Таблиця 31

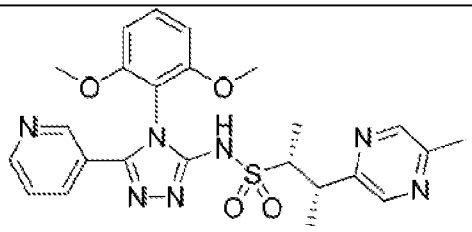
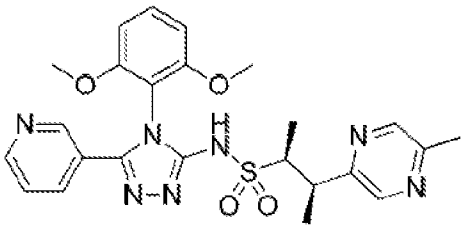
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
698.0	(1S,2S)-1-(5-хлортіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлортіазол-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід (приклад 698.1), нікотиногідразид (Aldrich), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0). Метансульфокислоту застосовували замість ТФО.	 і  (1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 551,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
699.0	Проводили хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 698.0 шляхом НФХ. Сполука згідно з прикладом 699.0 являє собою пік, елююємий першим на колонці IA. Умови НФХ: проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка IA, 32 мл/хв MeOH (+20 мМ NH_3) + 48 г/хв CO_2, 40% співрозчинника, 80 г/хв. Темп. = 29 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 251 нм. Вводили 1,0 мл розчину 166 мг зразка в 15 мл 2:1 MeOH:ДХМ; c= 10,7 мг/мл, 10,7 мг на пробу. Цикл 6,5 хв, час аналізу 9 хв.	 або  (1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 551,0 $(M+H)^+$.
700.0	Проводили хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 698.0 шляхом НФХ. Титульна сполука згідно з прикладом 700.0 являє собою пік, елююємий другим на колонці IA в умовах, що описані в прикладі 699.0.	 або  (1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 551,0 $(M+H)^+$.

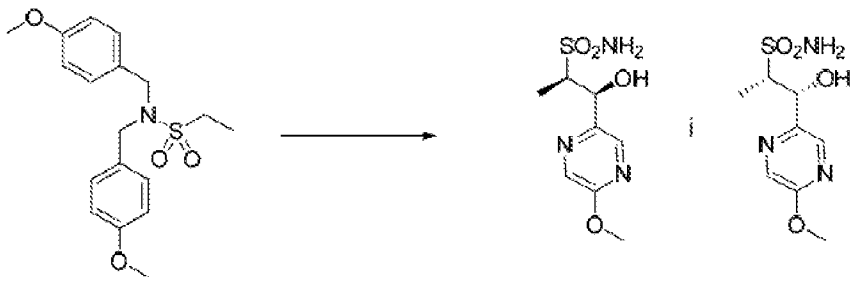
[01387] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі B, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 32

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
701.0	(2R,3S)-3-(5-метилпіразин-2-іл) бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (рацемат згідно з прикладом 10.2) і 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл) піридин, приклад 2.1.	 і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 510,2.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
702.0	Проводили хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 701.0 шляхом НФХ. Титульна сполука являє собою пік, елююємий другим (більш пізній відносно протилежного енантіомера) на колонці CC4. Умови НФХ: проводили на системі НФХ Thar 200, 30x250+30x150 мм колонки CC4, розташовані послідовно, 36 мл/хв MeOH (20 мМ NH_3) + 54 г/хв CO_2, 40% співрозчинника, 90 г/хв. Темп. = 30 °C, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 277 нм. Вводили 0,4 мл розчину 340 мг зразка в 25 мл MeOH:ДХМ 19:6; c= 13,6 мг/мл, тобто 5,4 мг на пробу. Цикл 6,5 хв, час аналізу 20 хв.	 або  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід або (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 1,32 (d, J=7,05 Гц, 3H) 1,36 (d, J=7,15 Гц, 3H) 2,52 (s, 3 H) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 510,2.

[01388] Приклад 703.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонаміду.

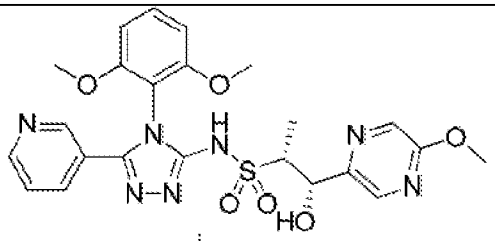
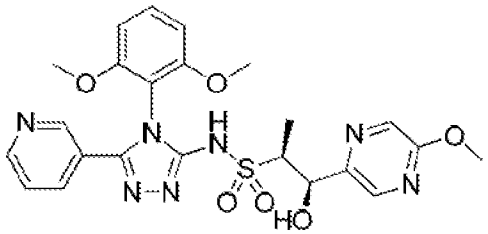


12.0 703.1

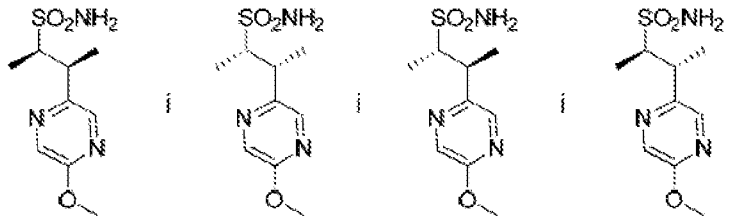
[01389] (1S,2R)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-гідрокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 703.1. Титульну сполуку одержували з N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонаміду 12.0 і 5-метоксипіразин-2-карбоксальдегіду (комерційно доступний в Frontier Scientific, Inc.) за допомогою способів, що описані в прикладі 11.0. РХМС-IEP (позит.) m/z: 269,9 $(M+Na)^+$.

[01390] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі B, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 33

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
703.0	Титульну сполуку одержували зі сполуки згідно з прикладом 703.1 і 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину, приклад 2.1.	 і  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.

[01391] Приклад 704.0. Одержання (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонаміду і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонаміду і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонаміду і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонаміду.

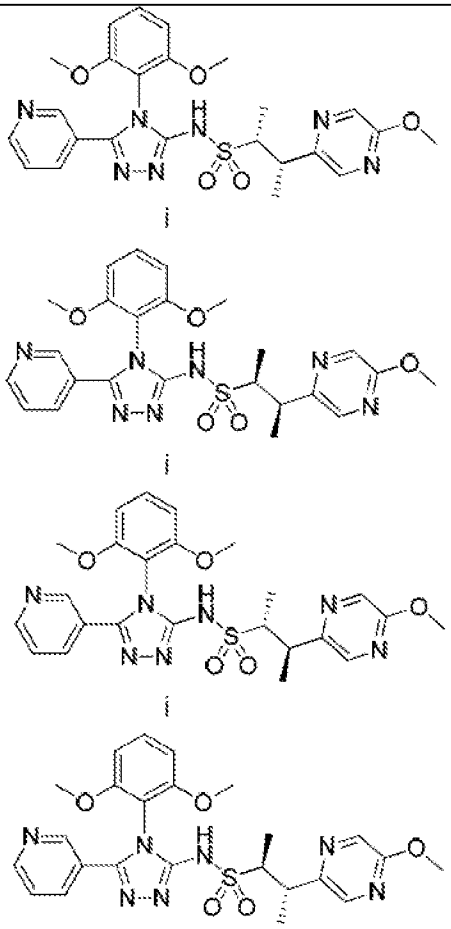


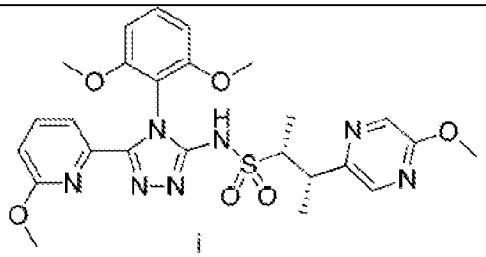
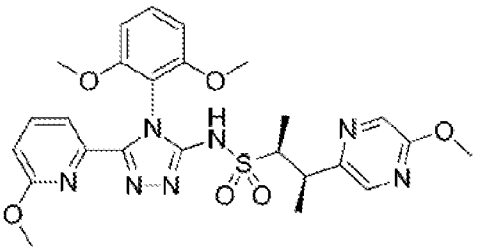
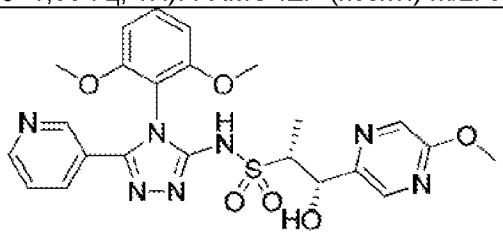
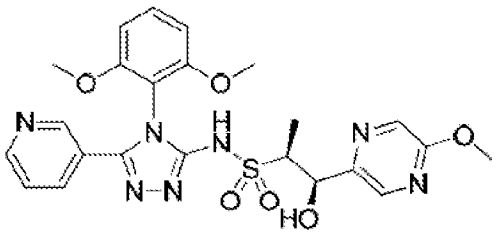
704.1

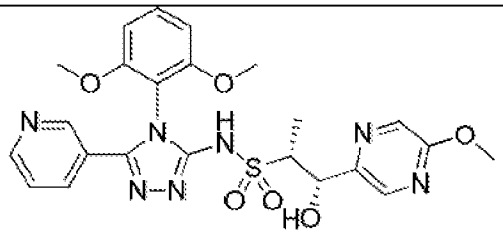
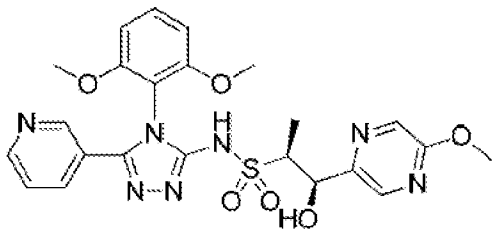
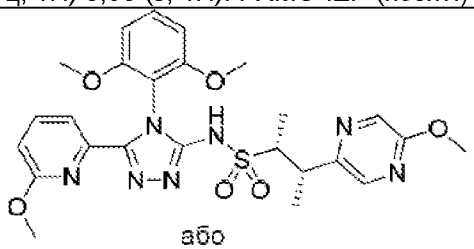
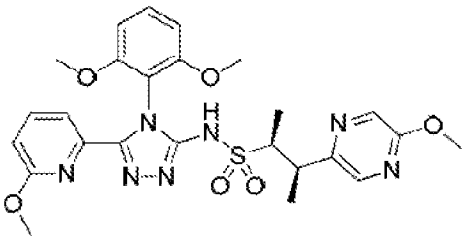
[01392] (2R,3R)-3-(5-метоксипіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-(5-метоксипіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-метоксипіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід і (2S,3S)-3-(5-метоксипіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 704.1. 704.1 синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 10.0, з використанням 2-бром-5-метоксипіразину (комерційно доступний в Ark Pharm, Inc.). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 246,2 $(M+H)^+$.

[01393] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі B, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 34

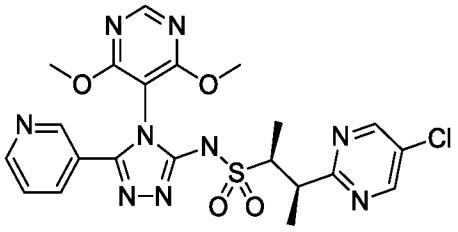
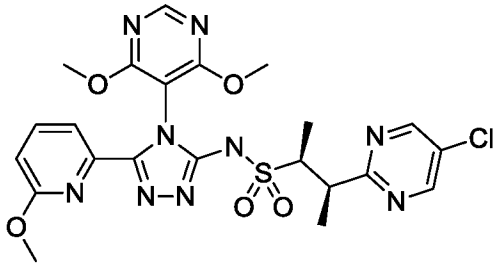
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
704.0	Приклад 704.1 і 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин, приклад 2.1.	 (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід і (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід і (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 526,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
705.0	(2R,3S)-3-(5-метоксипіразин-2-іл) бутан-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-(5-метоксипіразин-2-іл) бутан-2-сульфонамід, приклад 704.1, і 2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-метоксипіридин, приклад 2.2. Титульну сполуку одержували (хроматографія на силікагелі і перекристалізація з i-PrOH) в якості основного продукту.	 і  (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 556,2 $(M+H)^+$.
706.0	Проводили хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 703.0 шляхом НФХ. Продукт являв собою пік, елююємий першим (більш ранній у порівнянні з протилежним енантіомером) на колонці Whelk-O. Умови НФХ: Regis Whelk-O s,s 4,6x50 мм, 35% ізопропанолу з 0,2% ДЕА. Сполуку перетворювали в сіль HCl.	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.

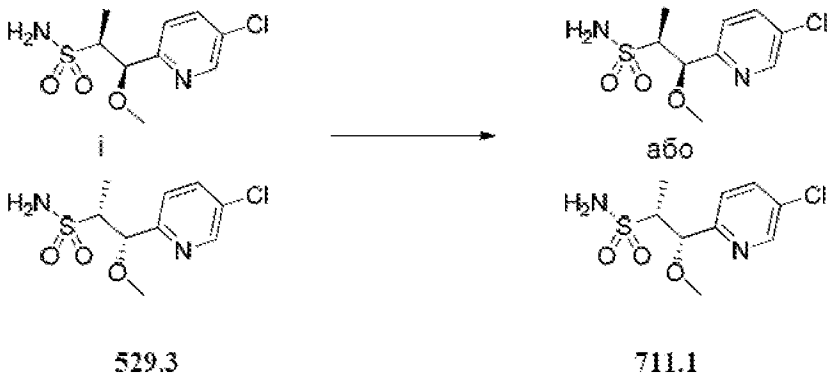
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
707.0	Проводили хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 703.0 шляхом НФХ. Продукт являв собою пік, елююємий другим (більш пізній у порівнянні з протилежним енантіомером) на колонці Whelk-O. Умови НФХ: Regis Whelk-O s,s 4,6x50 мм, 35% ізопропанолу/CO_2 з 0,2% ДЕА. Сполуку перетворювали в сіль HCl.	 або  (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.
708.0	Проводили хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 705.0 шляхом НФХ. Продукт являв собою пік, елююємий першим (більш ранній у порівнянні з протилежним енантіомером) на колонці AD-H, умови НФХ: Chiralpak AD-H, 25% MeOH/CO_2 з 0,2% ДЕА.	 або  (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 556,1 $(M+H)^+$.

[01394] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 35

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
709.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 696.1), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1)	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 532,0 $(M+H)^+$.
710.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 696.1), 6-метокси-піколіногідразид (приклад 3.18), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1)	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 562,0 $(M+H)^+$.

[01395] Приклад 711.0. Одержання (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонаміду.



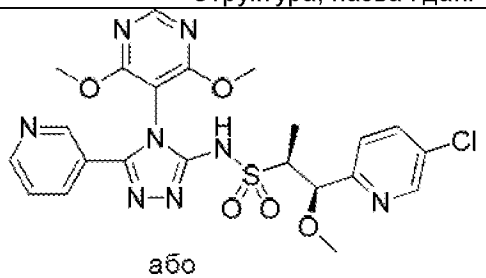
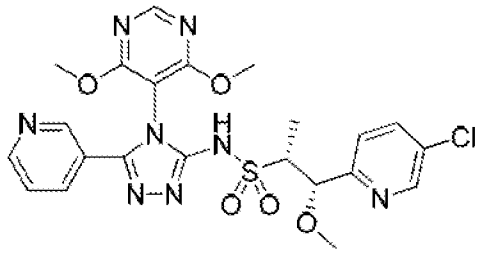
529.3 711.1

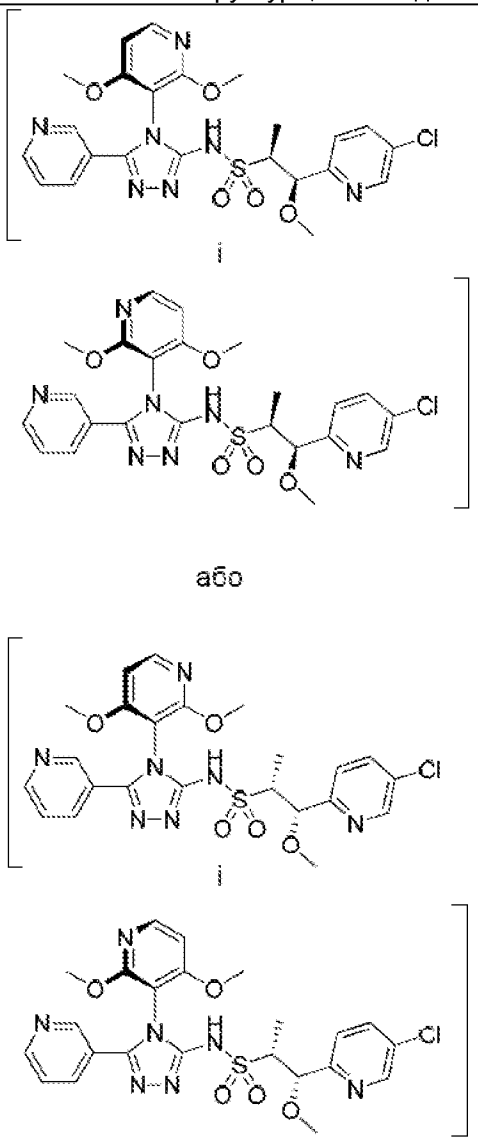
[01396] (1R,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 711.1. Сполуку згідно з прикладом 711.1 одержували в результаті хірального розділення (1R,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-

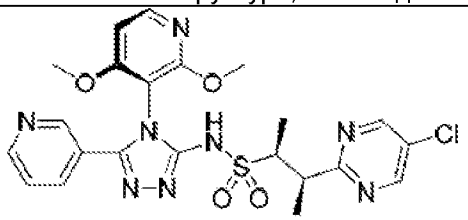
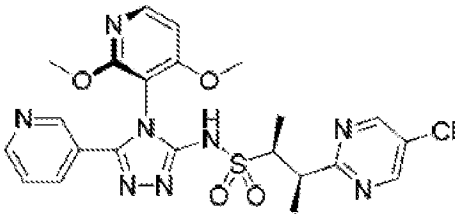
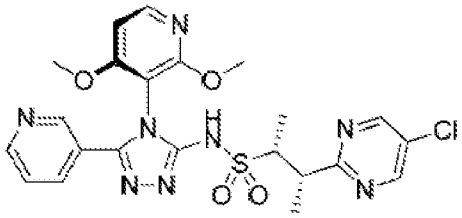
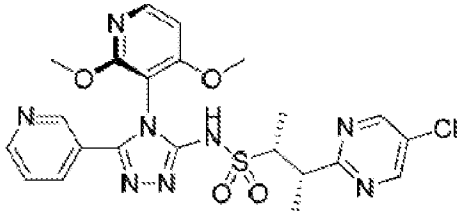
метоксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду, приклад 529.3, шляхом НФХ. Титульна сполука являє собою другий пік (більш пізній у порівнянні з протилежним енантіомером), що виходить на колонці AD. Проводили на системі НФХ Thar 80, 250x30 мм колонка AD-H, 14,4 мл/хв EtOH (+20 мМ NH_3) + 65,6 г/хв CO_2, 18% співрозчинника, 80 г/хв. Темп. = 29 °С, тиск на виході = 100 бар (10 МПа), довжина хвилі = 271 нм. Вводили 1,0 мл розчину 360 мг зразка в 36,0 мл EtOH:MeOH:ДХМ 22:6:8; с= 10 мг/мл, 10 мг на пробу. Цикл 5,8 хв, час аналізу 15 хв. РХМС-IEP (позит.) m/z: 265,1 $(M+H)^+$.

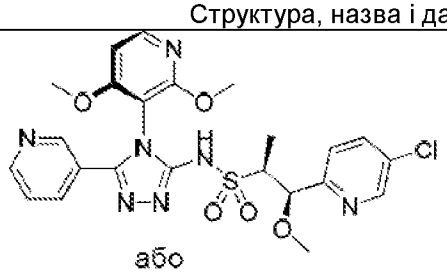
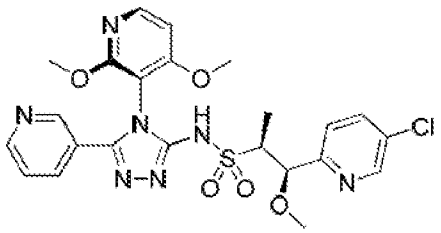
[01397] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

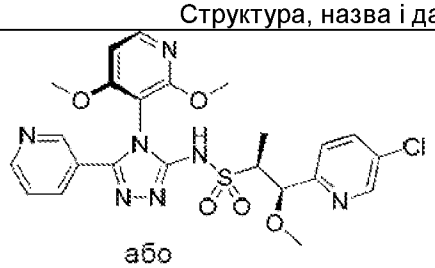
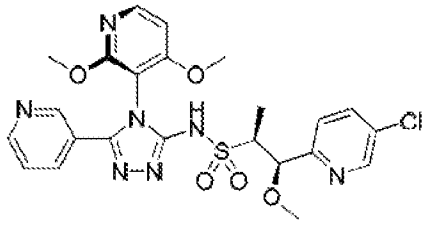
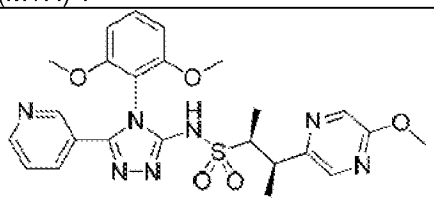
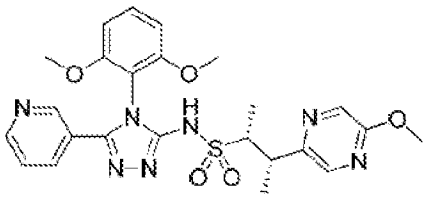
Таблиця 36

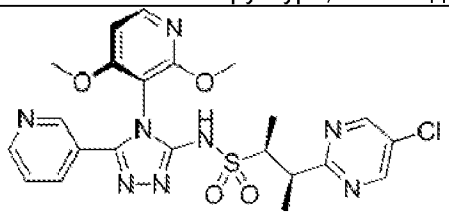
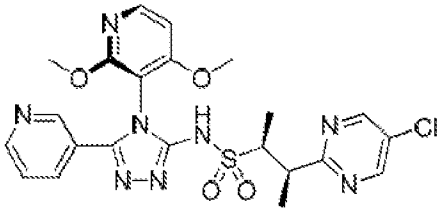
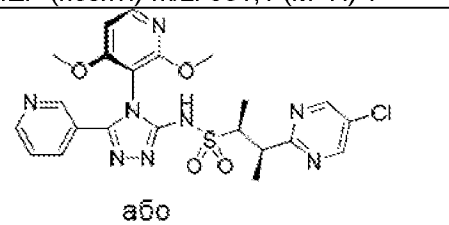
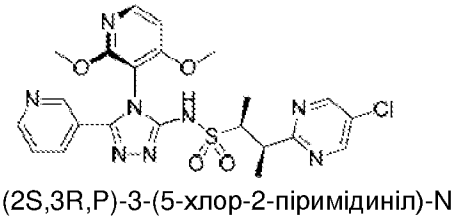
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
711.0	(1R,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід (приклад 711.1), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1)	 або  (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 547,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
712.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 711.1), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 3-ізотіоціанато-2,4-диметоксипіридин (приклад 771.1)	 і або і (1R,2S,P)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1S,2R,P)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід і (1S,2R,M)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 546,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
713.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (рацемат згідно з прикладом 696.1), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 3-ізотіоціанато-2,4-диметоксипіридин (приклад 771.1). AcOH застосовували замість ACN і метилсульфокислоти.	 і  і  і  (2R,3S,P)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід і (2R,3S,M)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід і (2S,3R,P)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід і (2S,3R,M)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 531,2 $(M+H)^+$.

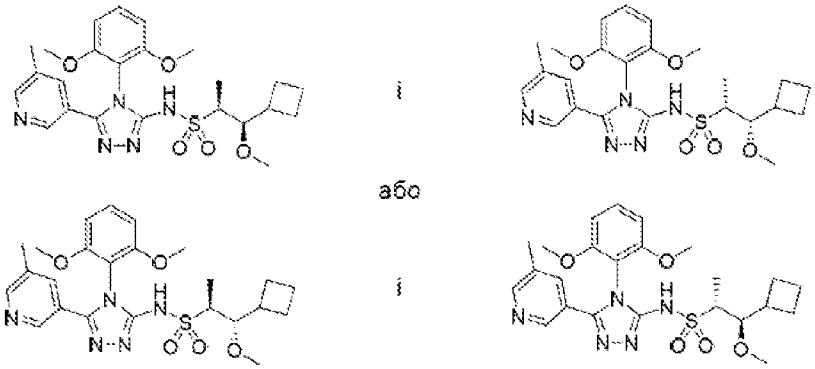
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
714.0	Проводили хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 712.0 шляхом НФХ. Титульна сполука являє собою перший пік (більш ранній у порівнянні з протилежним атропізомером) на колонці OZ. Умови НФХ: Chiralcel OZ-H, 30% MeOH.	 або  (1R,2S,P)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S,M)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 546,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
715.0	Проводили хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 712.0 шляхом НФХ. Титульна сполука являє собою другий пік (більш пізній у порівнянні з протилежним атропізомером) на колонці OZ. Умови НФХ: Chiralcel OZ-H, 30% MeOH/CO_2.	 або  (1R,2S,P)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід або (1R,2S,M)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 546,0 $(M+H)^+$.
716.0	Проводили хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 704.0 шляхом НФХ. Титульна сполука являє собою перший пік (більш ранній пік у порівнянні з протилежним енантіомером) на колонці AD. Умови НФХ: Chiralpak AD-H, 25% EtOH/CO_2 з 0,2% ДЕА.	 або  (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
717.0	Проводили хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 713.0. Титульна сполука являє собою більш ранній пік (у порівнянні з протилежним атропізомером) на колонці AD. Умови НФХ: Chiralpak AD-H, 45% ізопропанолу/CO_2 з 0,2% ДЕА.	 або  (2S,3R,P)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід або (2S,3R,M)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,31 (d, J=6,95 Гц, 3H) 1,35 (d, J=7,05 Гц, 3H) 3,66 - 3,74 (m, 1H) 3,74 - 3,83 (m, 1H) 3,87 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 6,92 (d, J=6,06 Гц, 1H) 7,63 (ddd, J=8,10, 5,17, 0,67 Гц, 1H) 8,02 (dt, J=8,11, 1,85 Гц, 1H) 8,23 (d, J=6,01 Гц, 1H) 8,69 - 8,74 (m, 4H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 531,1 $(M+H)^+$.
718.0	Проводили хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 713.0. Титульна сполука являє собою більш пізній пік (у порівнянні з протилежним атропізомером) на колонці AD. Умови НФХ: Chiralpak AD-H, 45% ізопропанолу/CO_2 з 0,2% ДЕА.	 або  (2S,3R,P)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід або (2S,3R,M)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,31 (d, J=6,95 Гц, 3H) 1,34 (d, J=7,05 Гц, 3H) 3,67 - 3,74 (m, 1H) 3,74 - 3,82 (m, 1H) 3,86 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 6,91 (d, J=6,06 Гц, 1H) 7,47 (ddd, J=8,03, 5,00, 0,80 Гц, 1H) 7,86 (dt, J=8,07, 1,92 Гц, 1H) 8,22 (d, J=6,01 Гц, 1H) 8,62 (td, J=5,25, 1,53 Гц, 2H) 8,72 (s, 2H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

[01398] Приклад 719.0. Одержання (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-

метоксипропан-2-сульфонаміду.



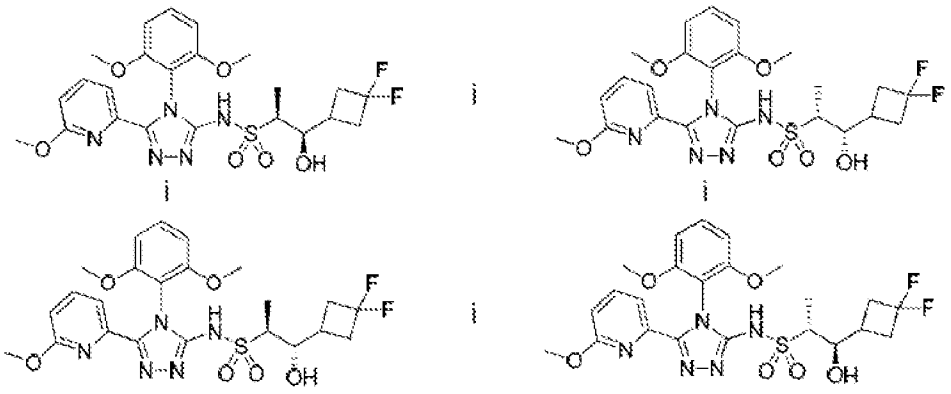
719.0

[01399] (1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 719.0. 719.0 одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, з використанням 1.0, 3.11 і 24.0. Одержували сполуку згідно з прикладом 719.0. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 11,02 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 502,0 $(M+H)^+$.

[01400] Приклад 720.0. Одержання (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.

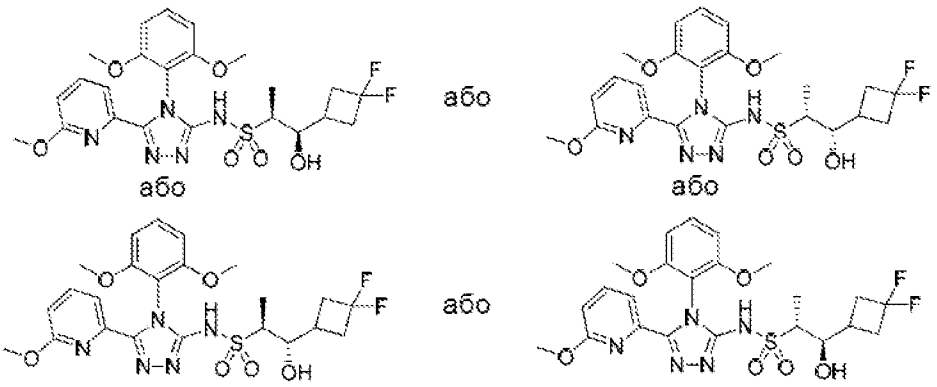
720.1

[01401] 3,3-дифторциклобутанкарбальдегід, приклад 720.1. В 250 мл круглодонну колбу поміщали (3,3-дифторциклобутил)метанол (0,513 г, 4,20 ммоль, Advanced Chemblocks Inc.) і ДХМ (20 мл). Частинами додавали періодинан Деса-Мартіна (1,83 г, 4,32 ммоль) і перемішували суміш при КТ. Через 4 години промивали суміш водою (3x20 мл) і пропускали через картридж для екстракції Chem Elute, елюючи ДХМ (2x10 мл). Обережно концентрували органічний шар з одержанням прозорої рідини в якості продукту (0,54 г). Одержану речовину використовували для подальшої взаємодії без очищення. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) Г 9,79 (t, J=1,7 Гц, 1H), 3,13 - 2,96 (m, 1H), 2,94 - 2,70 (m, 4H).



720.2

[01402] (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 720.2. Сполуку згідно з прикладом 720.2 одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі 264.0, з використанням 5.0 і 720.1. Одержували сполуку згідно з прикладом 720.2. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

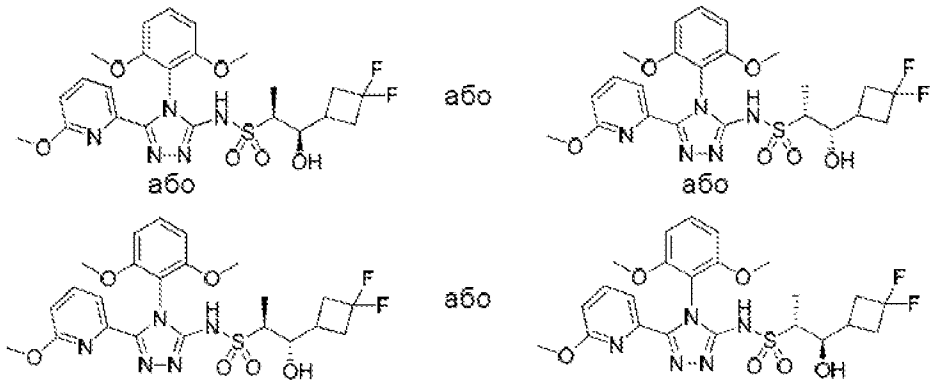


720.0

[01403] (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 720.0. Титульна сполука 720.0 являє собою ізомер, елююємий першим при обробці 720.2 в наступних умовах НФХ: колонка AD-H (21x150 мм), 20% MeOH з 20 мМ NH_3/CO_2, 100 бар (10 МПа), 70 мл/хв, довжина хвилі = 220 нм. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

[01404] Приклад 721.0. Одержання (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-1-

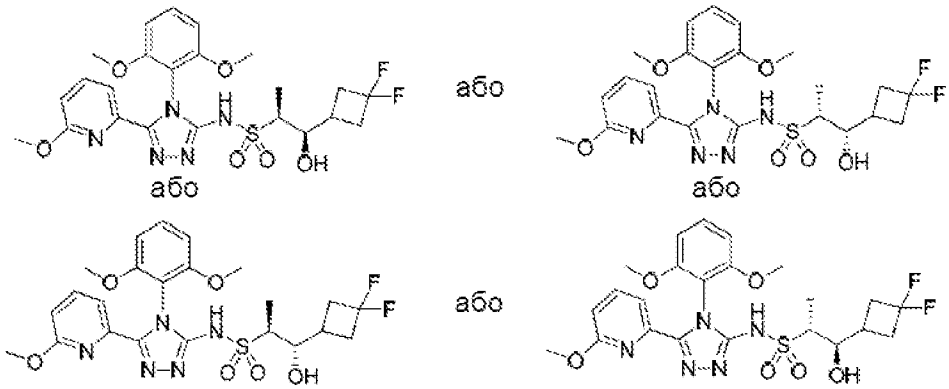
(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



721.0

[01405] (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 721.0. 721.0 одержували з 720.2 за допомогою двох наведених нижче послідовних стадій очищення НФХ: Суміш елююємих другим і третім піків одержували при першому очищенні 720.2, описаної в прикладі 720.0. Суміш піків додатково очищували на другій стадії очищення НФХ: колонка OZ-H (21x150 мм), 25% MeOH з 20 мМ NH_3/CO_2, 100 бар (10 МПа), 70 мл/хв, довжина хвилі = 220 нм. 721.0 являв собою елююємий другим, пік після другого очищення. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

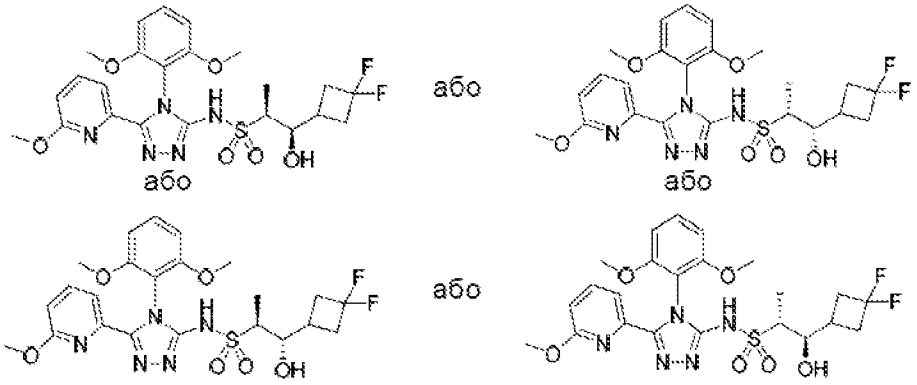
[01406] Приклад 722.0: Одержання (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



722.0

[01407] (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 722.0. Сполука згідно з прикладом 722.0 являє собою енантіомер 720.0. 722.0 являє собою ізомер, елююємий останнім при обробці 720.2 в умовах НФХ, що описані в прикладі 720.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

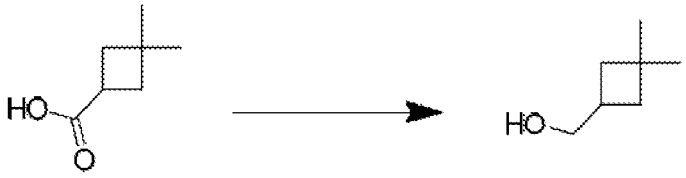
[01408] Приклад 723.0: Одержання (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонаміду.



723.0

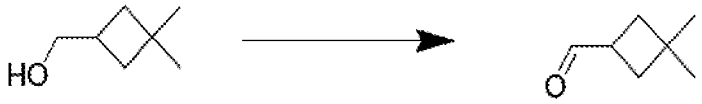
[01409] (1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксипропан-2-сульфонамід, приклад 723.0. 723.0 одержували з 720.2 за допомогою двох наведених нижче послідовних стадій очищення НФХ: Суміш елююємих другим і третім піків одержували при першому очищенні 720.2, описаної в прикладі 720.0. Суміш піків додатково очищували на другій стадії очищення НФХ: колонка OZ-H (21x150 мм), 25% MeOH з 20 мМ NH_3/CO_2, 100 бар (10 МПа), 70 мл/хв, довжина хвилі = 220 нм. 723.0 являє собою пік, елююємий першим після другої стадії очищення. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.

[01410] Приклад 724.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



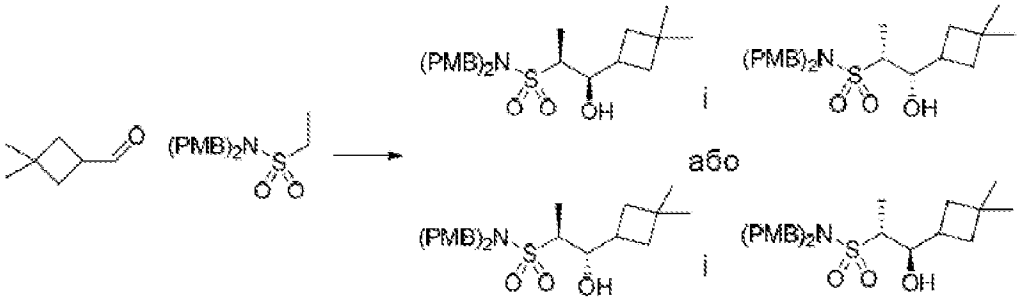
724.1

[01411] (3,3-диметилциклобутил)метанол, приклад 724.1. До перемішуваного розчину 3,3-диметилциклобутанкарбонової кислоти (1,00 г, 7,80 ммоль, Parkway Scientific) в ТГФ (30 мл) по краплях додавали LAH (2,0М в ТГФ, 4,3 мл, 8,60 ммоль) при 0 °С протягом 10 хвилин. Перемішували суміш і повільно нагрівали до КТ при нагріванні охолоджувальної бані. Через 3 години гасили реакцію шляхом послідовного додавання 0,33 мл води, 0,33 мл 15% NaOH, потім 1,0 мл води. Суміш перемішували протягом 15 хвилин і потім частину пропускали через картридж для екстракції Chem Elute, елюючи МТБЕ (3x20 мл). Залишок фільтрували через паперовий фільтр. Обережно концентрували органічну фазу з одержанням 1,16 г прозорої маслянистої речовини. Одержану речовину використовували для подальшої взаємодії без очищення. ^{1}H 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).



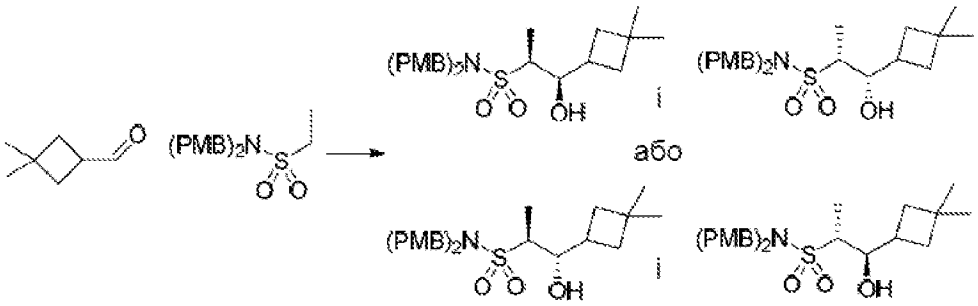
724.1 724.2

[01412] 3,3-диметилциклобутанкарбальдегід, приклад 724.2. Зазначену сполуку одержували згідно з описом прикладу одержання 720.1 з 724.1. Одержану таким чином сполуку 724.2 використовували для подальшої взаємодії без очищення.



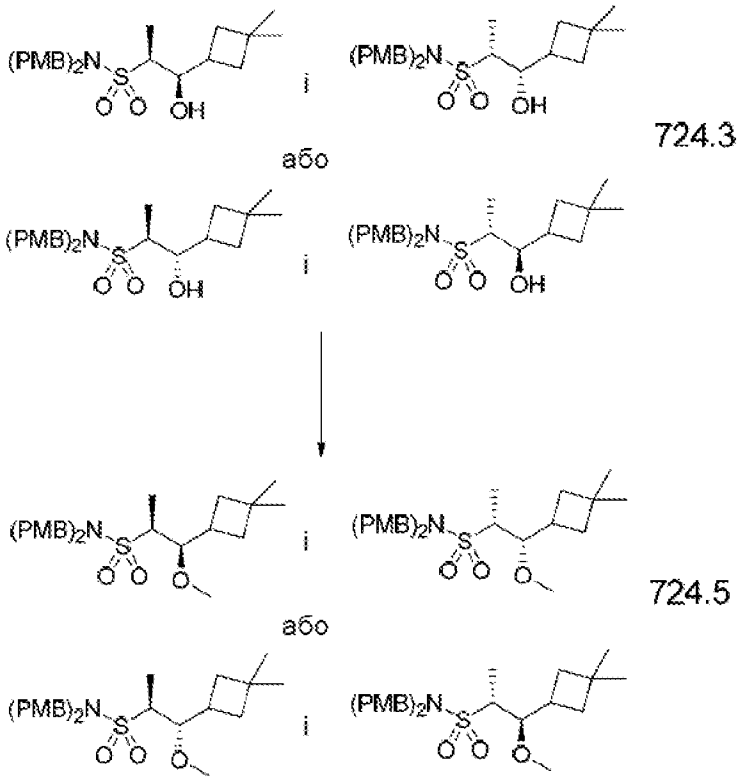
724.2 12.0 724.3

[01413] (1R,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 724.3. Сполуку згідно з прикладом 724.3 одержували аналогічно до способу, що описаний в прикладі 24.01, з використанням сполуки згідно з прикладом 724.2, пік, елююємий першим при очищенні, відповідав 724.3. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 484,0 $(M+Na)^+$.



724.2 12.0 724.4

[01414] (1R,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 724.4. пік, елююємий другим при очищенні 724.3, відповідав 724.4. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 484,0 $(M+Na)^+$.

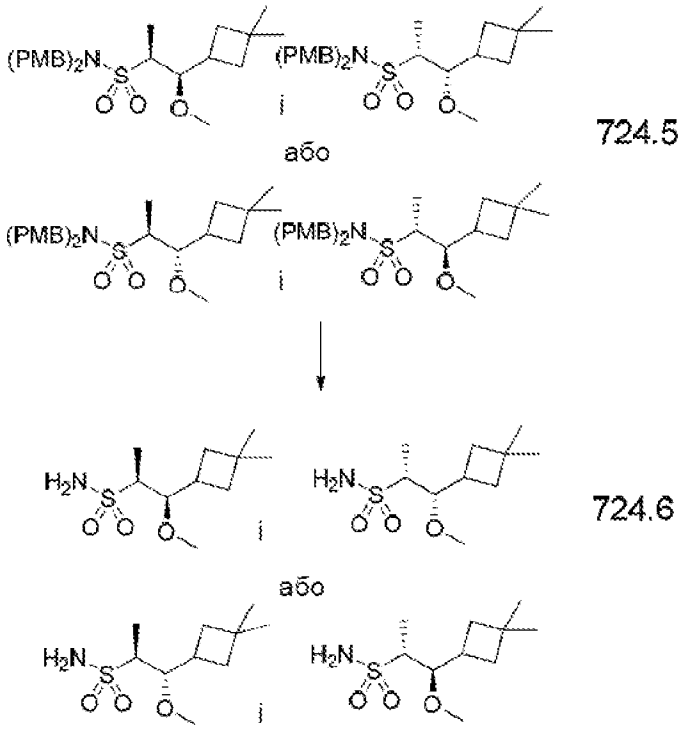


724.3

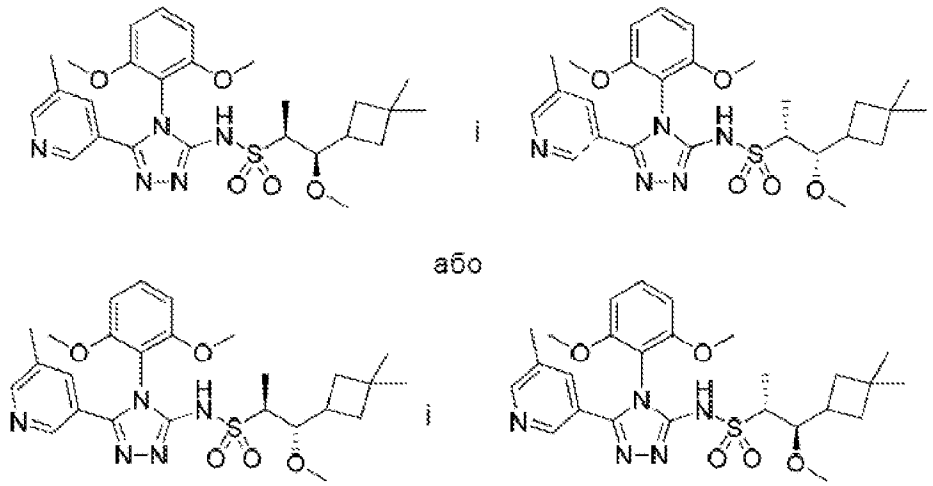
724.5

[01415] (1R,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 724.5. Сполуку згідно з прикладом 724.5 одержували аналогічно до способу, що описаний в прикладі 24.03, з використанням 724.3. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 498,0 $(M+Na)^+$.

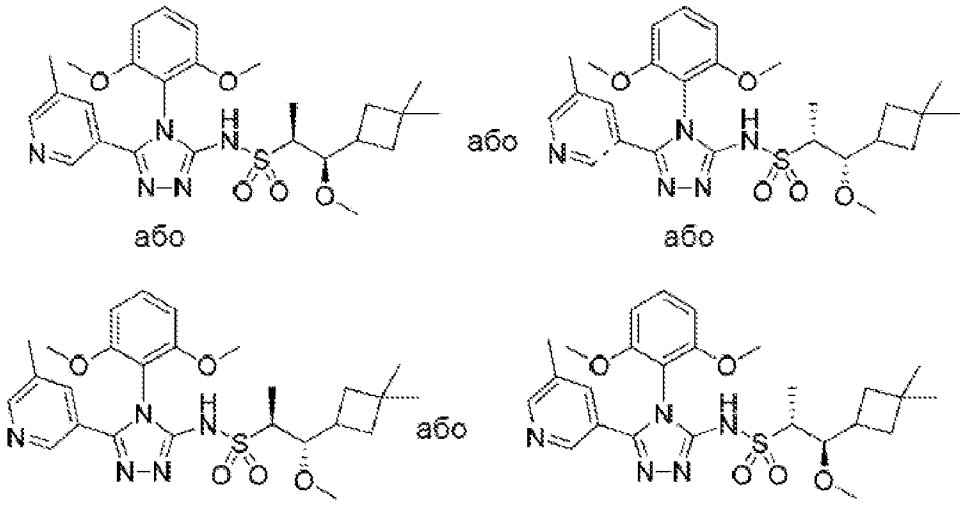


[01416] (1R,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 724.6. Сполуку згідно з прикладом 724.6 одержували аналогічно до способу, що описаний в прикладі 24.0, з використанням 724.5. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 258,0 $(M+Na)^+$.



[01417] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-

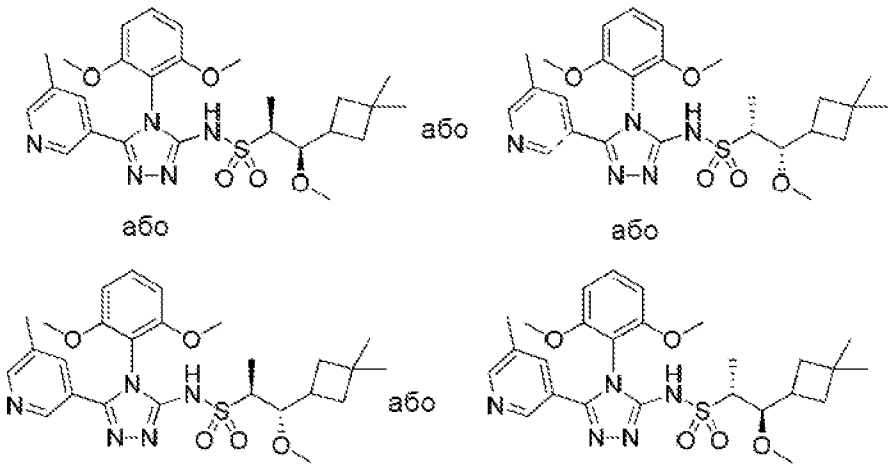
іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 724.7. 724.7 одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, з використанням 1.0, 3.11 і 724.6. РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.



724.0

[01418] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 724.0. Титульна сполука 724.0 являє собою ізомер, елююємий першим при обробці 724.7 в наступних умовах НФХ: колонка AD-H (21x250 мм), 20-80% iPrOH/CO_2, 186 бар (18,6 МПа), 70 мл/хв, довжина хвилі = 220 нм. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

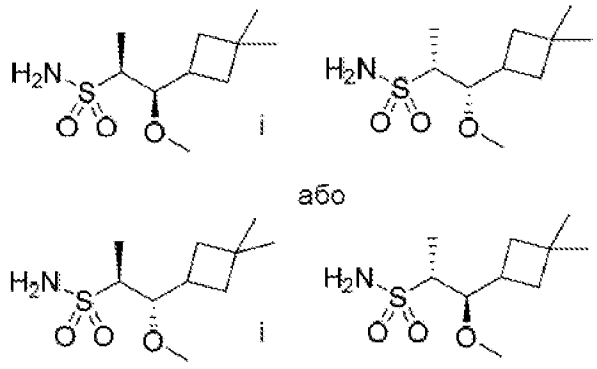
[01419] Приклад 725.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



725.0

[01420] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 725.0. Сполука згідно з прикладом 725.0 являє собою енантіомер сполуки згідно з прикладом 724.0. Сполука згідно з прикладом 725.0 являє собою ізомер, елююємий другим при обробці 724.7 в умовах НФХ, що описані в прикладі 724.0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

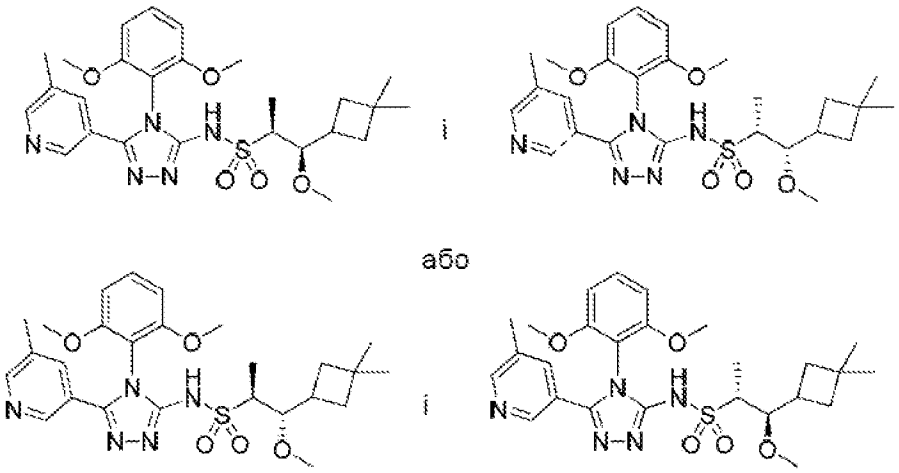
[01421] Приклад 726.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



726.1

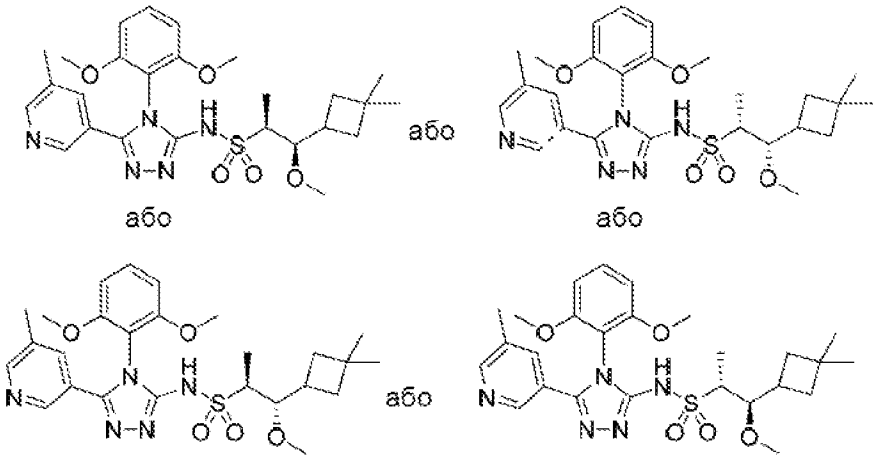
[01422] Приклад 726.1: (1R,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід. Сполуку згідно з прикладом 726.1 одержували аналогічно 724.6

з використанням 724.4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,51 (шир.s, 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 258,0 $(M+Na)^+$.



726.2

[01423] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 726.2. Сполуку згідно з прикладом 726.2 одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням 1.0, 3.11 і 726.1. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

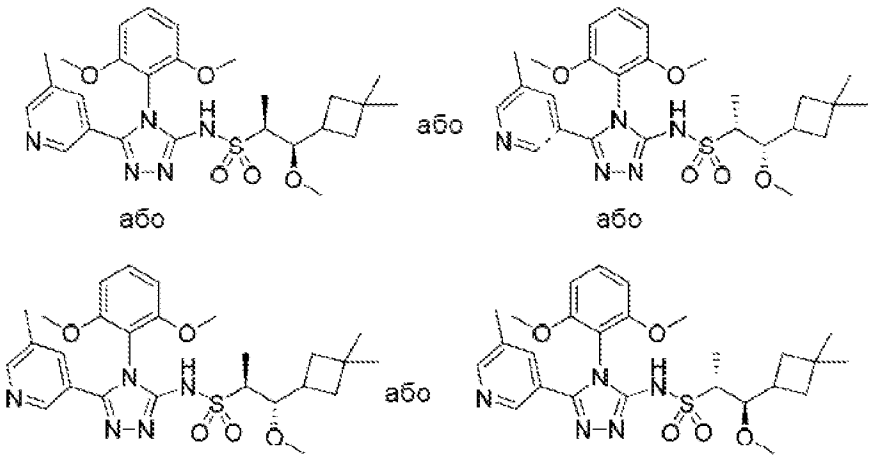


726.0

[01424] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 726.0. Титульна сполука 726.0 являє собою ізомер, елююємий першим при обробці 726.2 в наступних умовах НФХ: колонка

AD-H (21x250 мм), 20-80% iPrOH/CO_2, 186 бар (18,6 МПа), 70 мл/хв, довжина хвилі = 220 нм. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

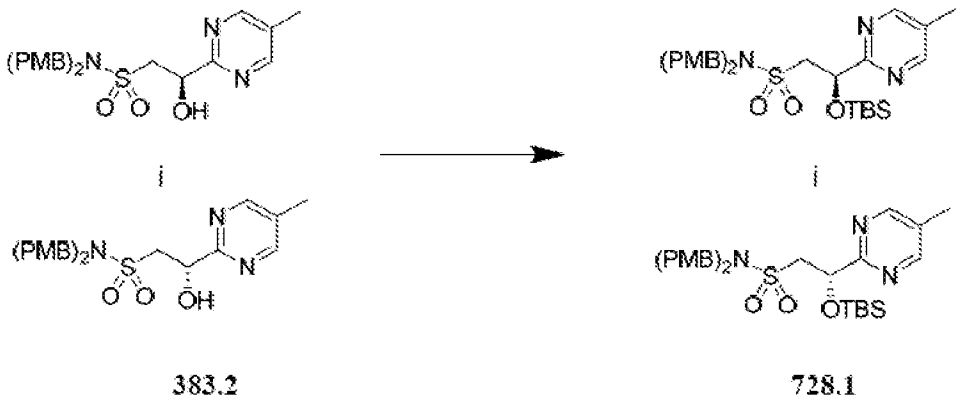
[01425] Приклад 727.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



727.0

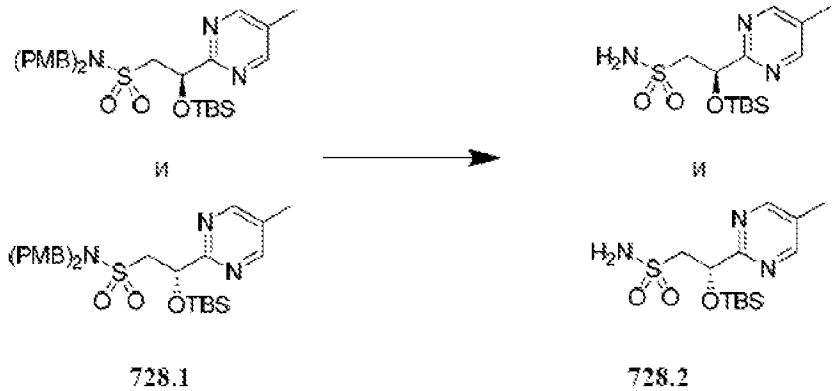
[01426] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 727.0. Сполука згідно з прикладом 727.0 являє собою енантіомер сполуки згідно з прикладом 726.0. Сполука згідно з прикладом 727.0 являє собою ізомер, елююємий другим при обробці 726.2 в умовах НФХ, що описані в прикладі 726.0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

[01427] Приклад 728.0. Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонаміду або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонаміду.



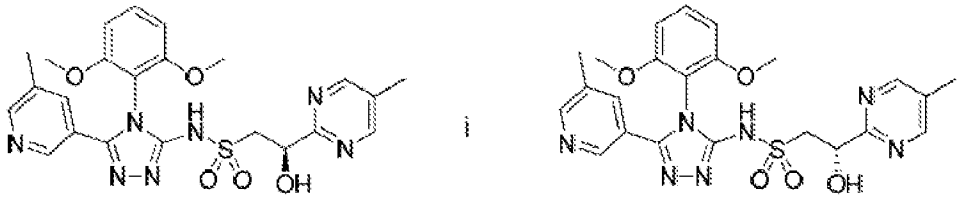
383.2 728.1

[01428] (R)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід і (R)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 728.1. В 150 мл круглодонну колбу поміщали 383.2 (0,266 г, 0,58 ммоль) і ДХМ (5 мл). Додавали ТЕА (0,100 мл, 0,72 ммоль) і перемішували світло-жовтий розчин при 0 °С. По краплях додавали (1,1-диметилетил)диметилсиліл-трифторметансульфонат (0,150 мл, 0,653 ммоль) протягом 1 хвилини і перемішували суміш при 0 °С протягом 10 хвилин. Видаляли охолоджувальну баню і перемішували суміш при КТ. Через 3 години додавали ТЕА (0,20 мл), потім по краплях додавали (1,1-диметилетил)диметилсиліл-трифторметансульфонат (0,15 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 14 годин. Потім розводили суміш EtOAc (20 мл) і промивали насиченим водним хлоридом натрію (2x20 мл). Органічну фазу сушили, пропускаючи через картридж для екстракції Chem Elute (5 мл), елюючи EtOAc (2x10 мл). Концентрували органічну речовину і очищували одержаний продукт шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (25 г, елюент: EtOAc в гексанах, 0 - 50%) з одержанням 728.1 (0,33 г, вихід 98%) у вигляді прозорої маслянистої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 572,0 $(M+H)^+$.



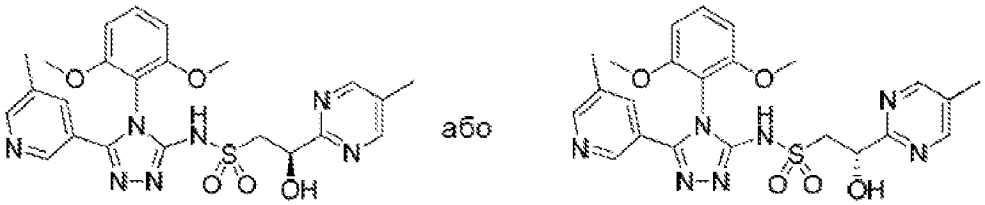
728.1 728.2

[01429] (R)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід і (S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 728.2. 728.2 одержували аналогічно до способу, що описаний в прикладі 15.0, з використанням 728.1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 332,0 $(M+H)^+$.



728.3

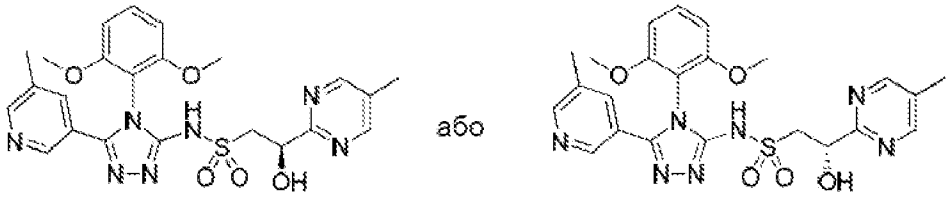
[01430] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід і (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 728.3. Сполуку згідно з прикладом 728.3 одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, з використанням 1.0, 3.11 і 728.2. Одержували сполуку згідно з прикладом 728.3. РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.



728.0

[01431] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 728.0. Титульна сполука 728.0 являє собою ізомер, елююємий першим при обробці 728.3 в наступних умовах НФХ: колонка OZ-H (21x250 мм), 45% MeOH/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, довжина хвилі = 220 нм. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.

[01432] Приклад 729.0. Одержання (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонаміду або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонаміду.

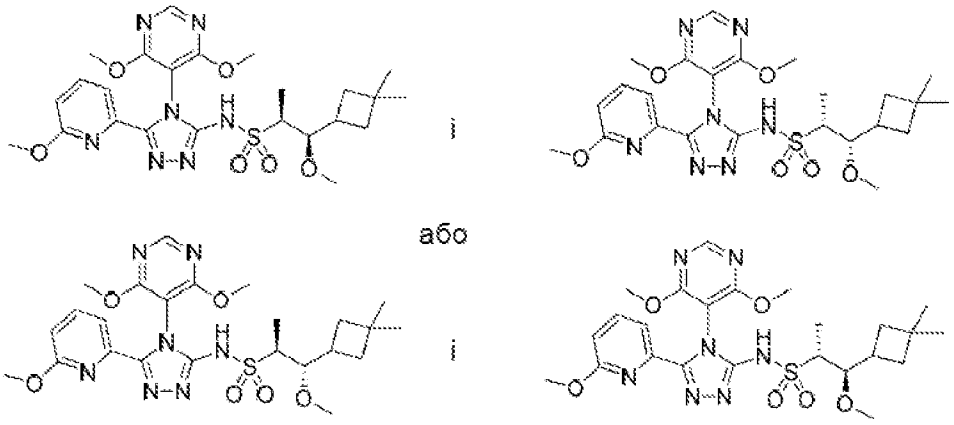


729.0

[01433] (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід або (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метилпіримідин-2-іл)етансульфонамід, приклад 729.0. Сполука згідно з прикладом 729.0 являє собою енантіомер 728.0. Сполука згідно з прикладом 729.0 являє собою ізомер, елююємий другим при обробці 728.3 в умовах НФХ, що описані в прикладі 728.0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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

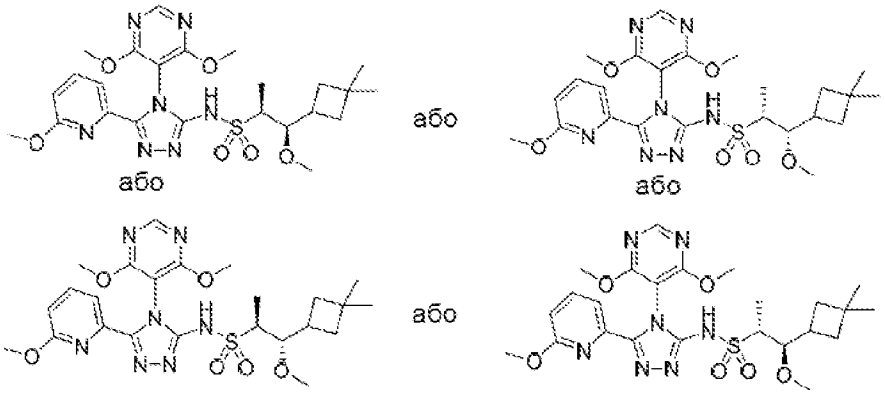
Гц, 2H), 5,35 (d, J=9,21 Гц, 1H), 4,37 (шир.s, 1H), 3,71-3,81 (m, 7H), 3,51 (dd, J=9,28, 14,25 Гц, 1H), 2,32 (d, J=6,58 Гц, 6H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.

[01434] Приклад 730.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропа-2-сульфонаміду.



730.1

[01435] (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 730.1. Сполуку згідно з прикладом 730.1 одержували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням 1.1, 3.11 і 726.1. Одержували сполуку згідно з прикладом 730.1. РХМС-IEP (позит.) m/z: 548,0 $(M+H)^+$.

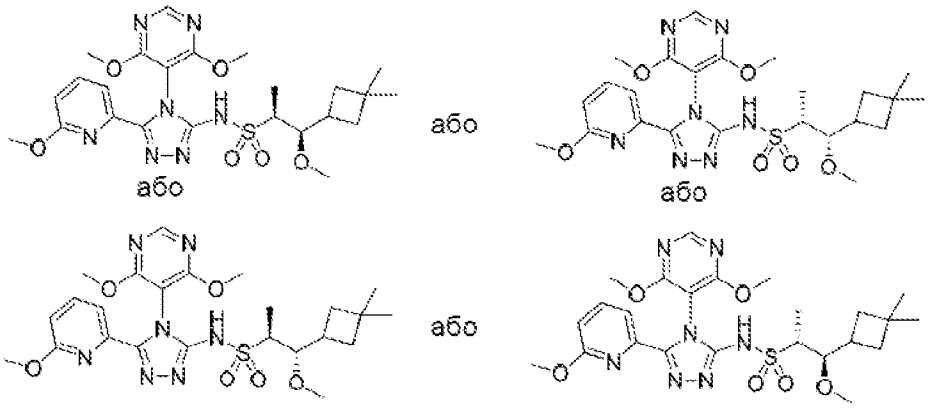


730.0

[01436] (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-

диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 730.0. Титульна сполука 730.0 являє собою ізомер, елююємий першим при обробці 730.1 в наступних умовах НФХ: колонка IE (21x150 мм), 30% MeOH з 20 мМ NH_3/CO_2, 70 мл/хв, довжина хвилі = 220 нм. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,99 (шир.s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,61-7,69 (m, 2H), 6,71-6,80 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,85 (dd, J=1,46, 8,92 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,91 (dd, J=1,53, 7,09 Гц, 1H), 2,21-2,39 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,46-1,56 (m, 1H), 1,27 (d, J=7,02 Гц, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 548,0 $(M+H)^+$.

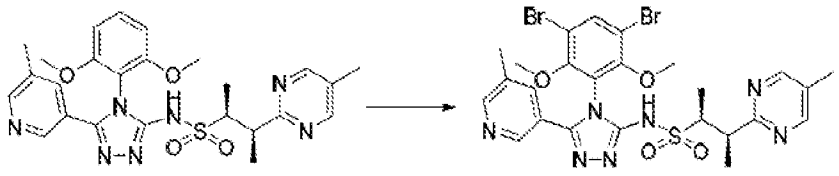
[01437] Приклад 731.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



731.0

[01438] (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 731.0. Сполука згідно з прикладом 731.0 являє собою ізомер, елююємий другим при обробці 730.1 в умовах НФХ, що описані в прикладі 730.0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,99 (шир.s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,61-7,71 (m, 2H), 6,72-6,81 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,85 (dd, J=1,32, 8,92 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 1H), 2,22-2,40 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,63-1,79 (m, 2H), 1,54 (d, J=9,79 Гц, 1H), 1,27 (d, J=7,02 Гц, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 548,0 $(M+H)^+$.

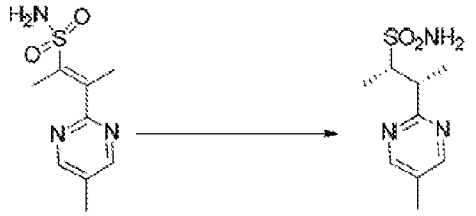
[01439] Приклад 732.0. Одержання (2S,3R)-N-(4-(3,5-дибром-2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.



263.0 732.0

[01440] (2S,3R)-N-(4-(3,5-дибром-2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 732.0. В пробірку, що містить NBS (436 мг, 2,45 ммоль) в ДМФ (1 мл), при <5 °C додавали гетерогенний розчин (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (приклад 263.0) (300 мг, 0,57 ммоль) в ДМФ (1 мл). Після завершення додавання залишали суміш нагріватися до 23 °C і відслідковували шляхом РХМС-ІЕР. Через 19 годин охолоджували суміш на льодяній бані. Через 20 хвилин частинами додавали додаткову кількість NBS (421 мг, 2.37 ммоль) для того, щоб взаємодія пройшла повністю. Після завершення додавання NBS залишали суміш нагріватися до 23 °C і відслідковували шляхом РХМС-ІЕР. Всього через 91 годину розводили суміш EtOAc і потім тричі промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Об'єднували водні промивні розчини і потім двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і потім фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок поміщали в колонку із силікагелем (0-60% 3:1 EtOAc:EtOH в гептані). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням (2S,3R)-N-(4-(3,5-дибром-2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (приклад 732.0) у вигляді білої твердої речовини (199 мг, 0,29 ммоль, вихід 51%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,80 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 682,1 $(M+H)^+$.

[01441] Приклад 733.0. Одержання (2S,3R)-N-(5-(5-бромпіридин-3-іл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.



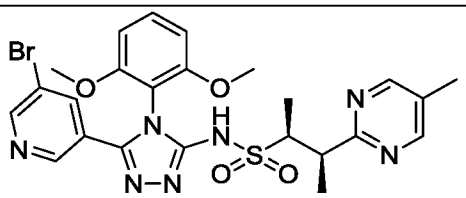
10.05 733.1

[01442] (2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 733.1. В 900 мл реактор, стійкий до тиску, в струмі азоту поміщали (E)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бут-2-ен-2-сульфонамід, приклад 10.05 (40,00 г, 0,1760 моль, 1 екв.), трифторметансульфонат цинку (12,79 г, 0,0352 моль, 0,2 екв., Aldrich), тетрафторборат біс(1,5-циклооктадієн)родію(I) (1,43 г, 0,00352 моль, 0,02 екв., Stream Chemicals, Inc.), (S)-1-[(R)-2-(ди-1-нафтилфосфіно)фероценіл]етил-ди-трет-бутилфосфін (2,60 г, 0,00405 моль, 0,023 екв., Solvias) і MeOH (520 мл). Суміш продували азотом і потім воднем і перемішували під тиском 3-4 бар (300-400 кПа) водню протягом 20 годин. Реакційну суміш відслідковували шляхом ВЕРХ, підтверджували повноту конверсії. Реактор продували азотом і концентрували одержану суспензію при 35 °C в промисловому вакуумі з одержанням помаранчевої твердої речовини. Одержану таким чином речовину змішували з EtOH (742 мл) і перемішували одержану суспензію при 20-25 °C протягом 40 хвилин. Відфільтровували тверду речовину, промивали EtOH (2x97 мл) і сушили при 40 °C у вакуумі з одержанням титульної сполуки у вигляді білого порошку (вихід 85,2%, e.i. 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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 (ІЕР, позитивні іони) m/z: 230,1 $(M+H)^+$.

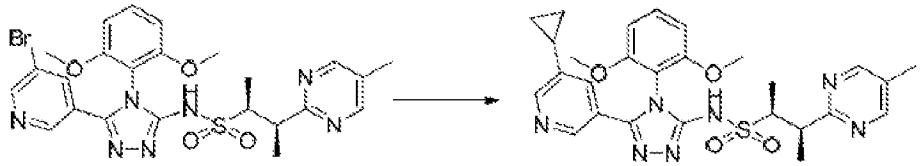
[01443] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний

в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 37

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
733.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 733.1), 5-бромнікотиногідразид (комерційно доступний в Matrix Scientific), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (2S,3R)-N-(5-(5-бромпіридин-3-іл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-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). Мас-спектр (позит.) m/z: 588,2 $(M+H)^+$.

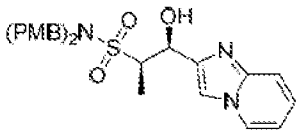
[01444] Приклад 734.0. Одержання (2S,3R)-N-(5-(5-циклопропілпіридин-3-іл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.



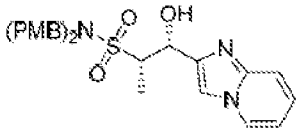
733.0 734.0

[01445] (2S,3R)-N-(5-(5-циклопропілпіридин-3-іл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 734.0. (2S,3R)-N-(5-(5-бромпіридин-3-іл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 733.0) (110 мг, 0,19 ммоль) суспендували в 1,4-діоксані (0,6 мл) і воді (0,06 мл). Потім в пробірку додавали циклопропілтрифторборат калію (84 мг, 0,57 ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з ДХМ (48 мг, 0,06 ммоль) і карбонат калію (109 мг, 0,79 ммоль). Через суміш продували азот протягом 10 хвилин і потім нагрівали суміш до 90 °C. Через 20 годин охолоджували реакційну суміш до КТ і поміщали в колонку із силікагелем (20-85% 3:1 EtOAc:EtOH в гептані.) Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням (2S,3R)-N-(5-(5-циклопропілпіридин-3-іл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)- 3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (приклад 734.0) у вигляді коричневої твердої речовини (63 мг, 0,11 ммоль, вихід 61%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). Мас-спектр (позит.) m/z: 550,2 $(M+H)^+$.

[01446] Приклад 735.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

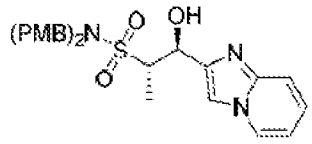


і

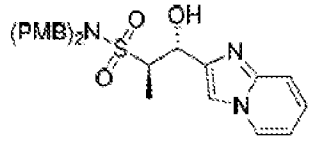


735.1

[01447] (1S,2R)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 735.1. До перемішуваного розчину N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонаміду (приклад 12.0) (1,0 г, 2,9 ммоль) в ТГФ (9,5 мл) при -78 °С по краплях додавали розчин н-бутиллітію (2,5М в гексанах, 1,3 мл, 3,15 ммоль). Через 5 хвилин по краплях додавали розчин імідазо[1,2-a]піридин-2-карбальдегіду (460 мг, 3,15 ммоль) в ТГФ протягом 5 хвилин. Після завершення додавання витримували реакційну суміш при -78 °С і відслідковували шляхом РХМС-ІЕР. Через 3 години гасили реакцію насиченим водним розчином хлориду амонію. Після трикратної екстракції EtOAc об'єднували органічні шари і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування і концентрування при зниженому тиску очищували темно-коричневий залишок на силікагелі, елюючи 0-60% сумішами (3:1 EtOAc:EtOH) в гептані, з одержанням наступних сполук (в порядку виходу з колонки): (1S,2R)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду, приклад 735.1 (0,5 г, 1,01 ммоль, вихід 35%).



і

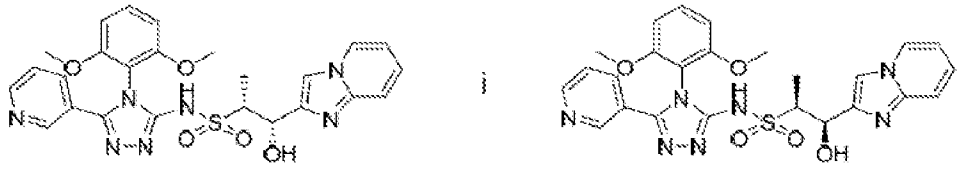


735.2

[01448] (1S,2S)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-N,N-біс(4-метоксибензил) пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 735.2. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 735.1, призводило до одержання сполуки згідно з прикладом 735.2 (0,39 г, 0,79 ммоль, вихід 28%).

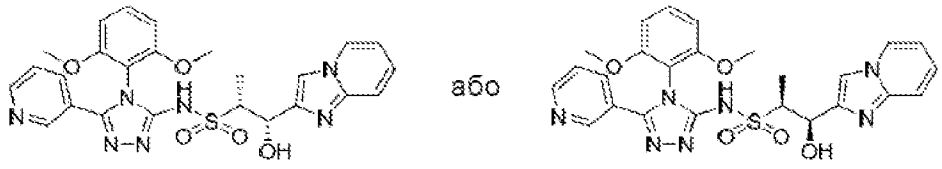
735.3

[01449] (1S,2R)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 735.3. В колбу, що містить (1S,2R)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід (приклад 735.1) (1,01 г, 2,02 ммоль), додавали ДХМ (5 мл). Потім додавали анізол (0,9 мл, 8,15 ммоль). Гетерогенний розчин перемішували при 23 °C. Через 2 хвилини в реакційний розчин по краплях додавали ТФО (5,3 мл, 69 ммоль). Гомогенну реакційну суміш перемішували при 23 °C і відслідковували шляхом РХМС-IEP. Через 19 годин концентрували реакційну суміш при зниженому тиску. Було визначено, що світло-жовтий залишок являв собою солі ТФО (1S,2R)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад 735.3, 746 мг, 2,02 ммоль, вихід 100%), які використовували без очищення. Мас-спектр (позит.) m/z: 256,2 $(M+H)^+$.



735.4

[01450] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 735.4. Титульну сполуку 735.4 одержували з 735.3 (746 мг, 2,02 ммоль) за допомогою способу, що описаний в прикладі A. Одержували сполуку згідно з прикладом 735.4 (100 мг, 0,19 ммоль) у вигляді світло-жовтої плівки. Мас-спектр (позит.) m/z: 536,2 $(M+H)^+$.

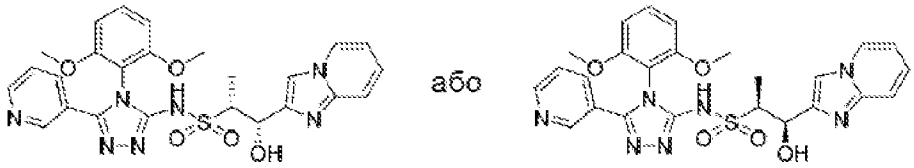


735.0

[01451] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 735.0. Очищення сполуки згідно з прикладом 735.4 призводило до одержання титульної сполуки 735.0 в якості ізомера, елюємого першим в наступних умовах НФХ: AD-H (2x25 см), 45% ізопропанолу (0,2% ДЕА)/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, 220 нм. Об. проби: 0,5 мл, 10 мг/мл розчин сполуки згідно з прикладом 735.4 в MeOH. (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 536,2 $(M+H)^+$.

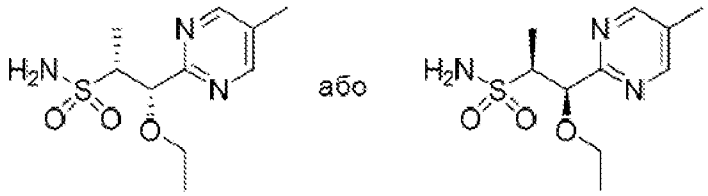
[01452] Приклад 736.0: Одержання (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



736.0

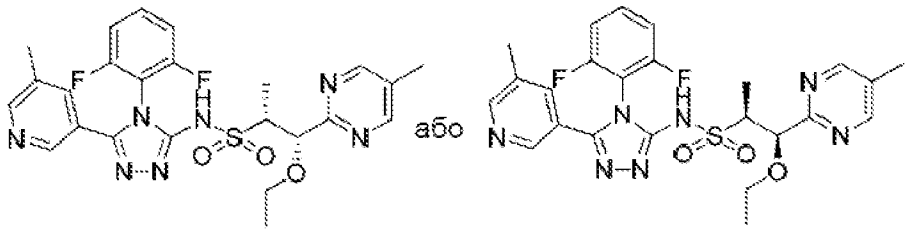
[01453] (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a] піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 736.0. Очищення сполуки згідно з прикладом 735.4 призводило до одержання титульної сполуки 736.0 в якості ізомера, елюємого другим в наступних умовах НФХ: AD-H (2x25 см), 45% ізопропанолу (0,2% ДЕА)/CO_2, 100 бар (10 МПа), 60 мл/хв, 220 нм. Об. проби: 0,5 мл, 10 мг/мл розчин сполуки згідно з прикладом 735.4 в MeOH. (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 536,2 $(M+H)^+$.

[01454] Приклад 737.0: Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



737.1

[01455] (1S,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 737.1. Очищення сполуки згідно з прикладом 15.0 призводило до одержання титульної сполуки 737.1 в якості ізомера, елюємого другим в наступних умовах НФХ: AD-H (250x21 см), 12% EtOH/CO_2, тиск на вході 165-172 бар (16,5-17,2 МПа), 70 мл/хв, 220 нм. (1S,2R)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-1-етокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 737.1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). Мас-спектр (позит.) m/z: 260,1 $(M+H)^+$.



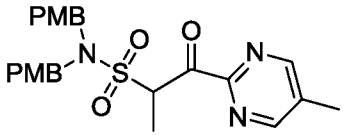
737.0

[01456] (1S,2R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 737.0. Титульну сполуку 737.0 одержували з 737.1 (207 мг, 0,8 ммоль) за допомогою способів, що описані в прикладі A. Одержували сполуку згідно з прикладом 737.0 (35 мг, 0,07 ммоль) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). Мас-спектр (позит.) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

[01457] Приклад 738.0: Одержання (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

738.1

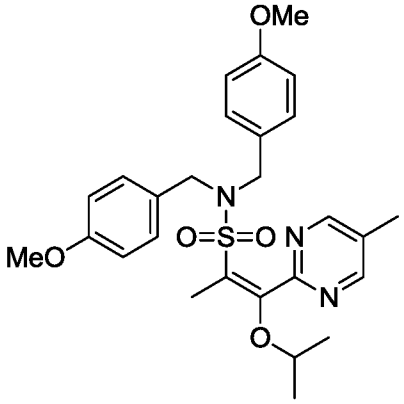
[01458] 5-метилпіримідин-2-карбонітрил, приклад 738.1. Розчин 2-хлор-5-метилпіримідину (500 г, 3889 ммоль, 1,0 екв.) в ДМФ (5000 мл) дегазували N_2 протягом 20 хвилин і потім в реакційну суміш додавали dppf (108 г, 194 ммоль, 0,05 екв.) і $Pd_2(dba)_3$ (178 г, 194 ммоль, 0,05 екв.). Додавали $Zn(CN)_2$ (685 г, 5834 ммоль, 1,5 екв.) і гріли реакційну суміш при 100 °C протягом 16 годин. Реакцію гасили водою (5000 мл) і перемішували суміш протягом 10 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через підкладку фільтрувального агента марки Celite®. Фільтрат розводили водою (4000 мл) і екстрагували EtOAc (2x4000 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (4000 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який додатково очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (60-120 меш) з використанням 0-10% сумішей EtOAc в гексані з одержанням сполуки згідно з прикладом 738.1 (330 г, 71%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,89 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).



738.2

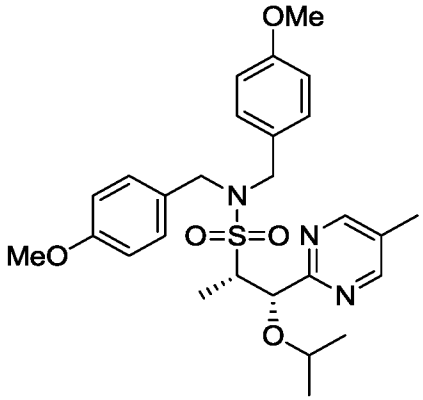
[01459] N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід, приклад 738.2. В розчин сполуки згідно з прикладом 12.0 (293 г, 839 ммоль, 2,0 екв.) в ТГФ (2000 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (420 мл, 839 ммоль, 2,0 екв., 2,0M в діетиловому ефірі) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 годин. В реакційну суміш додавали 5-метилпіримідин-2-карбонітрил (738.1, 50 г, 420 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (100 мл) при 0 °C і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасили 1,5н. HCl (500 мл), водою (2000 мл) і перемішували суміш протягом 10 хвилин. Суміш екстрагували EtOAc (2x1000 мл) і промивали об'єднані органічні шари сольовим розчином (500 мл), сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Концентрували органічний шар при зниженому тиску з одержанням неочищеної сполуки, яку очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням 0-50% сумішей EtOAc в гексані в якості елюента з одержанням сполуки

згідно з прикладом 738.2 (60 г, вихід 30%) у вигляді коричневої рідини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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 (IEP, + ион) m/z: $(M+H)^+$: 470,0.



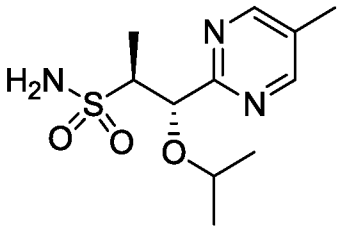
738.3

[01460] (E)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) проп-1-ен-2-сульфонамід, приклад 738.3. В розчин сполуки згідно з прикладом 738.2 (120 г, 256 ммоль, 1,0 екв.) в ДМФ (1200 мл) додавали 2-йодпропан (129 мл, 1278 ммоль, 5,0 екв.) і карбонат калію (70,6 г, 511 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 14 годин. Реакцію гасили водою (1000 мл), перемішували суміш протягом 10 хвилин і потім екстрагували EtOAc (2x1000 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1000 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням 0-50% сумішей EtOAc в гексані в якості елюента з одержанням сполуки згідно з прикладом 738.3 (75 г, вихід 57,4%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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 (IEP, + іони) m/z: $(M+H)^+$: 512,1.



738.4

[01461] (1S,2R)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 738.4. В розчин сполуки згідно з прикладом 738.3 (180 г, 352 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (1800 мл) додавали трифлат цинку (256 г, 704 ммоль, 2,0 екв.) і (S)-RuCl[(п-кумол)(BINAP)]Cl (6,54 г, 7,04 ммоль, 0,02 екв.) і гріли суміш при 60 °C під тиском H_2 (60 psi (415 кПа)) протягом 16 годин. Потім концентрували реакційну суміш при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який додатково очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (60-120 меш) з використанням 0-50% сумішей EtOAc в ДМХ в якості елюента з одержанням сполуки згідно з прикладом 738.4 (140 г, 77%, e.i. 92%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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 (IEP, + іони) m/z: $(M+H)^+$: 514,2.

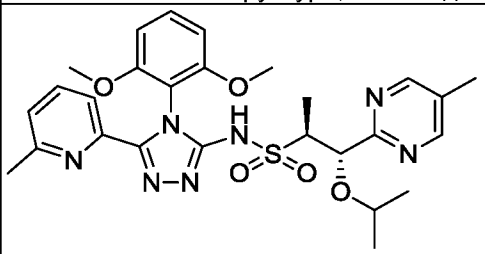


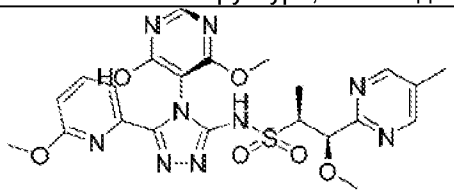
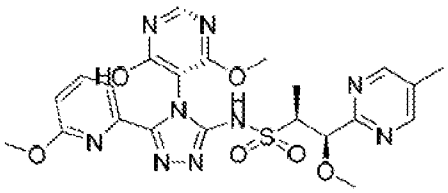
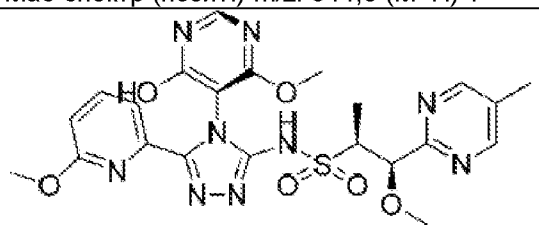
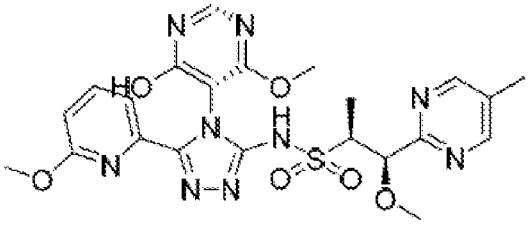
738.5

[01462] (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 738.5. В розчин сполуки згідно з прикладом 738.4 (140,0 г, 273 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (500 мл) додавали ТФО (250 мл) при 0 °С. Потім перемішували одержану суміш при КТ протягом 16 годин. Потім концентрували реакційну суміш при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який розчиняли в ДХМ (1000 мл) і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (1000 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який додатково очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (60-120 меш) з використанням 0-2% сумішей MeOH в ДХМ з одержанням сполуки згідно з прикладом 738.5 (72 г, вихід 97%, е.і. 90%) у вигляді білуватої твердої речовини. Сполуку згідно з прикладом 738.5 (72 г, е.і. 90%) суспендували в ізопропанолі (500 мл) і нагрівали до 70 °С до тих пір, поки суміш не ставала гомогенною. Після того, як розчин ставав гомогенним, охолоджували суміш до КТ протягом ночі. Відфільтровували одержану таким чином білу тверду речовину, сушили у вакуумі з одержанням сполуки-6 (30 г, е.і. >99%). Концентрували надосадову рідину і одержану тверду речовину знову перекристалізовували згідно з тим самим способом. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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 (IEP, + іони) m/z: [M+1]: 274,1.

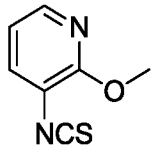
[01463] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 38

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
738.0	(1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 738.5, 6-метил-піколіногідразид (приклад 3.4), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0)	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 568,0 $(M+H)^+$.

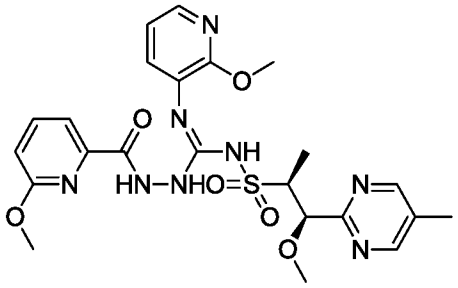
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
739.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), гідразид 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (комерційно доступний в Milestone Pharmatech), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.8). Суміш атропізомерів очищували за допомогою наступного способу препаративної НФХ: колонка: IC (2x25 см), рухома фаза: 55:45 (A:B) A: рідкий CO_2, B: MeOH, витрата: 55 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 100 бар (10 МПа), з одержанням піку, елюючого другим.	 або  (1R,2S,M)-N-(4-(4-гідрокси-6-метоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S,P)-N-(4-(4-гідрокси-6-метоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 544,0 $(M+H)^+$.
740.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), гідразид 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (комерційно доступний в Milestone Pharmatech), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.8). Суміш атропізомерів очищували за допомогою способу препаративної НФХ: колонка: IC (2x25 см), рухома фаза: 55:45 (A:B) A: рідкий CO_2, B: MeOH, витрата: 55 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 100 бар (10 МПа), з одержанням піка 1.	 або  (1R,2S,M)-N-(4-(4-гідрокси-6-метоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S,P)-N-(4-(4-гідрокси-6-метоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 544,0 $(M+H)^+$.

[01464] Приклад 741.0: Одержання (1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.



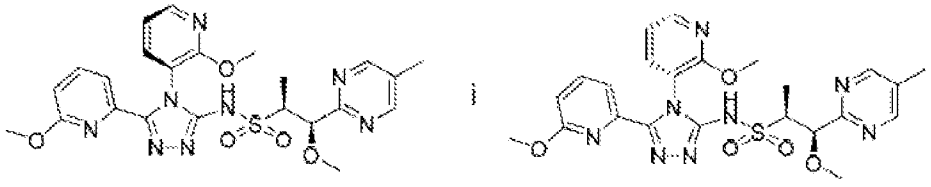
741.1

[01465] 3-ізотіоціанато-2-метоксипіридин, приклад 741.1. В колбу, що містить 1,1'-тіокарбоніл-ди-2(1H)-піридон (2,58 г, 11,1 ммоль) в безводному ДХМ (20 мл), додавали розчин 3-аміно-2-метоксипіридину (1,24 г, 10,0 ммоль) в безводному ДХМ (20 мл) при 23 °C протягом 20 хвилин. Через 30 хвилин концентрували реакційну суміш при зниженому тиску до об'єма ~10 мл. Потім поміщали залишок в колонку із силікагелем (0-30% EtOAc в гептані). Об'єднували фракції, що містять чистий продукт, і концентрували при зниженому тиску з одержанням 3-ізотіоціанато-2-метоксипіридину (приклад 741.1) (1,34 г, 8,0 ммоль, вихід 80%) у вигляді безбарвної рідини, яку використовували без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 167,1 $(M+H)^+$.



741.2

[01466] (Z)-N-(((1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-іл) сульфоніл)-2-(6-метоксипіколіноїл)-N'-(2-метоксипіридин-3-іл)гідразинкарбоксимідамід, приклад 741.2. В пробірку, що містить проміжну сполуку 14.0 (253 мг, 1,03 ммоль) додавали ACN (4 мл). Через 10 хвилин обережно частинами додавали сполуку згідно з прикладом 741.1 (188 мг, 1,13 ммоль). Суміш охолоджували на льодяній бані і потім обережно частинами додавали карбонат цезію (439 мг, 1,35 ммоль). Після завершення додавання карбонату цезію залишали суміш нагріватися до 23 °C. Через 19 годин охолоджували суміш на бані лід-вода. Через 20 хвилин обережно частинами додавали гідразид 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (174 мг, 1,04 ммоль) і потім нітрат срібла (365 мг, 2,15 ммоль). Взаємодія відбувалася з виділенням тепла, і реакційна суміш набувала яскраво-помаранчеве і потім темно-коричневе забарвлення при нагріванні до КТ. Суміш залишали нагріватися до 23 °C. Через 25 хвилин суміш поміщали безпосередньо в колонку Biotage SNAP Ultra і очищували (25-90% 3:1 EtOAc:EtOH в гептані). Об'єднували фракції, що містять чистий продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням (Z)-N-(((1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-іл)сульфоніл)-2-(6-метоксипіколіноїл)-N'-(2-метоксипіридин-3-іл)гідразинкарбоксимідаміду (приклад 741.2) (471,0 мг, 0,865 ммоль, вихід 84%) у вигляді білої піни, який використовували без додаткового очищення. Мас-спектр (позит.) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

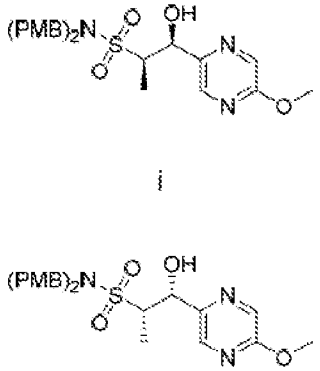


741.0

[01467] (1R,2S,P)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, приклад 741. В пробірку, що містить сполуку згідно з прикладом 741.2

(471 мг, 0,86 ммоль) в ізопропанолі (2 мл) і воді (1 мл), обережно по краплях додавали 1,0н. розчин NaOH (1,1 мл, 1,1 ммоль). Після завершення додавання 1н. NaOH нагрівали суміш на попередньо нагрітій плитці-мішалці при 80 °C. Через 8 днів охолоджували реакційну суміш до КТ і потім розводили водою. pH обережно доводили до pH~7, додаючи по краплях 1н. HCl. Реакційну суміш тричі екстрагували ДХМ. Об'єднували органічні шари і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування і концентрування при зниженому тиску залишок поміщали в колонку із силікагелем Biotage Snap Ultra (25-75% 3:1 EtOAc:EtOH в гептані). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням плівки, яку розтирали з EtOH з одержанням (1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4-(2-метоксипіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад 741.0) (223 мг, 0,423 ммоль, вихід 49,0%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 527,0 $(M+H)^+$.

[01468] Приклад 742.0: Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метокси-2-піразиніл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метокси-2-піразиніл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонаміду.

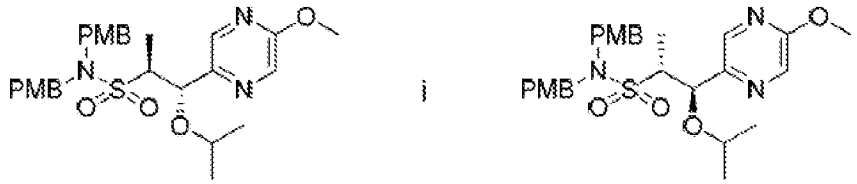


742.1

[01469] (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 742.1. До перемішуваного розчину N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонаміду (приклад 12.0) (3,0 г, 8,6 ммоль) в ТГФ (43 мл) при -78 °C по краплях додавали розчин н-бутиллітію (2,5М в гексанах, 3,8 мл, 9,5 ммоль). Через 5 хвилин по краплях додавали розчин 5-метоксипіразин-2-карбоксальдегіду (1,19 г, 8,6 ммоль) в безводному ТГФ (14 мл) протягом 5 хвилин. Після завершення додавання витримували реакційну суміш при -78 °C і відслідковували шляхом РХМС-IEP. Через 1 годину гасили реакцію насиченим водним розчином хлориду амонію. Після трикратної екстракції EtOAc об'єднували органічні шари і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування і концентрування при зниженому тиску очищували темно-коричневий залишок на силікагелі, елюючи 20-100% сумішами EtOAc в гептані, з одержанням наступних сполук (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад 742.1) (1,98 г, 4,06 ммоль, вихід 47%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мас-спектр (позит.) m/z: 488,2 $(M+H)^+$.

742.2

[01470] (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 742.2. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 742.1, призводило до одержання 742.2 (0,83 г, 1,70 ммоль, вихід 20%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мас-спектр (позит.) m/z: 488,2 $(M+H)^+$.



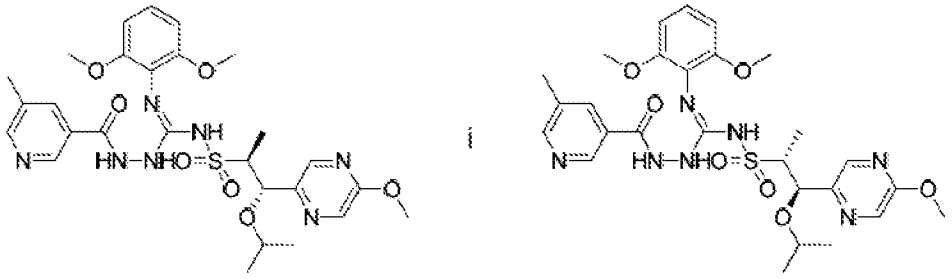
742.3

[01471] (1S,2S)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 742.3. В пробірку, що містить (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 742.2, 2,00 г, 4,12 ммоль) і ізопропіліодид (5,8 мл, 58 ммоль) в безводному толуолі (16 мл), обережно частинами додавали оксид срібла (I) (1,9 г, 8,3 ммоль). Після завершення додавання оксиду срібла реакційну суміш закривали від світла і нагрівали до 70 °С. Через 24 годин охолоджували суміш до КТ і потім фільтрували через одноразовий фільтр Chemglass, який промивали EtOAc. Концентрували фільтрат при зниженому тиску. Залишок очищували на колонці із силікагелем (0-50% EtOAc в гептанах). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням (1S,2S)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду, приклад 742.3 (776 мг, 1,47 ммоль, вихід 36%), у вигляді темно-жовтої в'язкої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

742.4

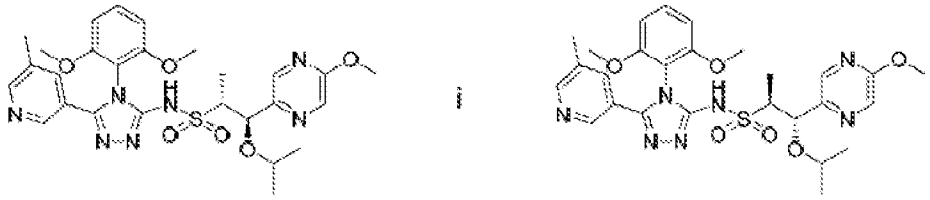
[01472] (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і рацемат (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду, приклад 742.4. В пробірку, що містить (1S,2S)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 742.3, 776 мг, 1,46 ммоль) і ДХМ (3,6 мл), додавали анізол (0,64 мл, 5,86 ммоль). Гомогенний розчин охолоджували на бані лід-вода. Через 15 хвилин в реакційний розчин по краплях додавали ТФО (3,6 мл, 47 ммоль). Після завершення додавання ТФО реакційну суміш залишали нагріватися до 23 °С. Через 20 годин концентрували коричневий реакційний розчин при зниженому тиску. Залишок поміщали в колонку із силікагелем (5-75% EtOAc в гептанах). Концентрували фракції, що містять продукт, при зниженому тиску з одержанням (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад

742.4) у вигляді білуватої твердої речовини, які використовували без додаткового очищення. Мас-спектр (позит.) m/z: 290,0 $(M+H)^+$.



742.5

[01473] (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-гідразинкарбоксимідамід і (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-гідразинкарбоксимідамід (приклад 742.5). В пробірку, що містить (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 742.4 (302 мг, 1,04 ммоль), додавали ACN (4,1 мл). Через 10 хвилин обережно частинами додавали 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол, проміжну сполуку 1.0 (207 мг, 1,06 ммоль). Суміш охолоджували на льодяній бані і потім в гомогенний розчин обережно частинами додавали карбонат цезію (444 мг, 1,36 ммоль). Після завершення додавання карбонату цезію залишали суміш нагріватися до 23 °C. Через 19 годин охолоджували суміш на бані лід-вода. Через 20 хвилин обережно частинами додавали гідразид 5-метилнікотинової кислоти (161 мг, 1,06 ммоль) і потім нітрат срібла (388 мг, 2,28 ммоль). Взаємодія відбувалася з виділенням тепла, реакційна суміш набувала яскраво-помаранчого і потім темно-коричневого забарвлення при нагріванні до КТ. Суміш залишали нагріватися до 23 °C. Ще через 25 хвилин суміш поміщали безпосередньо з колонку Biotage SNAP Ultra і очищували (25-90% 3:1 EtOAc:EtOH в гептані). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)-2-(5-метилнікотиноїл)гідразинкарбоксимідаміду і (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-іл) сульфоніл)-2-(5-метилнікотиноїл)гідразинкарбоксимідаміду, приклад 742.5 (361,5 мг, 0,601 ммоль, вихід 57,5%), у вигляді світло-рожевої плівки, які використовували без додаткового очищення. Мас-спектр (позит.) m/z: 602,0 $(M+H)^+$.



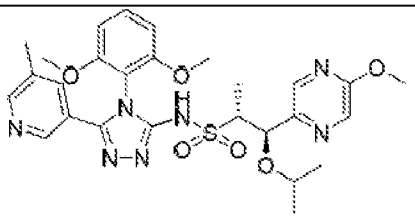
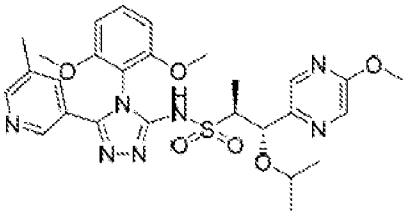
742.6

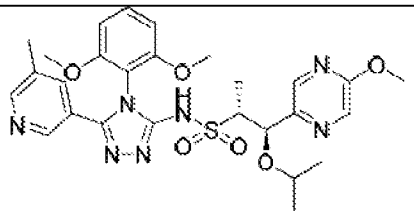
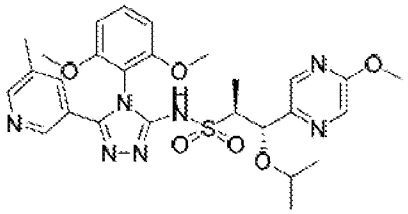
[01474] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 742.6. В пробірку, що містить (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-гідразинкарбоксимідамід і (Z)-N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-іл)сульфоніл)-2-(5-метилнікотиноїл)-гідразинкарбоксимідамід, приклад 742.5 (361 мг, 0,60 ммоль), в ізопропанолі (1,6 мл) і воді (0,8 мл), обережно по краплях додавали 1,0н. розчин NaOH (0,73 мл, 0,73 ммоль). Після

завершення додавання 1н. NaOH гріли суміш на попередньо нагрітій плитці-мішалці при 80 °C і відслідковували шляхом РХМС-ІЕР. Через 23 години охолоджували реакційну суміш до КТ і потім розводили водою. pH обережно доводили до pH~7, додаючи по краплях 1н. HCl. Реакційну суміш тричі екстрагували ДХМ. Об'єднували органічні шари і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування і концентрування при зниженому тиску залишок поміщали в колонку із силікагелем Biotage Snap Ultra (15-60% 3:1 EtOAc:EtOH в гептані). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду, приклад 742.6 (137 мг, 0,23 ммоль, вихід 39%), у вигляді білої піни. Мас-спектр (позит.) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.

[01475] Сполуки, наведені в наступній таблиці, очищували згідно з описаним способом.

Таблиця 39

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
742.0	Сполуку згідно з прикладом 742.6 очищували шляхом препаративної НФХ за допомогою наступного способу: колонка: AD-H (2x25 см), рухома фаза: 70:30 (A:B) A: рідкий CO_2, B: iPrOH, витрата: 60 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 100 бар (10 МПа), одержували пік 1.	 або  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
743.0	Сполуку згідно з прикладом 742.6 очищували шляхом препаративної НФХ за допомогою наступного способу: колонка: AD-H (2x25 см), рухома фаза: 70:30 (A:B) A: рідкий CO_2, B: iPrOH, витрата: 60 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 100 бар (10 МПа), одержували пік, елююємий другим.	 або  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.

[01476] Приклад 744.0: Одержання (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонаміду.

744.1

[01477] (1R,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 744.1. До перемішуваного розчину N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонаміду (приклад 12.0) (3,46 г, 9,90 ммоль) в ТГФ (49 мл) при -78 °C по краплях додавали розчин н-бутиллітію (2,5M в гексанах, 4,4 мл, 10,9 ммоль). Через 5 хвилин по краплях додавали розчин 5-хлор-2-піридинкарбальдегіду (1,4 г, 9,9 ммоль) в безводному ТГФ (16,5 мл) протягом 5 хвилин. Після завершення додавання витримували реакційну суміш при -78 °C і відслідковували шляхом РХМС-IEP. Через 1 годину гасили реакцію насиченим водним розчином хлориду амонію. Після трикратної екстракції EtOAc об'єднували органічні шари і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування і концентрування при зниженому тиску очищували темно-коричневий залишок на силікагелі, елюючи 0-100% сумішами 3:1 EtOAc:EtOH в гептані, з одержанням (1R,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду (приклад 744.1) (3,16 г, 6,44 ммоль, вихід 65,0%) у

вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мас-спектр (позит.) m/z: 491,1 $(M+H)^+$.

744.2

[01478] (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 744.2. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 744.1, призводило до одержання (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду (приклад 744.2) (1,54 г, 3,14 ммоль, вихід 31,7%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мас-спектр (позит.) m/z: 491,0 $(M+H)^+$.

744.3

[01479] (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід, приклад 744.3. В пробірку, що містить (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-пропан-2-сульфонамід (приклад 744.2, 1,6 г, 3,3 ммоль) і ізопропіліодид (4,6 мл, 46 ммоль) в безводному толуолі (13 мл), обережно частинами додавали оксид (I) срібла (1,57 г, 6,77 ммоль). Після завершення додавання оксиду срібла реакційну суміш закривали від світла нагрівали до 70 °С. Через 24 години охолоджували суміш до КТ і потім фільтрували через одноразовий фільтр Chemglass, який промивали EtOAc. Концентрували фільтрат при зниженому тиску. Залишок поміщали в колонку із силікагелем (0-50% EtOAc в гептанах). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил) пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонаміду (приклад 744.3) (660,3 мг, 1,239 ммоль, вихід 38,0%) у вигляді темно-жовтої в'язкої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 533,0 $(M+H)^+$.

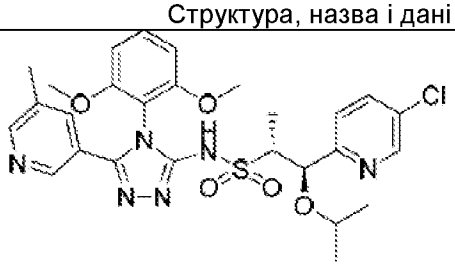
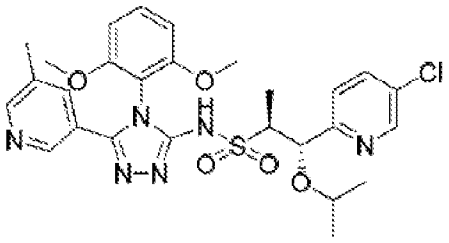
744.4

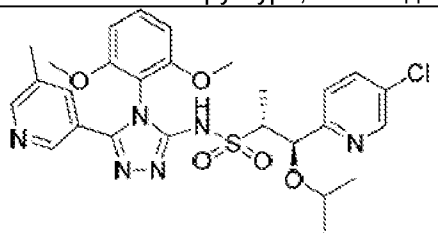
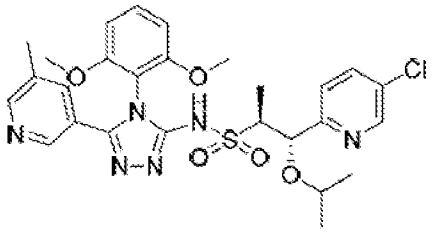
[01480] (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід, приклад 744.4. В пробірку, що містить (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і

(1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід (приклад 744.3, 660 мг, 1,24 ммоль) і ДХМ (3,1 мл), додавали анізол (0,54 мл, 4,94 ммоль). Гомогенний розчин охолоджували на бані лід-вода. Через 15 хвилин в реакційний розчин по краплях додавали ТФО (3,2 мл, 41 ммоль). Після завершення додавання ТФО реакційну суміш залишали нагріватися до 23 °С. Через 20 годин концентрували коричневий реакційний розчин при зниженому тиску. Залишок поміщали в колонку із силікагелем (10-40% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах). Концентрували фракції, що містять продукт, при зниженому тиску з одержанням (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонаміду (приклад 744.4, 312,6 мг, 1,07 ммоль, вихід 86%) у вигляді бежевої твердої речовини, які використовували без додаткового очищення. Мас-спектр (позит.) m/z: 293,0 $(M+H)^+$.

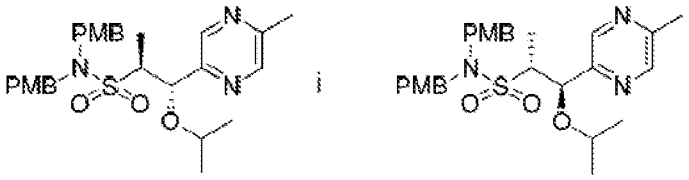
[01481] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 40

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
744.0	(1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід (приклад 744.4), гідразид 5-метилнікотинової кислоти (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0). Рацемічну суміш очищували шляхом препаративної НФХ за допомогою наступного способу: колонка: AD-H (2x25 см), рухома фаза: 65:35 (A:B) A: рідкий CO_2, B: iPrOH, витрата: 60 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 100 бар (10 МПа), одержували пік 1.	 або  (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 587,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
745.0	(1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід (приклад 744.4), гідразид 5-метилнікотинової кислоти (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0). Рацемічну суміш очищували шляхом за допомогою способу препаративної НФХ: колонка: AD-H (2x25 см), рухома фаза: 65:35 (A:B) A: рідкий CO_2, B: iPrOH, витрата: 60 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 100 бар (10 МПа), одержували пік, елююємий другим.	 або  (1R,2R)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 587,0 $(M+H)^+$.

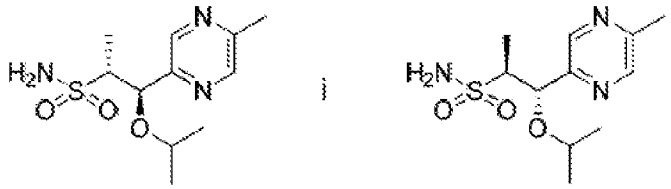
[01482] Приклад 746.0. Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду



746.1

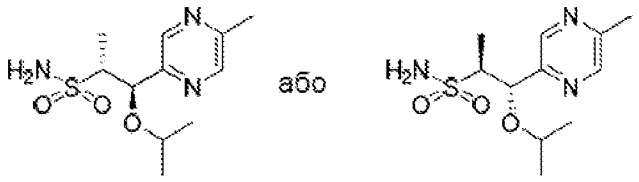
[01483] (1S,2S)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 746.1. В колбу, що містить (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (4,16 г, 8,81 ммоль) і ізопропіліодид (12,3 мл, 123 ммоль) в безводному толуолі (35 мл), обережно частинами додавали оксид срібла (I) (4,17 г, 18,0 ммоль). Після завершення додавання оксиду срібла реакційну суміш закривали від світла і нагрівали до досягнення внутрішньої температури 72 °C. Через 60 годин охолоджували суміш до КТ і потім фільтрували через одноразовий фільтр Chemglass, який промивали EtOAc. Концентрували фільтрат при зниженому тиску. Темно-коричневий залишок поміщали в колонку із силікагелем (10-55% EtOAc в гептанах). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім

концентрували при зниженому тиску з одержанням (1S,2S)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад 746.1, 1,52 г, 2,97 ммоль, вихід 34%) у вигляді темно-коричневої маслянистої речовини, які використовували без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). Мас-спектр (позит.) m/z: 514,0 $(M+H)^+$.



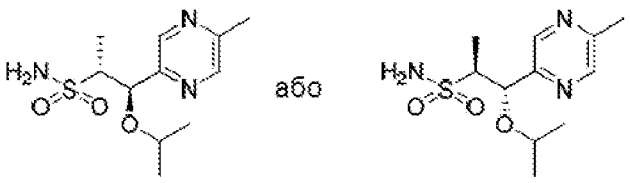
746.2

[01484] (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 746.2. В колбу, що містить (1S,2S)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 746.1, 1,5 г, 3 ммоль) і ДХМ (7,5 мл), додавали анізол (1,3 мл, 11,9 ммоль). Гомогенний розчин охолоджували на бані лід-вода. Через 15 хвилин в реакційний розчин по краплях додавали ТФО (7,6 мл, 99 ммоль). Після завершення додавання ТФО реакційну суміш залишали нагріватися до 23 °C. Через 20 годин концентрували коричневатий реакційний розчин при зниженому тиску. Залишок поміщали в колонку із силікагелем (15-85% EtOAc в гептанах). Концентрували фракції, що містять продукт, при зниженому тиску з одержанням (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад 746.2, 714 мг, 2,6 ммоль, вихід 88%) у вигляді білуватої твердої речовини. Мас-спектр (позит.) m/z: 274,0 $(M+H)^+$.



746.3

[01485] Одержання (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду, приклад 746.3. (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 746.2, 714 мг, 2,6 ммоль) очищували шляхом препаративної НФХ в наступних умовах: колонка: IC (2x25 см), рухома фаза: 70:30 (A:B) A: рідкий CO_2, B: iPrOH, з одержанням піка 1, що являє собою (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 746.3, 293 мг, 1,07 ммоль, вихід 36%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). (прихований CH_3 в піку ДМСО). Мас-спектр (позит.) m/z: 274,2 $(M+H)^+$.

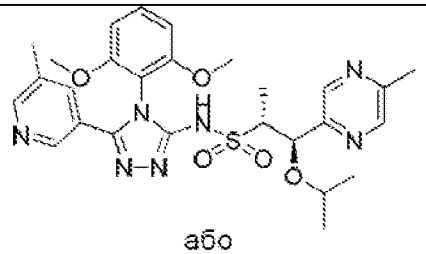
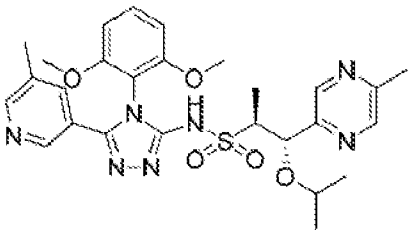


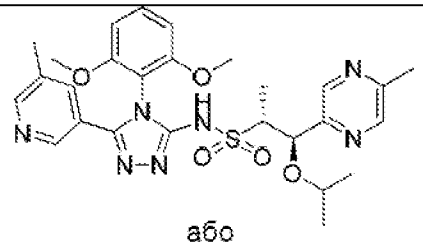
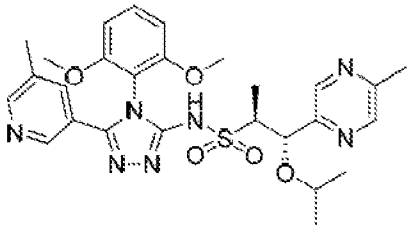
746.4

[01486] (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 746.4. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 746.3, призводило до одержання елюємого другим пік, що являє собою (1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 746.4, 303 мг, 1,11 ммоль, вихід 37%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). (прихований CH_3 в піку ДМСО). Мас-спектр (позит.) m/z: 274,2 $(M+H)^+$.

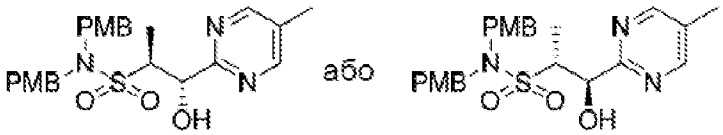
[01487] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 41

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
746.0	(1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 746.3) гідразид 5-метилнікотинової кислоти (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). Мас-спектр (позит.) m/z: 568,0 $(M+H)^+$.

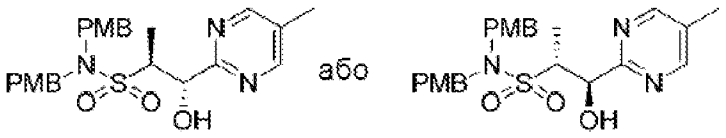
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
747.0	(1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 746.4) гідразид 5-метилнікотинової кислоти (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 568,0 $(M+H)^+$.

[01488] Приклад 748.0. Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



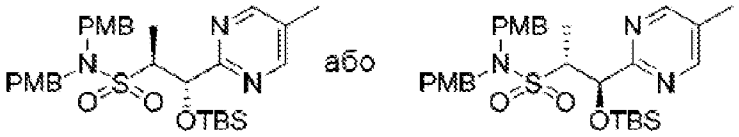
748.1

[01489] (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 748.1. (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс (4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 11.05, 41 г, 88 ммоль) очищували за допомогою способу препаративної НФХ: колонка: IC-H (50x250 мм), рухома фаза: 50:50 (A:B) A: рідкий CO_2, B: MeOH, з одержанням піка 1, що являє собою (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 748.1 (18,6 г, 39,4 ммоль). Мас-спектр (позит.) m/z: 472,1 $(M+H)^+$.



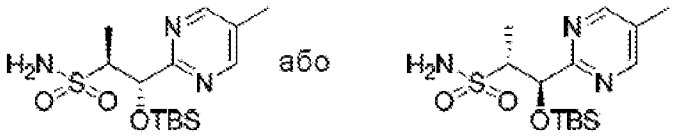
748.2

[01490] (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 748.2. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 748.1, призводило до одержання піка 2, що являє собою (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 748.2 (19,1 г, 40,5 ммоль). Мас-спектр (позит.) m/z: 472,1 $(M+H)^+$.



748.3

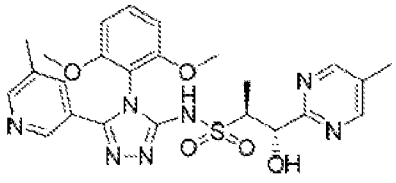
[01491] (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід, приклад 748.3. Пробірку, що містить (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (748.2, 243 мг, 0,52 ммоль) в безводному ДХМ (2,5 мл), охолоджували до 0 °С на бані лід-вода і потім обережно по краплях додавали ТЕА (0,08 мл, 0,57 ммоль) і трет-бутилдиметилсиліл-трифторметансульфонат (0,14 мл, 0,61 ммоль). Після завершення додавання ТЕА реакційну суміш залишали нагріватися до 23 °С. Через 1 годину концентрували реакційну суміш при зниженому тиску з одержанням залишку, який поміщали в колонку із силікагелем (5-50% EtOAc в гептані). Об'єднували фракції, що містять продукт, і концентрували при зниженому тиску з одержанням (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад 748.3, 236 мг, 0,40 ммоль, вихід 78%) у вигляді безбарвної плівки, який використовували без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 586,0 $(M+H)^+$.

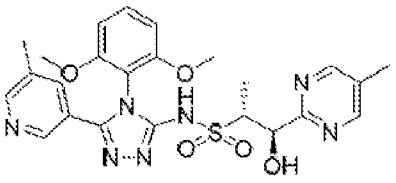


748.4

[01492] (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 748.4. В пробірку, що містить Сполуку згідно з прикладом 748.3 (236 мг, 0,40 ммоль) і ДХМ (1 мл), додавали анізол (0,18 мл, 1,65 ммоль). Гомогенний розчин охолоджували на бані лід-вода. Через 15 хвилин в реакційний розчин по краплях додавали ТФО

(1 мл, 13 ммоль). Після завершення додавання ТФО реакційну суміш залишали нагріватися до 23 °С. Через 41 годину концентрували коричневатий реакційний розчин при зниженому тиску. Залишок очищували на колонці із силікагелем (5-35% (3:1) EtOAc:EtOH в гептані). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки згідно з прикладом 748.4 (134 мг, 0,39 ммоль, вихід 97%) у вигляді безбарвної плівки, яку використовували без додаткового очищення. Мас-спектр (позит.) m/z: 346,0 $(M+H)^+$.

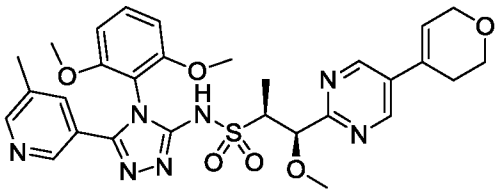




748.0

[01493] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 748.0. Пробірку, що містить (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 748.4, 134 мг, 0,39 ммоль), 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-метилпіридин (проміжну сполуку 2.0, 220 мг, 0,59 ммоль), йодид міді (I) (48 мг, 0,25 ммоль), (1R,2R)-(-)-N,N''-диметилциклогексан-1,2-діамін (0,13 мл, 0,82 ммоль) і карбонат цезію (326 мг, 1,0 ммоль), дегазували і потім повторно заповнювали азотом. Операцію вакуумування і заповнення азотом повторювали три рази. Потім в суміш додавали безводний 1,4-діоксан (0,8 мл) і гріли темно-синій гетерогенний розчин на попередньо нагрітій плитці-мішалці при 80 °С. Через 21 годину охолоджували реакційну суміш до КТ і потім розводили водою. Обережно додавали 1н. водний розчин HCl, доводя pH темно-синього гомогенного розчину до pH ~7. Після чотирьохкратної екстракції ДХМ об'єднували органічні шари і потім промивали один раз 1М водним тіосульфатом натрію. Після сушіння органічного шару над безводним $MgSO_4$, фільтрування і концентрування при зниженому тиску синьо-зелений залишок поміщали в колонку із силікагелем (5-40% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням безбарвної плівки. Пробірку, що містить (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (143 мг, 0,22 ммоль) в безводному ТГФ (0,55 мл), охолоджували на льодяній бані до 0 °С. Через 20 хвилин обережно по краплях додавали TBAF (1,0М розчин в ТГФ, 0,22 мл, 0,22 ммоль). Після завершення додавання розчину TBAF суміш обережно нагрівали до 23 °С. Через 20 годин обережно концентрували суміш при зниженому тиску. Залишок поміщали в колонку із силікагелем (25-85% (3:1) EtOAc:EtOH в гептані). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад 748.0, 52 мг, 0,10 ммоль, вихід 45%) у вигляді безбарвної плівки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 526,0 $(M+H)^+$.

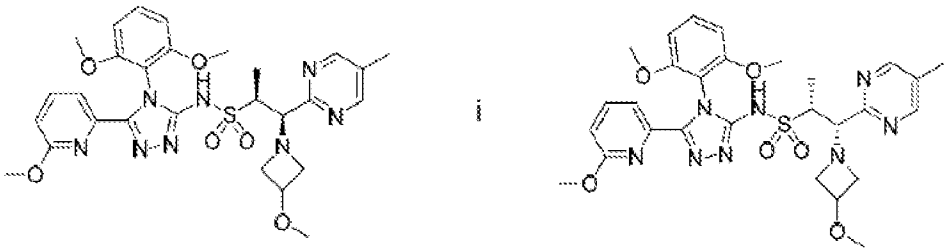
[01494] Приклад 749.0. Одержання (1R,2S)-1-(5-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл) піримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду.



749.0

[01495] (1R,2S)-1-(5-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)піримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 749.0. В 50 мл круглодонну колбу додавали (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 428.1 (0,050 г, 0,089 ммоль), 2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (0,060 г, 0,286 ммоль), фосфат калію (0,060 г, 0,283 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), хлорид 1,1-біс[(ди-трет-бутил-п-метиламінофеніл]паладію(II) (8,0 мг, 0,011 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), 1,4-діоксан (2,0 мл) і воду (0,70 мл). До колби з одержаною сумішшю приєднували холодильник і гріли при 85 °C в атмосфері N_2 протягом 2 годин. Потім охолоджували реакційну суміш до КТ і розділяли у воді (10 мл) і 10% iPrOH в $CHCl_3$ (20 мл). Водний шар екстрагували 10% iPrOH в $CHCl_3$ (20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (24 г оксиду кремнію, від 0 до 5% MeOH в ДХМ) з одержанням (1R,2S)-1-(5-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)піримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,036 г). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 608,0 $(M+H)^+$.

[01496] Приклад 750.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

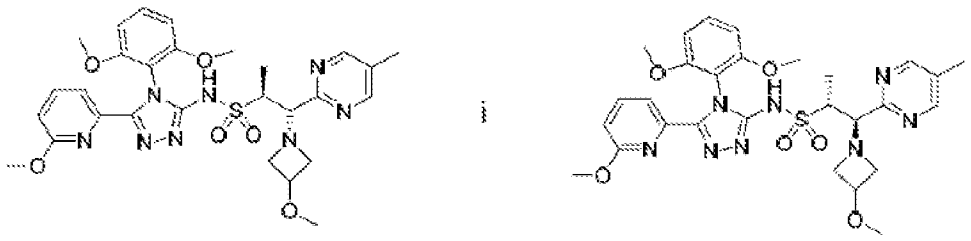


750.0

[01497] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 750.0. В розчин (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду і (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду, приклад 421.1 (0,100 г, 0,185 ммоль), в ДХМ (3,0 мл) додавали гідрохлорид 3-метоксіазетидину (0,070 г, 0,57 ммоль, J&W Pharmlab, Levittown, PA), діізопропілетиламін (0,100 мл, 0,58 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), триетил-ортоформіат (0,130 мл, 0,782 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO) і 2 краплі AcOH. Одержану суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 18 годин. В одержану реакційну суміш додавали боргідрид натрію (0,021 г, 0,56 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO) і MeOH (0,5 мл) і перемішували при КТ протягом 20 хвилин. Потім гасили реакцію водою (3 мл). Одержану суміш розділяли у воді (15 мл) і ДХМ (30 мл). Водний шар екстрагували 10% iPrOH в $CHCl_3$ (3x30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (40 г оксиду кремнію, від 0 до 8%

MeOH в ДХМ) з одержанням (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад 750.0). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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 доступний для обміну протон не спостерігали. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

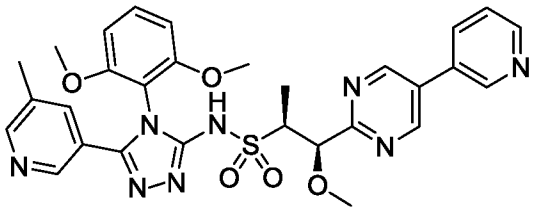
[01498] Приклад 751.0. Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



751.0

[01499] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 751.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 750.0, призводило до одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад 751.0). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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 доступний для обміну протон не спостерігали. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

[01500] Приклад 752.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(піридин-3-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



752.0

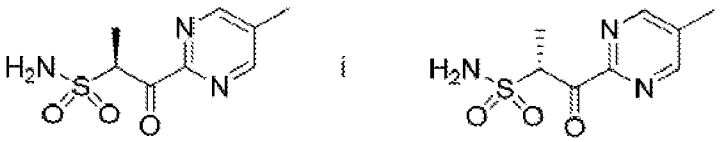
[01501] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(піридин-3-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 752.0. В 50 мл круглодонну колбу додавали (1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід, приклад 428.1 (0,050 г, 0,089 ммоль), пінаколіновий ефір 3-піридинборонової кислоти (0,060 г, 0,293 ммоль, Oakwood Products, West Columbia, SC), фосфат калію (0,060 г, 0,283 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), (AmPhos) хлорид 1,1-біс[(ди-трет-бутил-п-метиламінофеніл]паладію(II) (8,0 мг, 0,011 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), 1,4-діоксан (2,0 мл) і воду (0,70 мл). Одержану суміш продували Ar декілька хвилин, приєднували холодильник і гріли реакційну суміш при 85 °C в атмосфері N_2 протягом 20 годин. Потім охолоджували реакційну суміш до КТ і розділяли у воді (20 мл) і 10% iPrOH в $CHCl_3$ (40 мл). Водний шар екстрагували 10% iPrOH (2x40 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (12 г оксиду кремнію, від 0 до 10% MeOH в ДХМ) з

одержанням (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(піридин-3-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,015 г). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 11,18 (шир.s, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 602,9 $(M+H)^+$.

[01502] Приклад 753.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

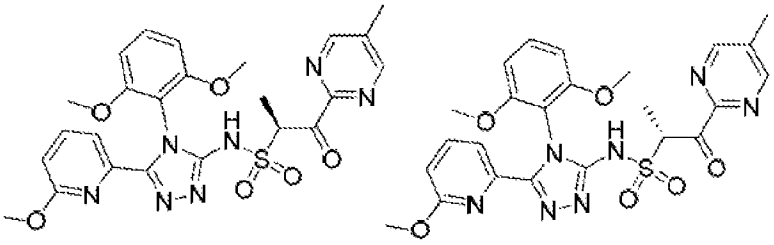
753.1

[01503] Стадія 1: (S)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід і (R)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід, приклад 753.1. В розчин (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду, приклад 11.05 (5,0 г, 10,6 ммоль), в ДХМ (80 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (4,95 г, 11,7 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Одержану суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 7 годин. Додавали воду (20 мл) і ДХМ (40 мл). Розділяли шари і екстрагували водний шар ДХМ (40 мл), 10% iPrOH в $CHCl_3$ (4x40 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (220 г оксиду кремнію, від 10 до 40% ацетону в гексанах) з одержанням сполуки згідно з прикладом 753.1 у вигляді світло-жовтої піни (4,9 г). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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-IEP (позит.) m/z: 470,0 $(M+H)^+$.



753.2

[01504] Стадія 2: (S)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід і (R)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід, приклад 753.2. В розчин (S)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду і (R)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду (4,9 г, 10,44 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали анізол (5,3 мл, 48,8 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані і обробляли, додаючи по краплях ТФО (30,0 мл) через краплинну лійку. Після завершення додавання перемішували одержану суміш на льодяній бані протягом години і потім нагрівали до КТ. Одержану суміш перемішували при КТ протягом 2 днів. Потім концентрували реакційну суміш. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (330 г оксиду кремнію, від 5 до 50% ацетону в гексанах) з одержанням сполуки згідно з прикладом 753.2 у вигляді білої піни (1,9 г). ^{1}H 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-IEP (позит.) m/z: 230,0 $(M+H)^+$.



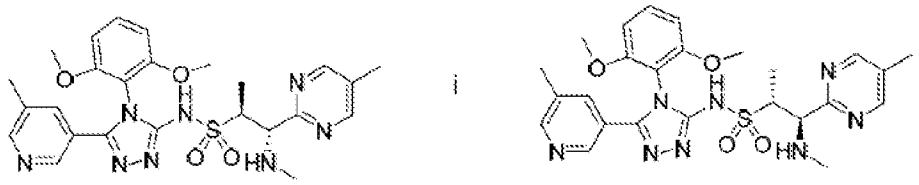
753.3

[01505] Стадія 3: (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід і (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонамід, приклад 753.3. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі A, взаємодію згідно з прикладом 753.2, 6-метоксипіколіногідразиду, приклад 3.18, і ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолу, приклад 1.0, призводило до одержання сполуки згідно з прикладом 753.3. ^{1}H 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 доступний для обміну протон не спостерігали. МС-IEP (позит.) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

753.0

[01506] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 753.0. В розчин (S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду і (R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1-оксопропан-2-сульфонаміду, приклад 753.3 (0,200 г, 0,38 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) додавали метиламін (33 мас.% розчин в абсолютному EtOH, 0,401 мл, 3,82 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), триетил-ортоформіат (0,30 мл, 1,80 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO) і 2 краплі AcOH. Одержану суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 20 годин. В одержану реакційну суміш додавали боргідрид натрію (0,050 г, 1,32 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO) і MeOH (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і потім гасили реакцію водою (3 мл). Одержану суміш розділяли у воді (15 мл) і ДХМ (30 мл). Водний шар екстрагували 10% iPrOH в $CHCl_3$ (3x30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (40 г оксиду кремнію, від 0 до 4% MeOH в ДХМ) з одержанням (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду (приклад 753.0). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 539,0 $(M+H)^+$.

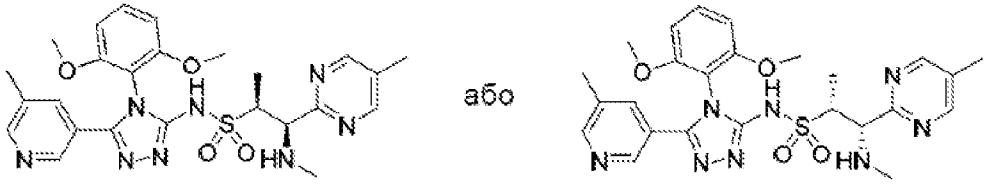
[01507] Приклад 754.0. Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



754.0

[01508] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 754.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 753.0, призводило до одержання сполуки згідно з прикладом 754.0. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 539,0 $(M+H)^+$. Один доступний для обміну протон не спостерігали.

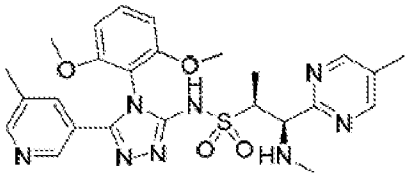
[01509] Приклад 755.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



755.0

[01510] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 755.0. Рацемічну суміш згідно з прикладом 753.0 розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка ОХ (5 мкм, 30 мм x25 см, 5 мкм, S/N=2121, звичайний напрямок), елюювали 50% рідким CO_2 в 50% MeOH з 0,2% ізопропіламіну з витратою 100 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. В якості елюємого першим, пік одержували (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 539,0 $(M+H)^+$.

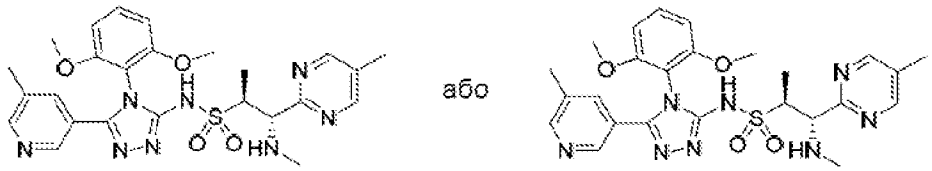
[01511] Приклад 756.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



756.0

[01512] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 756.0. Рацемічну суміш згідно з прикладом 753.0 розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 30 мм x25 см, 5 мкм, S/N=2121, звичайний напрямок), елюювали 50% рідким CO_2 в 50% MeOH з 0,2% ізопропіламіну з витратою 100 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. В якості елюємого другим, пік одержували (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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, 3 H), 3,74 (s, 3 H), ,47 (шир.s, 3H), 2,32 (d, J=8,5 Гц, 8H), 1,37 (s, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 539,0 $(M+H)^+$. Один доступний для обміну протон не спостерігали.

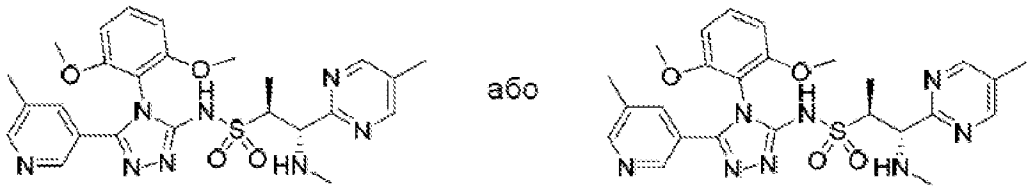
[01513] Приклад 757.0. Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



757.0

[01514] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 757.0. Рацемічну суміш згідно з прикладом 754.0 розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 30 мм x25 см, 5 мкм, S/N=2121, звичайний напрямок), елюювали 50% рідким CO_2 в 50% MeOH з 0,2% ізопропіламіну з витратою 100 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. В якості елюємого першим, пік одержували (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). 2 доступних для обміну протона не спостерігали. РХМС-IEP (позит.) m/z: 539,0 $(M+H)^+$.

[01515] Приклад 758.0. Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

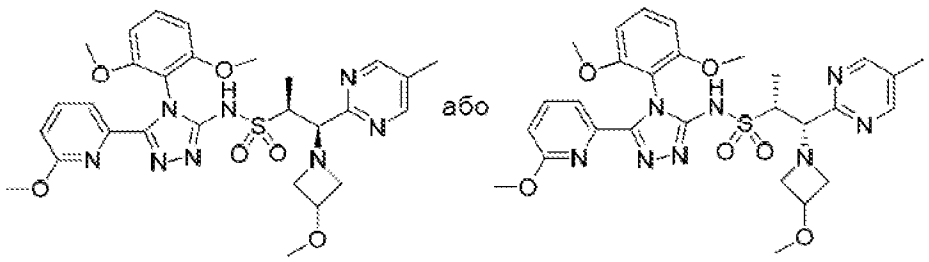


або

758.0

[01516] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 758.0. Рацемічну суміш згідно з прикладом 754.0 розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 30 мм x25 см, 5 мкм, S/N=2121, звичайний напрямок), елюювали 50% рідким CO_2 в 50% MeOH з 0,2% ізопропіламіну з витратою 100 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. В якості елюємого другим, пік одержували (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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). 2 доступних для обміну протона не спостерігали. РХМС-IEP (позит.) m/z: 539,0 $(M+H)^+$.

[01517] Приклад 759.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



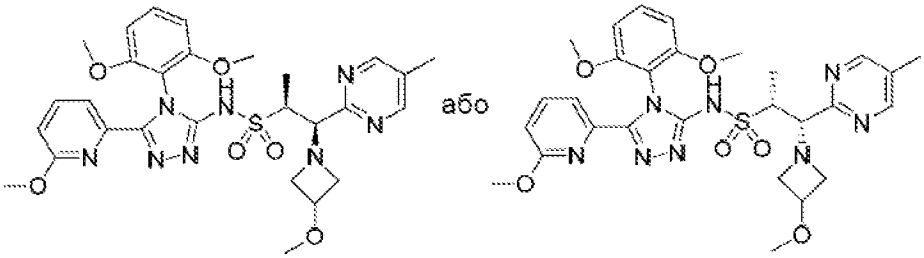
або

759.0

[01518] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 759.0. Рацемічну суміш (приклад 750.0) розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 21 мм x25 см, 5 мкм, S/N=402121, звичайний напрямок), елюювали 55% рідким CO_2 в 45% MeOH з 0,2% ізопропіламіну з витратою 70 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. В якості елюємого першим, пік одержували (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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 доступний для обміну протон не спостерігали. РХМС-IEP (позит.) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

[01519] Приклад 760.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-

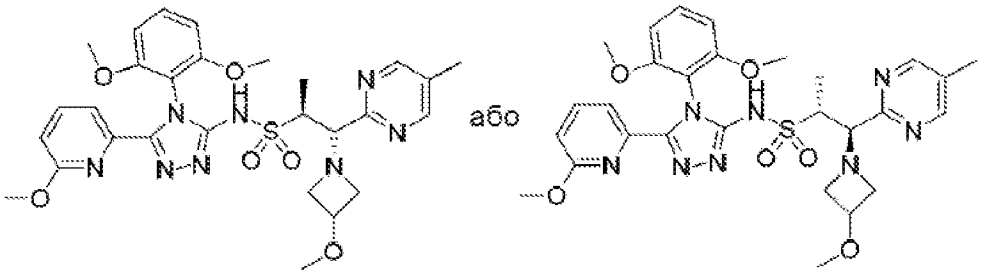
2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



760.0

[01520] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 760.0. Рацемічну суміш (приклад 750.0) розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 21 мм x25 см, 5 мкм, S/N=402121, звичайний напрямок), елюювали 55% рідким CO_2 в 45% MeOH з 0,2% ізопропіламіну з витратою 70 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. В якості елюємого другим, пік одержували (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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 доступний для обміну протон не спостерігали. РХМС-IEP (позит.) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

[01521] Приклад 761.0. Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.

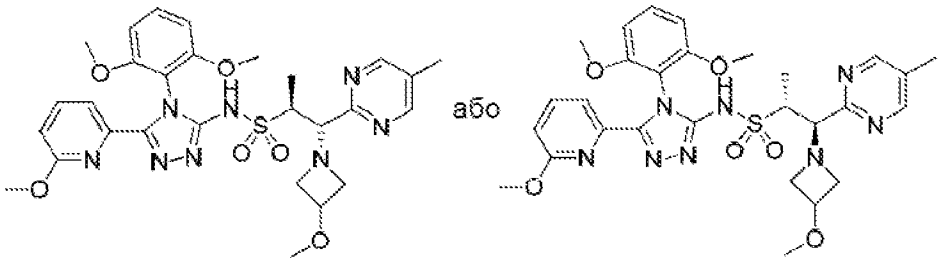


761.0

[01522] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 761.0. Рацемічну суміш (приклад 751.0) розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 21 мм x25 см, 5 мкм, S/N=711051, звичайний напрямок), елюювали 85% рідким CO_2 в 15% MeOH з 0,2% ізопропіламіну з витратою 70 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. В якості елюємого першим, пік одержували (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-

метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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 доступний для обміну протон не спостерігали. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

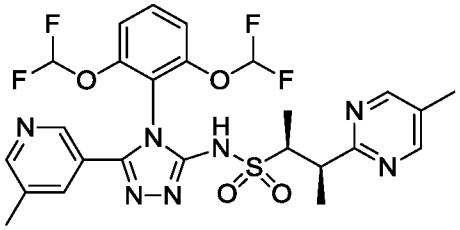
[01523] Приклад 762.0. Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонаміду.



762.0

[01524] (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 762.0. Рацемічну суміш (приклад 751.0) розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 21 мм x25 см, 5 мкм, S/N=711051, звичайний напрямок), елюювали 85% рідким CO_2 в 15% MeOH з 0,2% ізопропіламіну з витратою 70 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. В якості елюємого другим, пік одержували (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксіазетидин-1-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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 доступний для обміну протон не спостерігали. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

[01525] Приклад 763.0. Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.

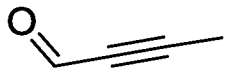


763.0

[01526] (2S,3R)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 763.0. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі A, з використанням біс(дифторметокси)-2-ізоціанатобензолу (проміжну сполуку 1.5), (2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (приклад 10.0) одержували (2S,3R)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 595,8 $(M+H)^+$.

[01527] Приклад 764.0. Одержання (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-

піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4-гексин-2-сульфонаміду і (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4-гексин-2-сульфонаміду.



764.1

[01528] Бут-2-іналь, приклад 764.1. В 500 мл висушену в печі круглодонну колбу додавали оксид марганцю (IV) (24,8 г, 285 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO), порошкові молекулярні сита (0,4 нм, 6 г, Aldrich, St. Louis, MO) і ДХМ (70 мл). В одержаний перемішуваний розчин додавали 2-бутин-1-ол (2,0 г, 28,5 ммоль). Одержану суміш перемішували при КТ в атмосфері N_2 протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ і фільтрували через підкладку з фільтруючим агентом марки Celite®. Фільтруючий агент марки Celite® промивали додатковою кількістю ДХМ. Переганяли фільтрат (від 50 до 57 °C) з одержанням бут-2-іналю в якості коричнюватої рідини (1,3 г). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9,06-9,27 (m, 1H), 1,95-2,17 (m, 3H).

764.2

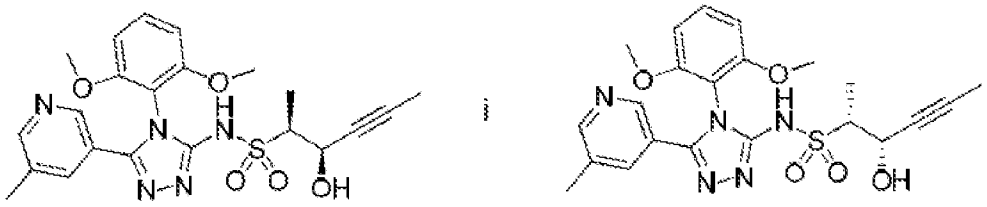
[01529] (2S,3R)-3-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)гекс-4-ін-2-сульфонамід і (2R,3S)-3-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)гекс-4-ін-2-сульфонамід, приклад 764.2. У висушену в печі 50 мл круглодонну колбу з 3 шийками додавали N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонамід (1,4 г, 4,01 ммоль, приклад 12.0) і ТГФ (12,0 мл). Одержану суміш охолоджували до -70 °C, потім по краплях за допомогою шприця додавали розчин н-бутиллітію (2,5M в гексанах, 2,0 мл, 5,00 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Підтримували температуру нижче -70 °C. Після завершення додавання продовжували перемішувати при температурі нижче -70 °C протягом 20 хвилин. В реакційну суміш по краплях додавали розчин бут-2-іналю (0,491 г, 7,21 ммоль) в ТГФ (1 мл) через краплинну лійку. Після завершення додавання реакційну суміш додатково перемішували при -70 °C протягом 2 годин. Потім гасили реакцію насиченим NH_4Cl (8 мл) і розділяли суміш в EtOAc (70 мл) і воді (40 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (120 г оксиду кремнію, від 10 до 40% EtOAc в гептані) з одержанням (2S,3R)-3-гідрокси-N,N-біс (4-метоксибензил)гекс-4-ін-2-сульфонаміду і (2R,3S)-3-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)гекс-4-ін-2-сульфонаміду. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 418,2 $(M+H)^+$.

764.3

[01530] (2S,3S)-3-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)гекс-4-ін-2-сульфонамід і (2R,3R)-3-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)гекс-4-ін-2-сульфонамід, приклад 764.3. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 764.2, призводило до одержання сполуки згідно з прикладом 764.3. ^{1}H 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

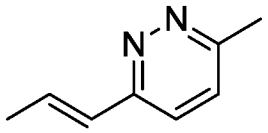
[01531] (2R,3S)-3-гідроксигекс-4-ін-2-сульфонамід і (2S,3R)-3-гідроксигекс-4-ін-2-сульфонамід. В розчин (2S,3R)-3-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)гекс-4-ін-2-сульфонаміду і (2R,3S)-3-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)гекс-4-ін-2-сульфонаміду (0,550 г, 1,317 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) додавали анізол (0,70 мл, 6,44 ммоль, Aldrich, St. Louis, MO). Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані і обробляли, додаючи по краплях ТФО (5,00 мл, Aldrich, St. Louis, MO) через краплинну лійку. Після завершення додавання перемішували одержану суміш на льодяній бані протягом 30 хвилин і нагрівали до КТ і перемішували протягом 20 годин. Потім концентрували реакційну суміш. Одержаний таким чином продукт очищували шляхом колонкової хроматографії (40 г оксиду кремнію, від 0 до 5% MeOH в ДХМ) з одержанням (2R,3S)-3-гідроксигекс-4-ін-2-сульфонаміду і (2S,3R)-3-гідроксигекс-4-ін-2-сульфонаміду у вигляді бежевої твердої речовини (0,20 г). ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 200,0 $(M+Na)^+$.



764.0

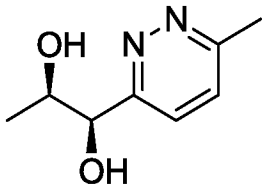
[01532] N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((2S,3R)-3-гідроксигекс-4-ін-2-іл)сульфоніл)-2-(5-метилнікотиноїл)гідразинкарбоксимідамід і N'-(2,6-диметоксифеніл)-N-(((2R,3S)-3-гідроксигекс-4-ін-2-іл)сульфоніл)-2-(5-метилнікотиноїл)гідразинкарбоксимідамід, приклад 764.0. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі A, проводили взаємодію з використанням (2R,3S)-3-гідроксигекс-4-ін-2-сульфонаміду і (2S,3R)-3-гідроксигекс-4-ін-2-сульфонаміду (приклад 764.4) і ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолу, приклад 1.0. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 472,0 $(M+H)^+$.

[01533] Приклад 765.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл) пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду.



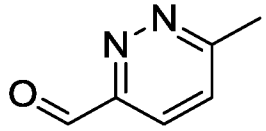
765.1

[01534] (E)-3-метил-6-(проп-1-ен-1-іл)піридазин, приклад 765.1. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі 11.0, з використанням 3-хлор-6-метилпіридазину одержували (E)-3-метил-6-(проп-1-ен-1-іл)піридазин. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 135,2 $(M+H)^+$.



765.2

[01535] 1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-1,2-діол, приклад 765.2. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі 11.0, з використанням (E)-3-метил-6-(проп-1-ен-1-іл)піридазину одержували 1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-1,2-діол. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 169,2 $(M+H)^+$.



765.3

[01536] 6-метилпіридазин-3-карбальдегід, приклад 765.3. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі 11.0, з використанням 1-(6-метилпіридазин-3-іл) пропан-1,2-діолу одержували 6-метилпіридазин-3-карбальдегід. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 123,2 $(M+H)^+$.

765.4

[01537] (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 765.4. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі 11.0, проводили взаємодію з використанням 6-метилпіридазин-3-карбальдегіду з одержанням (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 472,0 $(M+H)^+$.

765.5

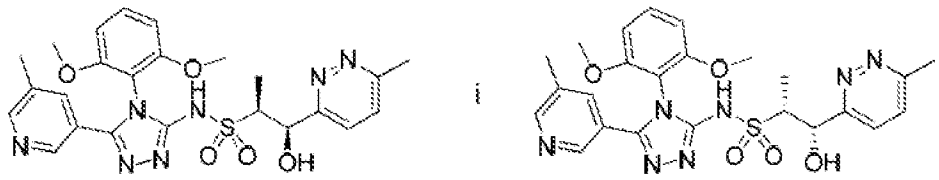
[01538] (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 765.5. Згідно зі способом, що описаний в прикладі 765.4, додаткове елюювання призводило до одержання (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 472,0 $(M+H)^+$.

765.6

[01539] (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 765.6. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі 11.0, з використанням сполуки згідно з прикладом 765.4 одержували (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 586,0 $(M+H)^+$.

765.7

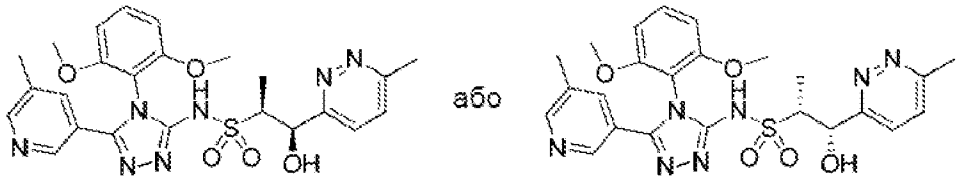
[01540] Стадія 6: (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 765.7. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі 11.0, з використанням сполуки згідно з прикладом 765.6 одержували (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(6-метилпіридазин-3-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 346,0 $(M+H)^+$.



765.8

[01541] Стадія 7: (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 765.7. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі A, з використанням (1R,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду, гідразиду 5-метилнікотинової кислоти (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолу (приклад 1.0) одержували (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-

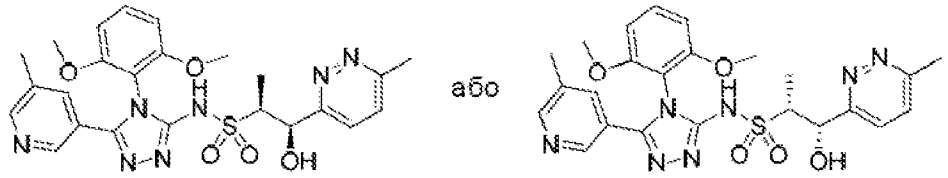
метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід.



765.0

[01542] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 765.0. 765.8 очищували для розділення двох енантіомерів шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 20 мм x25 см, 5 мкм, S/N=2121 звичайний напрямок), елюювали 70% рідким CO_2 в 30% MeOH з 0,1% діетиламіну з витратою 60 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. Елююємий першим, пік являв собою (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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 доступних для обміну протона не спостерігали. РХМС-IEP (позит.) m/z: 526,0 $(M+H)^+$.

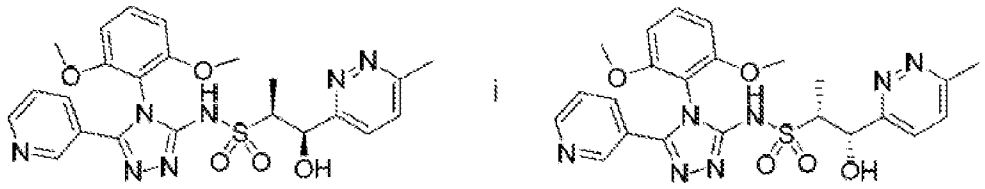
[01543] Приклад 766.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду.



766.0

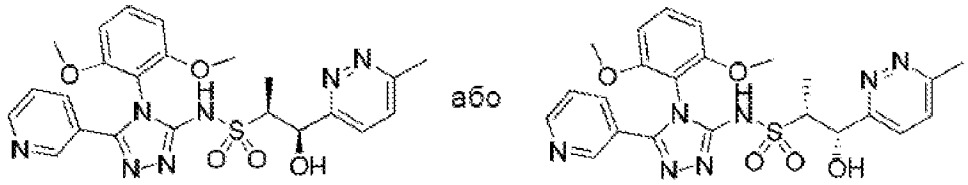
[01544] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 766.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 765.0 призводило до одержання елююємого другим, пік (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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 доступних для обміну протона не спостерігали. РХМС-IEP (позит.) m/z: 526,0 $(M+H)^+$.

[01545] Приклад 767.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду.



767.1

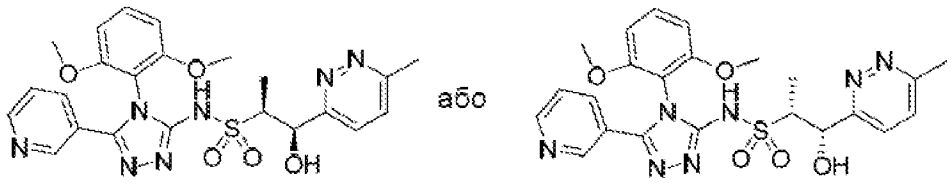
[01546] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 767.1. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі A, з використанням сполуки згідно з прикладом 765.6, ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолу, приклад 1.0, і нікотиногідразиду (Alfa Aesar) одержували (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід.



767.0

[01547] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 767.0. Сполуку згідно з прикладом 767.1 розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 20 мм x25 см, 5 мкм S/N=2121 звичайний напрямок), елюювали 65% рідким CO_2 в 35% MeOH з 0,1% діетиламіну з витратою 60 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. Елююємий першим, пік являв собою (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). 2 доступних для обміну протона не спостерігали. РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.

[01548] Приклад 768.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду.



768.0

[01549] (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-

1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 768.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 767.0, призводило до одержання елюємого другим, пік (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). 2 доступних для обміну протона не спостерігали. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.

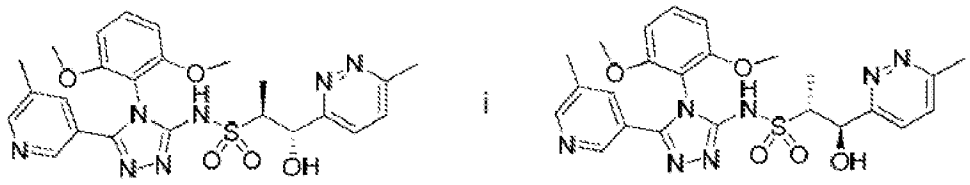
[01550] Приклад 769.0. Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду.

769.1

[01551] (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл) окси)-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 769.1. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі 11.0, з використанням сполуки згідно з прикладом 765.5 і (1,1-диметилетил)-диметилсиліл-трифторметансульфонату (Aldrich, St. Louis, MO) одержували сполуку згідно з прикладом 769.1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 586,0 $(M+H)^+$.

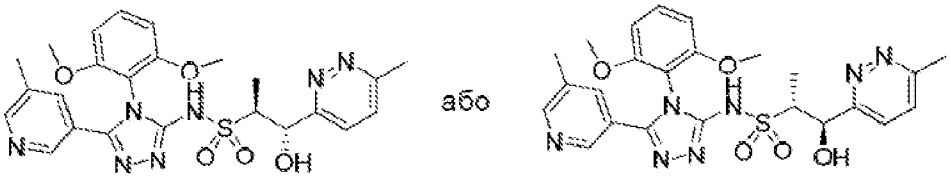
769.2

[01552] (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(6-метилпіридазин-3-іл) пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 769.2. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі 11.0, проводили взаємодію сполуки згідно з прикладом 769.1, анізолу і ТФО з одержанням (1S,2S)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1R,2R)-1-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 346,0 $(M+H)^+$.



769.3

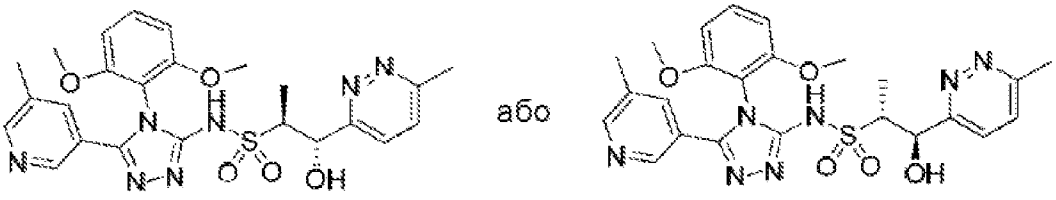
[01553] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 769.3. Згідно з загальним способом, що описаний в прикладі A, з використанням 769.2, 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолу (приклад 1.0) і гідразиду метилнікотинової кислоти (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co., Ltd.) одержували (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід.



769.0

[01554] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 769.0. Рацемічну суміш згідно з прикладом 769.3 розділяли шляхом препаративної НФХ (колонка OX (5 мкм, 20 мм x25 см, 5 мкм, S/N=2121 звичайний напрямок), елюювали 65% рідким CO_2 в 35% EtOH з витратою 60 мл/хв) з одержанням двох продуктів, що мають енантіомерний надлишок більше 99,5%. Елююємий першим, пік являв собою (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 526,4 $(M+H)^+$.

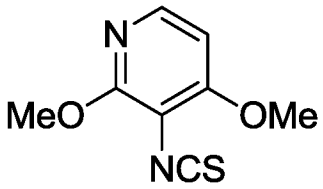
[01555] Приклад 770.0. Одержання (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду.



770.0

[01556] (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 770.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 769.0, призводило до одержання елююємого другим, пік (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метилпіридазин-3-іл)пропан-2-сульфонаміду. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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). 2 доступних для обміну протона не спостерігали. РХМС-IEP (позит.) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.

[01557] Приклад 771.0. Одержання (1R,2S,P)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду і (1R,2S,M)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонаміду.

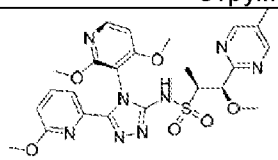
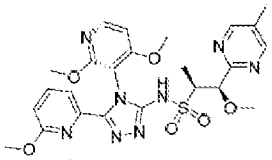


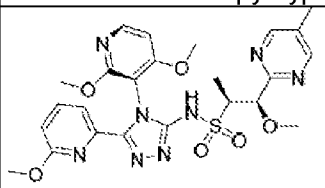
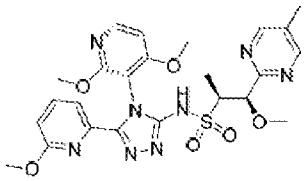
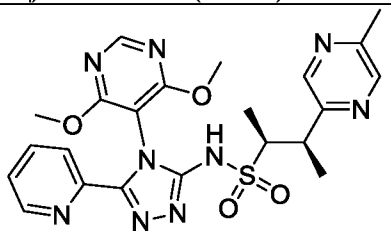
771.1

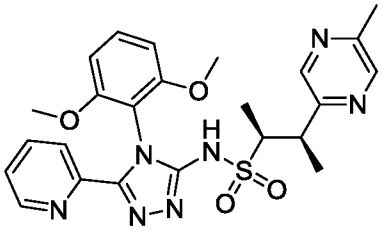
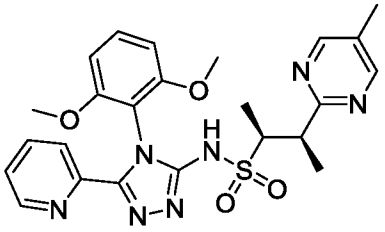
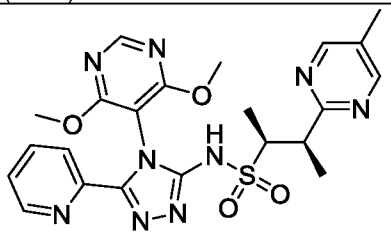
[01558] 3-ізотіоціанато-2,4-диметоксипіридин, приклад 771.1. В 2 л круглодонну колбу поміщали 1,1''-тіокарбоніл-ди-2(1H)-піридон (47,0 г, 202 ммоль) і розчиняли в сухому ДХМ (405 мл). В одержаний розчин додавали 2,6-диметоксіанілін (31 г, 202 ммоль), розчинений в ДХМ (405 мл), через краплинну лійку при КТ протягом 40 хвилин. Через 16 годин концентрували реакційну суміш у вакуумі і очищували на силікагелі (0-20% EtOAc в гептанах) з одержанням 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензолу (32 г, 164 ммоль, вихід 81%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 197,1 $(M+H)^+$.

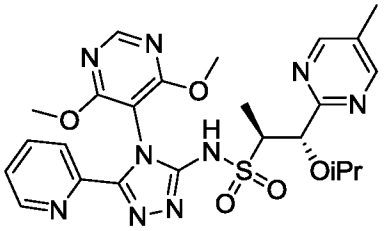
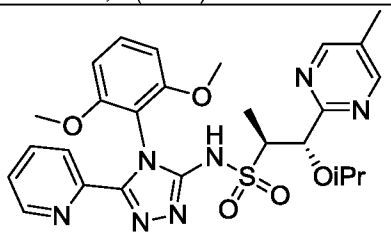
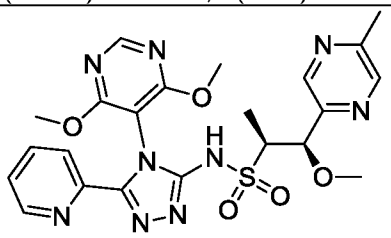
[01559] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

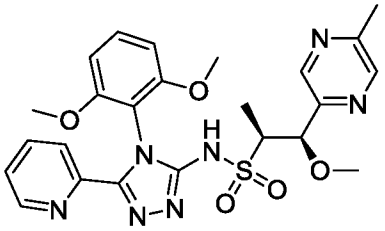
Таблиця 42

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
771.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метокси-піколіногідразид (приклад 3.18), 3-ізотіоціанато-2,4-диметоксипіридин (приклад 771.1). Рацемічну суміш розділяли за допомогою способу препаративної НФХ: колонка: Chiralpak AD-H (2x25 см), рухома фаза: 65:35 (A:B) A: рідкий CO_2; B: iPrOH, витрата: 80 мл/хв, 215 нм, тиск на вході: 83 бар (8,3 МПа), з одержанням піка 1 через 1,35 хвилини.	 або  (1R,2S,P)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 13,38 (1H, s) 8,66 (2H, s) 8,20 (1H, d, J=5,96 Гц) 7,80 - 7,86 (1H, m) 7,64 (1H, d, J=6,95 Гц) 7,00 (1H, d, J=6,01 Гц) 6,87 (1H, d, J=7,93 Гц) 4,82 (1H, d, J=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, J=7,00 Гц). РХМС-IEP (позит.) m/z: 557,1 $(M+H)^+$.

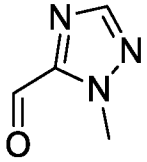
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
772.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.0), 6-метокси-піколіногідразид (приклад 3.18), 3-ізотіоціанато-2,4-диметоксипіридин (приклад 771.1). Рацемічну суміш розділяли за допомогою способу препаративної НФХ: колонка: Chiralpak AD-H (2x25 см), рухома фаза: 65:35 (A:B) A: рідкий CO_2; B: iPrOH, витрата: 80 мл/хв, 215 нм, тиск на вході: 83 бар (8,3 МПа), з одержанням елююємого другим, пік через 1,97 хвилини.	 або  (1R,2S,P)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід і (1R,2S,M)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 13,38 (1H, s) 8,66 (2H, s) 8,20 (1H, d, J=5,96 Гц) 7,83 (1H, t, J=8,09 Гц) 7,64 (1H, d, J=7,36 Гц) 6,99 (1H, d, J=6,12 Гц) 6,87 (1H, d, J=8,24 Гц) 4,83 (1H, шир.s) 3,78 (3H, s) 3,76 (3H, s) 3,15 (3H, s) 3,13 (4H, s) 2,27 (3H, s) 1,14 (3H, d, J=7,00 Гц). РХМС-IEP (позит.) m/z: 557,1 $(M+H)^+$.
773.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.3), піколіногідразид (комерційно доступний в Enamine), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1).	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,42 (2H, d, J=11,68 Гц) 8,30 (1H, d, J=1,04 Гц) 8,22 (1H, d, J=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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
774.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.3), піколіногідразид (комерційно доступний в Enamine), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 510,1 $(M+H)^+$.
775.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 733.1), піколіногідразид (комерційно доступний в Enamine), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 510,1 $(M+H)^+$.
776.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 733.1), піколіногідразид (комерційно доступний в Enamine), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1).	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 512,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
777.0	(1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 738.5), піколіногідразид (Enamine), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1).	 (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 556,2 $(M+H)^+$.
778.0	(1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 738.5), піколіногідразид (Enamine), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,79 (d, J=6,10 Гц, 3H) 0,94 (d, J=7,14 Гц, 3H) 0,99 (d, J=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, J=7,53 Гц, 1H) 6,75 (s, 1H) 6,76 (s, 1H) 7,36 – 7,43 (m, 2H) 7,81 (d, J=7,91 Гц, 1H) 7,86 – 7,92 (m, 1H) 8,30 (d, J=4,67 Гц, 1H) 8,66 (s, 2H) 13,24 (s, 1H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,2 $(M+H)^+$.
779.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.1), піколіногідразид (Enamine), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1).	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,07 (d, J=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, J=2,59 Гц, 1H) 7,35 - 7,46 (m, 1H) 7,89 - 7,97 (m, 1H) 8,02 (d, J=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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,1 $(M+H)^+$.

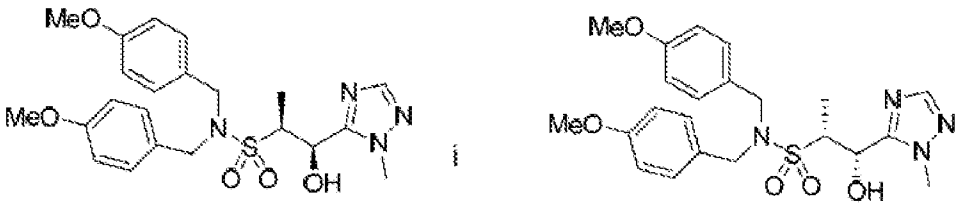
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
780.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.1), піколіногідразид (Enamine), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,07 (d, J=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, J=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, J=1,30 Гц, 1H) 8,52 (d, J=0,78 Гц, 1H) 13,33 (s, 1H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.

[01560] Приклад 781.0. Одержання (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонаміду або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонаміду.



781.1

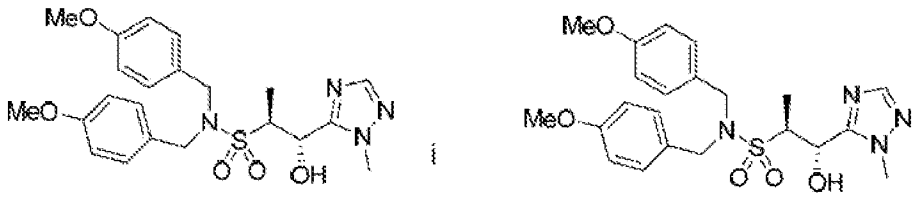
[01561] 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегід, приклад 781.1. В круглодонну колбу з трьома шийками поміщали 1-метил-1H-1,2,4-триазол (5 г, 60,2 ммоль) і розводили ТГФ (40 мл) і діетиловим ефіром (80 мл). Суміш охолоджували до -45 °С в атмосфері азоту і по краплях додавали н-бутиллітій (25,3 мл, 63,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 90 хвилин при -45 °С і потім охолоджували до -78 °С. Потім при -78 °С по краплях додавали ДМФ (5,72 г, 78 ммоль) в ТГФ (7 мл). Потім залишали реакційну суміш нагріватися до КТ. Через 14 годин гасили реакцію 1,5н. HCl (100 мл). Розділяли шари і промивали органічний шар 1,5н. HCl (2x40 мл). Потім доводили pH об'єднаних водних шарів до pH 9,0 водним Na_2CO_3 і екстрагували ДХМ (3x120 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду (4,5 г, 40,5 ммоль, вихід 67%) у вигляді коричневої рідини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 112,1 $(M+H)^+$.



781.2

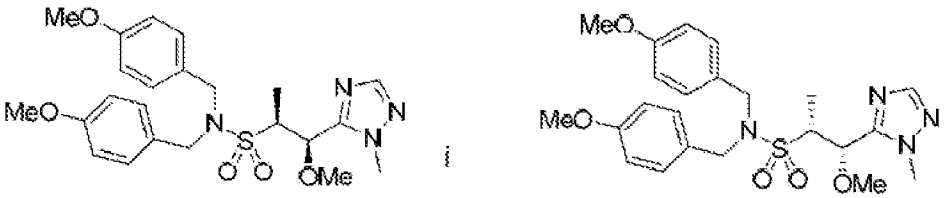
[01562] (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 781.2. В круглодонну колбу з трьома шийками поміщали N,N-біс(4-метоксибензил)етансульфонамід (15,73 г, 45,0 ммоль, приклад 12.0) і розчиняли в ТГФ (150 мл). Суміш охолоджували до -78 °С і по краплях додавали н-бутиллітій (2,5М розчин в гексані, 19,80 мл, 49,5 ммоль)). Через п'ять хвилин по краплях додавали 1-

метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегід (5,0 г, 45,0 ммоль), розчинений в ТГФ (25 мл). Через 10 хвилин нагрівали реакційну суміш до КТ. Після витримування протягом 10 хвилин при КТ гасили реакцію насиченим хлоридом амонію (25 мл). Потім додавали воду (75 мл) і екстрагували суміш EtOAc (3x100 мл). Розділяли органічні шари, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням коричневої рідини. Одержану таким чином речовину поміщали в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом колонкової хроматографії, елюючи з градієнтом від 40% до 50% сумішами EtOAc в петролейному ефірі, з одержанням (1R,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонаміду і (1S,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонаміду (2,23 г, 4,84 ммоль, вихід 11%).



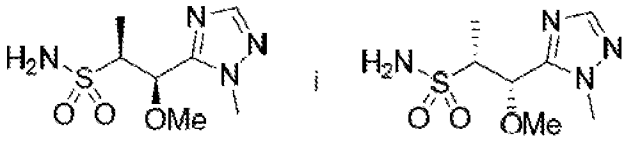
781.3

[01563] (1R,2R)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 781.3. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 781.2, призводило до одержання (1S,2S)-1-гідрокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонаміду (1,95 г, 4,23 ммоль, вихід 9%). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 461,1 $(M+H)^+$.



781.4

[01564] (1R,2S)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-метокси-N,N-біс(4-метоксибензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 781.4. В 24/40-50 мл круглодонну колбу з двома шийками поміщали сполуку згідно з прикладом 781.2 (1,0 г, 2,171 ммоль) і розчиняли в ДМФ (10 мл, 10,00 мл/г). Суміш охолоджували до -10 °С і додавали карбонат цезію (1,42 г, 4,34 ммоль). Через 30 хвилин додавали MeI (0,163 мл, 2,61 ммоль) при -10 °С. Реакційну суміш залишали нагріватися до КТ. Через 16 годин гасили реакцію холодною водою і екстрагували суміш EtOAc (3x50 мл). Об'єднані органічні шари промивали холодною водою (25 мл), потім сольовим розчином (25 мл) і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням жовтої маслянистої речовини. Одержану таким чином речовину поміщали в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на колонці із силікагелем з використанням оксиду кремнію 60-120 меш, елюючи з градієнтом від 40% до 45% сумішами EtOAc в петролейному ефірі, з одержанням титульної сполуки (0,52 г, 1,1 ммоль, вихід 51%) у вигляді безбарвної в'язкої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 475,1 $(M+H)^+$.

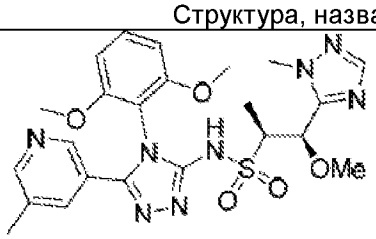
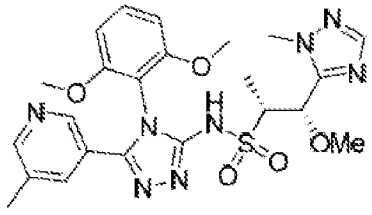


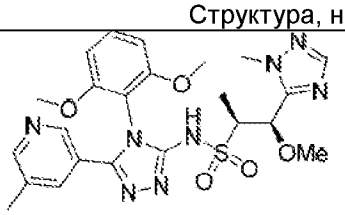
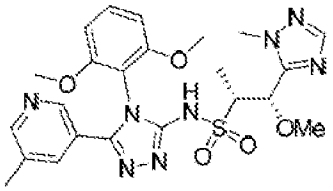
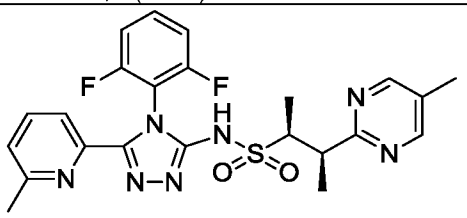
781.5

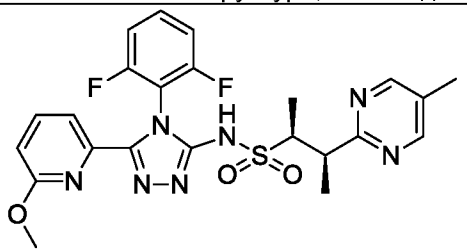
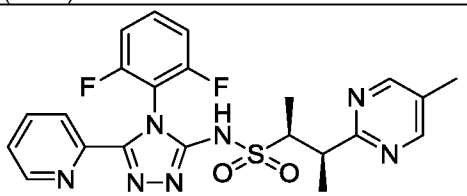
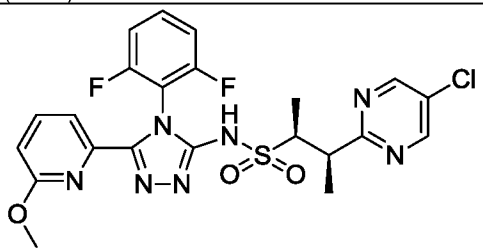
[01565] (1R,2S)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід, приклад 781.5. В пробірку, що містить сполуку згідно з прикладом 781.4 (0,465 г, 0,980 ммоль), додавали ДХМ (2,58 мл) і потім анізол (0,426 мл, 3,92 ммоль). Гомогенний розчин перемішували при 23 °C. Через 2 хвилини в реакційний розчин по краплях додавали ТФО (2,55 мл, 34,3 ммоль). Після завершення взаємодії концентрували реакційну суміш при зниженому тиску. Залишок поміщали в колонку із силікагелем (20-65% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах) і очищували з одержанням (1S,2R)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл) пропан-2-сульфонаміду і (1R,2S)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонаміду (0,23 г, 0,98 ммоль, вихід 100%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 235,1 (M+H)+.

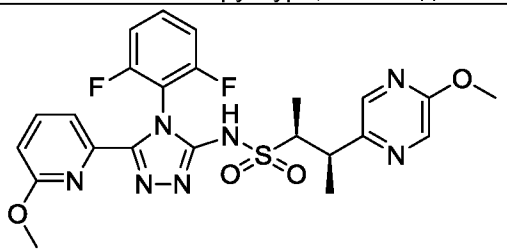
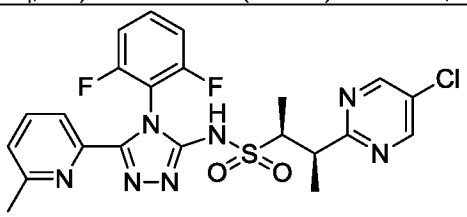
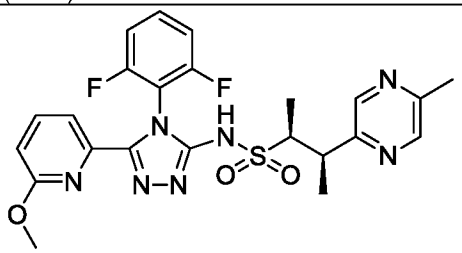
[01566] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

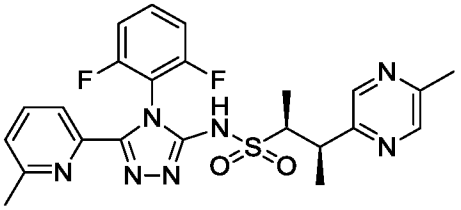
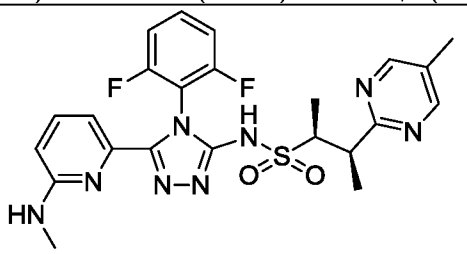
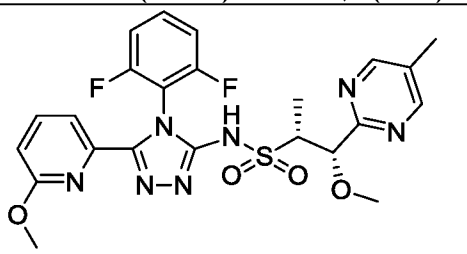
Таблиця 43

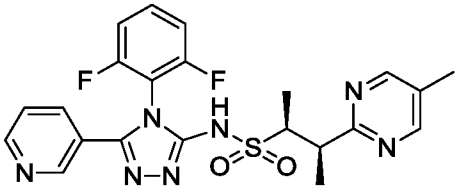
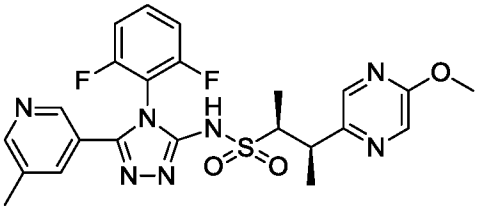
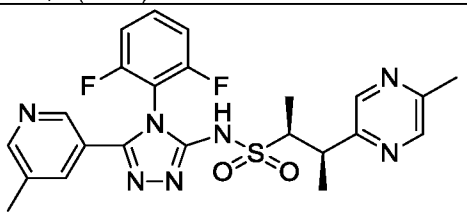
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
781.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 781.5), 5-метилнікотиногідразид (приклад 3.11), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0). Рацемічну суміш розділяли шляхом препаративної НФХ за допомогою наступного способу: колонка: Chiralpak AS-H, рухома фаза: 75:25 (A:B) A: рідкий CO_2; B: iPrOH, з одержанням піка 1 через 1,04 хвилини.	 або  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,1 $(M+H)^+$.

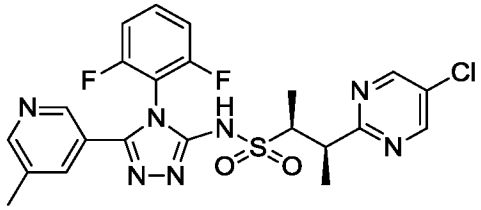
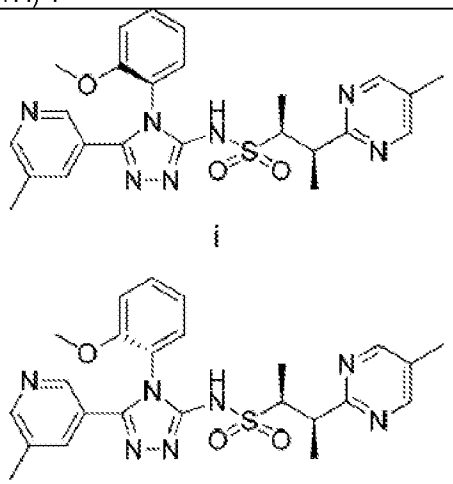
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
782.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропан-2-сульфонамід (приклад 781.5), 5-метилнікотиногідразид (приклад 3.11), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0). Рацемічну суміш розділяли шляхом препаративної НФХ за допомогою наступного способу: колонка: Chiralpak AS-H, рухома фаза: 75:25 (A:B) A: рідкий CO_2; B: iPrOH, з одержанням елююємого другим, пік через 1,82 хвилини.	 або  (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід або (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 529,1 $(M+H)^+$.
783.0	6-метилпіколіногідразид (приклад 3.4), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) і (2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 733.1).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 500,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
784.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 733.1), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 516,2 $(M+H)^+$.
785.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 733.1), піколіногідразид (комерційно доступний в Enamine LLC, Monmouth Jct., NJ, USA), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 486,2 $(M+H)^+$.
786.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 696.1), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,72 (шир.s, 1H) 8,85 (s, 2H) 7,85 (t, J=7,78 Гц, 1H) 7,69 (d, J=7,27 Гц, 1H) 7,58 - 7,65 (m, 1H) 7,37 (t, J=8,43 Гц, 2H) 6,88 (d, J=8,82 Гц, 1H) 4,10 (d, J=5,19 Гц, 1H) 3,17 (d, J=4,67 Гц, 1H) 3,09 (s, 3H) 1,23 (d, J=7,01 Гц, 3H) 1,12 (d, J=7,01 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 536,11 $(M+H)^+$.

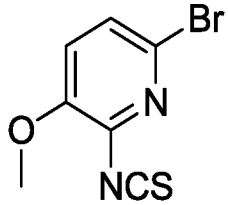
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
787.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипіразин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 803.1), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,78 (шир.s, 1H) 8,22 (s, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,84 (t, J=7,79 Гц, 1H) 7,69 (d, J=7,53 Гц, 1H) 7,56 - 7,66 (m, 1H) 7,36 (t, J=8,30 Гц, 2H) 6,85 (d, J=8,04 Гц, 1H) 3,87 (s, 3H) 3,54 - 3,66 (m, 1H) 3,17 (d, J=4,41 Гц, 1H) 3,09 (s, 3H) 1,22 (d, J=7,01 Гц, 3H) 1,11 (d, J=7,01 Гц, 3H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 532,16 $(M+H)^+$.
788.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 696.1), 6-метилпіколіногідразид (приклад 3.4), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,70 (шир.s, 1H) 8,85 (s, 2H) 7,78 - 7,96 (m, 2H) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 520,11 $(M+H)^+$.
789.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 799.1), 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 516,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
790.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 799.1), 6-метилпіколіногідразид (приклад 3.4), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 500,2 $(M+H)^+$.
791.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10.0), 6-(метиламіно)-піколіногідразид (приклад 3.25), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 515,2 $(M+H)^+$.
792.0	(1S,2R)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (використовували неосновний енантіомер сполуки згідно з прикладом 14.02) 6-метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 532,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
793.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 733.1), нікотиногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 486,2 $(M+H)^+$.
794.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 10.5), 5-метилнікотиногідразид (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, USA), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 516,2 $(M+H)^+$.
795.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 799.1), 5-метилнікотиногідразид (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, USA), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 Гц, 6H). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 500,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
796.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 696.1), 5-метилнікотиногідразид (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, USA), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA).	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 520,11 $(M+H)^+$.
797.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 733.1), 5-метилнікотиногідразид (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, USA), 1-ізотіоціанато-2-метоксибензол (комерційно доступний в Acros Organics, Geel, Belgium).	 (2S,3R,P)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід і (2S,3R,M)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 494,2 $(M+H)^+$.

Приклад 798.0. Одержання (2S,3R)-N-(4-(6-бром-3-метокси-2-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



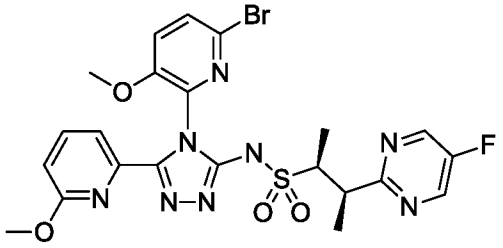
798.1

[01567] 6-бром-2-ізотіоціанато-3-метоксипіридин, приклад 798.1. В 500 мл круглодонну колбу додавали 6-бром-3-метоксипіридин-2-амін (8,04 г, 39,6 ммоль) в ДХМ (132 мл). При

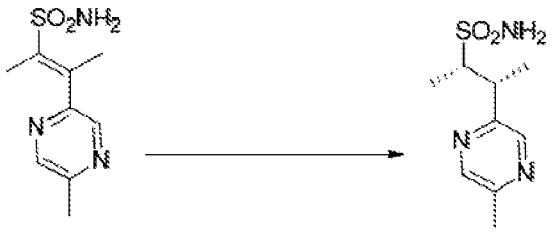
перемішуванні додавали 1,1''-тіокарбоніл-ди-2(1H)-піридон (9,66 г, 41,6 ммоль) при КТ. Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 20 годин. Потім розводили реакційну суміш водою і екстрагували ДХМ. Органічний екстракт промивали водою і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням помаранчевої твердої речовини. Одержану таким чином речовину поміщали в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем RediSep-Sep (120 г), елюючи з градієнтом від 0% до 10% сумішами EtOAc в ДХМ, з одержанням 6-бром-2-ізотіоціанато-3-метоксипіридину (8,6 г, 35,1 ммоль, вихід 89%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,61 (s, 2H) 3,93 (m, 3H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 244,7 $(M+H)^+$.

[01568] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 44

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
798.0	(2S,3R)-3-(5-фторпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 733.1), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 6-бром-2-ізотіоціанато-3-метоксипіридин (приклад 798.1).	 (2S,3R)-N-(4-(6-бром-3-метокси-2-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 593,0 $(M+H)^+$.

[01569] Приклад 799.0. Одержання (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонаміду.



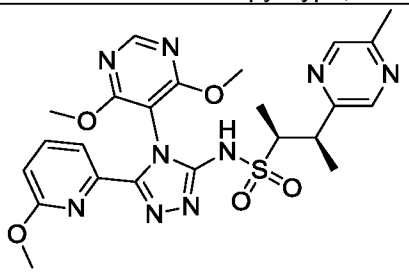
799.1

[01570] (2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 799.1. В стійкий до тиску посудину поміщали розчин (E)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфонаміду (одержували аналогічно 10.05 з використанням 2-бром-5-метилпіразину в якості вихідної речовини (23 г, 101 ммоль, 1,0 екв.)), (S)-1-[(R)-2-(ди-1-нафтилфосфіно)фероценіл]етил-ди-трет-бутилфосфіну (2,276 г, 3,54 ммоль, 0,035 екв., Solvias), тетрафторборату біс(1,5-циклооктадієн)родію (I) (2,66 г, 3,04 ммоль, 0,03 екв., Combi Block) і трифторметансульфонату цинку (11,04 г, 30,4 ммоль, 0,3 екв., Aldrich) в MeOH (230 мл, 10,00 мл/г). Реактор тричі продували аргоном і заповнювали воднем. Потім перемішували реакційну суміш в атмосфері водню (150 psi (1,03 МПа)) при 60 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через підкладку з фільтруючим агентом Celite® і концентрували при зниженому тиску. Одержану речовину очищували шляхом колонкової хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (80 г), елюючи з градієнтом від 1% до 3% сумішами MeOH в $CHCl_3$, з одержанням титульної сполуки (22 г, вихід 95%, е.і. 70%) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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 (IEP, позитивні іони) m/z: 230,0 $(M+H)^+$. Речовину перекристалізовували для досягнення е.і. більше 99% для подальшого використання.

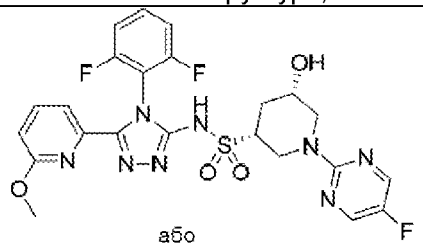
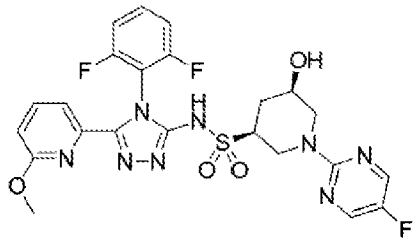
[01571] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі А, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

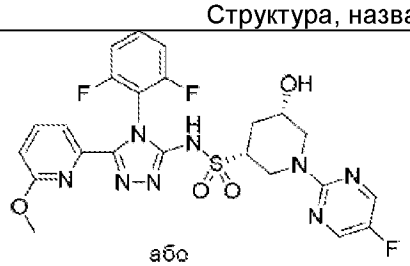
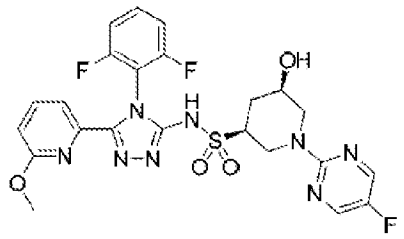
Таблиця 45

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
799.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 799.1), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1), AcOH застосовували замість метансульфокислоти і також в якості розчинника.	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 542,2 $(M+H)^+$.

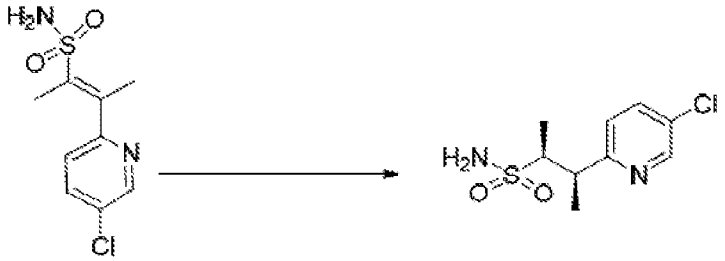
[01572] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в Прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 46

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
800.0	(3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонамід і (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонамід і (3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонамід і (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 462.3), 6-метоксипіколіно-гідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 1,3-дифтор-2-ізотіоціанатобензол, (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA). Цис-ізомер виділяли в якості основного продукту. Два енантіомера розділяли за допомогою очищення шляхом хіральної НФХ. Сполука згідно з прикладом 800.0 являє собою перший (більш ранній пік у порівнянні з протилежним енантіомером) пік на колонці AS-H. НФХ: Chiralpak AS-H, 40% MeOH/CO_2.	 або  (3R,5S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H 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 (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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 563,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
801.0	Титульна сполука являє собою енантіомер сполуки згідно з прикладом 800.0. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 800.0, призводило до одержання другого (більш пізнього піка у порівнянні з протилежним енантіомером) піка на колонці AS-H. НФХ: Chiralpak AS-H, 40% MeOH.	 або  (3R,5S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 563,2 $(M+H)^+$.

[01573] Приклад 802.0. Одержання (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонаміду.



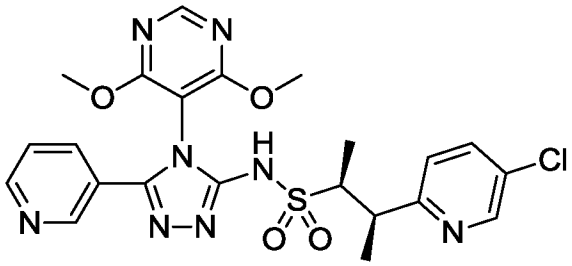
802.1

[01574] (2S,3R)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 802.1. В розчин (E)-2-(5-хлорпіридин-2-іл)етенсульфонаміду (10 г, 40,5 ммоль) в MeOH (100 мл) додавали трифторметансульфонат цинку (2,95 г, 8,11 ммоль), тетрафторборат біс(1,5-циклооктадієн)родію (I) (0,329 г, 0,811 ммоль) і (S)-1-[(R)-2-(ди-1-нафтилфосфіно)-фероценіл]етил-ди-трет-бутилфосфін (0,651 г, 1,013 ммоль). Реакційну суміш тричі дегазували аргоном і заповнювали воднем. Потім перемішували реакційну суміш в атмосфері водню (50 psi (345 кПа)) в 200 мл мініклаві при КТ протягом 16 годин, потім гріли при 65 °C протягом 16 годин. Повноту взаємодії перевіряли шляхом ТШХ, було показано що вихідна речовина була повністю відсутня. Концентрували реакційну суміш при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищували шляхом колонкової хроматографії (силікагель 60-120 меш) з використанням 40-45% EtOAc в петролейному ефірі в якості елюента з одержанням цільового продукту (2S,3R)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (9 г, 36,2 ммоль, 89%) у вигляді коричневатої твердої речовини з е.і. 82%. Перекристалізація з i-PrOH призводила до одержання

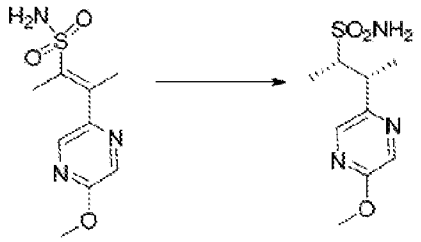
речовини з e.i. >97%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) ∟∟1,19 (d, J=7,05 Гц, 3H) 1,29 (d, J=7,05 Гц, 3H) 3,46 (qd, J=7,08, 3,84 Гц, 1H) 3,63 (qd, J=7,08, 3,84 Гц, 1H) 6,82 (s, 2H) 7,36 (d, J=8,50 Гц, 1H) 7,88 (dd, J=8,50, 2,70 Гц, 1H) 8,56 (d, J=2,28 Гц, 1H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 249,0 $(M+H)^+$.

[01575] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 47

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
802.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіридин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 802.1), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1).	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 531,2.

[01576] Приклад 803.0. Одержання (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонаміду.

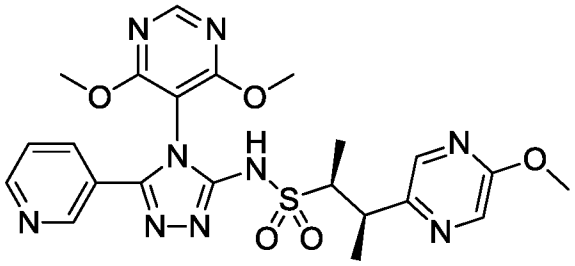
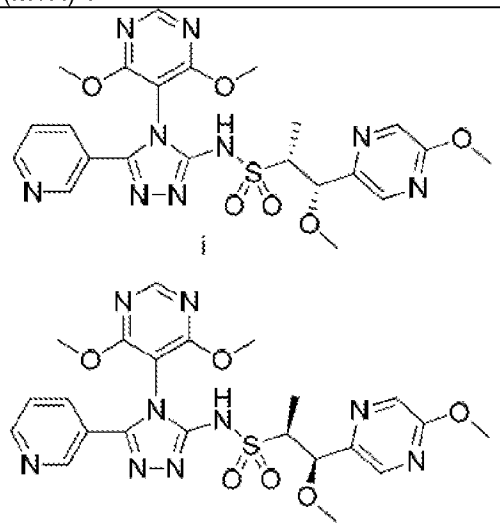


803.1

[01577] (2S,3R)-3-(5-метоксипіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 803.1. В розчин (E)-3-(5-метоксипіразин-2-іл)бут-2-ен-2-сульфонаміду (одержували аналогічно 10.05 з використанням 2-бром-5-метоксипіразину в якості вихідної речовини, 4,5 г, 18,50 ммоль) в MeOH (60 мл) додавали трифторметансульфонат цинку (2,69 г, 7,40 ммоль, 0,4 екв., Sigma Aldrich), тетрафторборат біс(1,5-циклооктадієн)родію (I) (0,446 г, 1,110 ммоль, 0,06 екв., Combi Block) і (S)-1-[(R)-2-(ди-1-нафтилфосфіно)фероценіл]етил-ди-трет-бутилфосфін (1,189 г, 1,85 ммоль, 0,1 екв., Solvias). Реакційну суміш тричі дегазували аргоном і заповнювали воднем і перемішували в атмосфері водню (50 psi (345 кПа)) при 60 °C протягом 80 годин. Потім концентрували реакційну суміш і очищували одержану таким чином речовину шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (60-120 меш) з використанням 35-40% сумішей EtOAc в гексані в якості елюента з одержанням титульної сполуки (3,2 г, 13,05 ммоль, 70,5%, e.i. 93%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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 (IEP, + іони) m/z: 246,2 $(M+H)^+$.

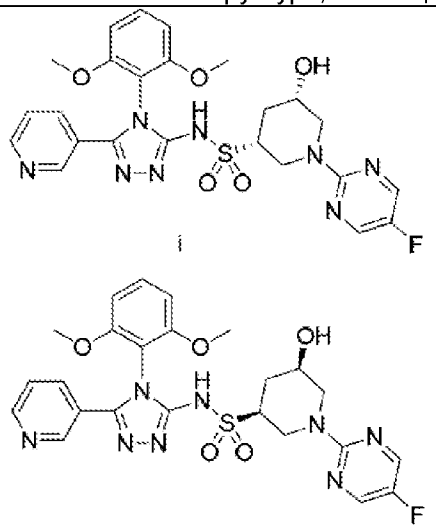
[01578] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі A, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 48

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
803.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипіразин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 803.1), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1).	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.
804.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід і (1S,2R)-1-метокси-1-(5-метоксипіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 14.2), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1). AcOH застосовували замість метансульфокислоти і також в якості розчинника.	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,24 (d, J=3,0 Гц, 3 H) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

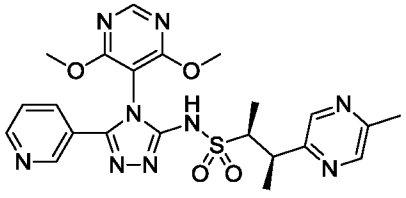
[01579] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі В, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

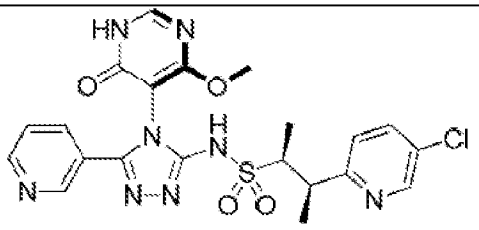
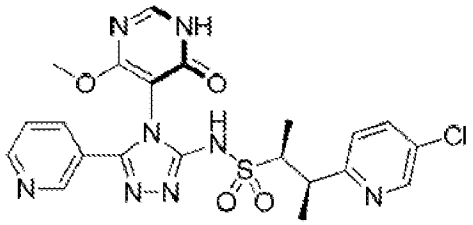
Таблиця 49

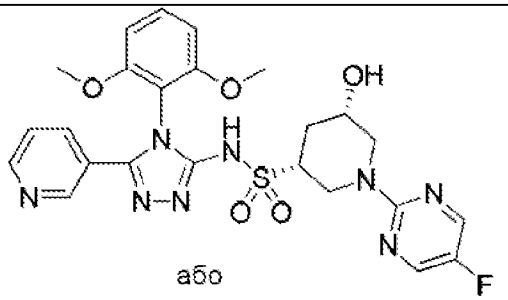
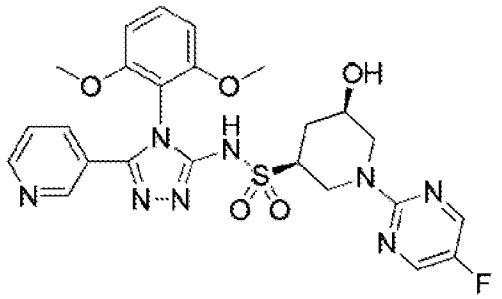
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
805.0	(3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонамід і (3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-гідроксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 462.3), цис-ізомер одержували шляхом перекристалізації суміші з ДХМ/EtOAc), і 3-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл) піридин (приклад 2.1).	 і (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід і (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 557,0 $(M+H)^+$.

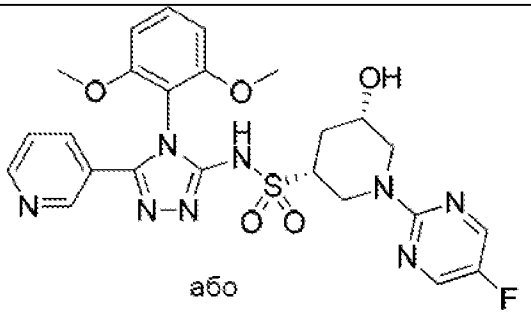
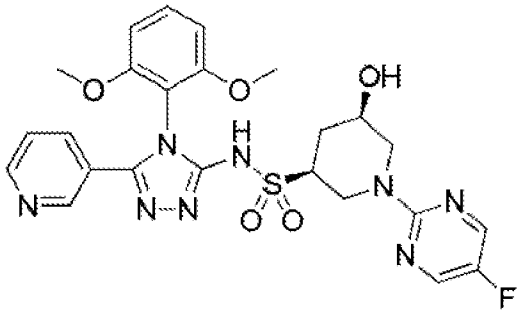
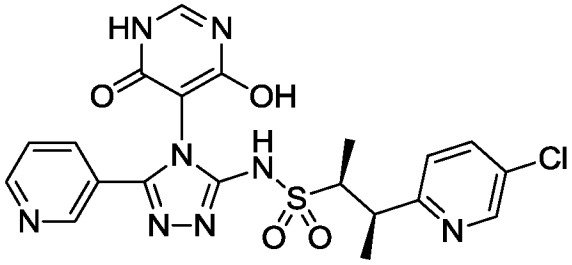
[01580] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

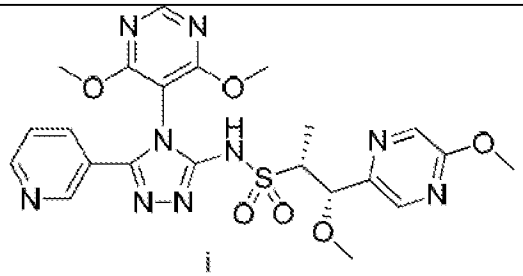
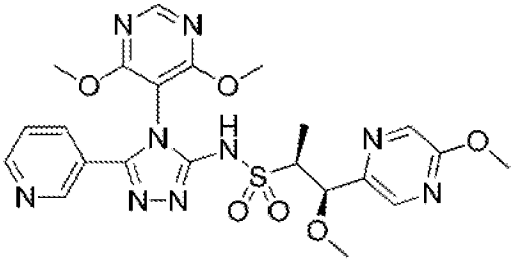
Таблиця 50

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
806.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 799.1), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1).	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.

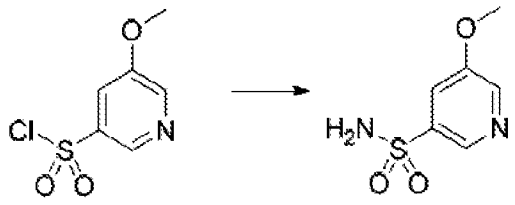
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
807.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 802.1), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1). Титульну сполуку виділяли в якості неосновного продукту способу згідно з прикладом 802.0	 і  (2S,3R,M)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигідро-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід і (2S,3R,P)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигідро-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
808.0	Хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 805.0 шляхом НФХ на Chiralpak AS-H, 30% MeOH/CO_2, призводило до одержання першого (більш раннього піка у порівнянні з протилежним енантіомером) піка на колонці AS.	 або  (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 557,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
809.0	Хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 805.0 в умовах, що описані в прикладі 808.0, призводило до одержання другого (більш пізнього піка у порівнянні з протилежним енантіомером) піка на колонці AS.	 або  (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 557,1 $(M+H)^+$.
810.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 802.1), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1). Титульну сполуку виділяли в якості неосновного продукту згідно з прикладом 802.0.	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідро-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 503,0 $(M+H)^+$.

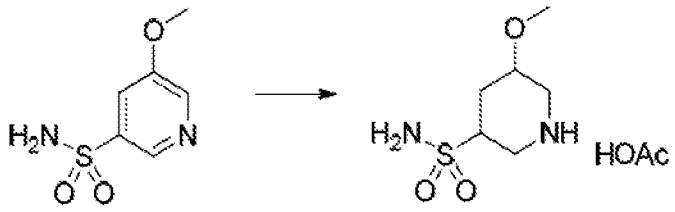
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
811.0	Хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 804.0 шляхом НФХ. Титульна сполука являє собою перший пік (більш ранній пік у порівнянні з протилежним енантіомером) на колонці Chiralpak AS-H, 15% MeOH.	 і  (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід і (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 544,2 $(M+H)^+$.

[01581] Приклад 812.0. Одержання (3S,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонаміду або (3R,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонаміду.



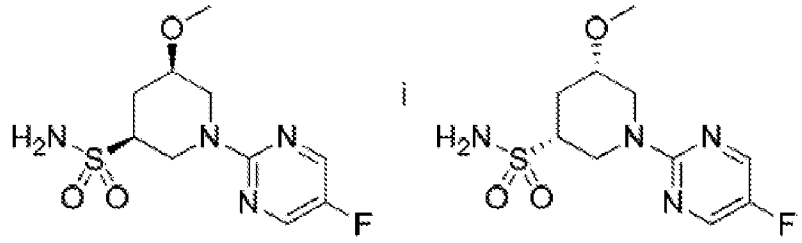
812.1 812.2

[01582] 5-метоксипіридин-3-сульфонамід, приклад 812.2. Реакційну суміш 5-метоксипіридин-3-сульфонілхлориду (комерційно доступний в Enamine, KIEV, Ukraine) (1,0 г, 4,82 ммоль) і аміаку (0,5М розчин в 1,4-діоксані, 96 мл, 48,2 ммоль) перемішували при температурі від 0 до 23 °С протягом 30 хвилин. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Фільтрували реакційну суміш і промивали осад на фільтрі діоксаном. Концентрували об'єднаний розчин у вакуумі з одержанням титульної сполуки (0,91 г, вихід 100%) у вигляді світло-жовтої піни, яку використовували в такому вигляді на наступній стадії без очищення. РХМС-IEP (позит.) m/z: 189,2 $(M+H)^+$.



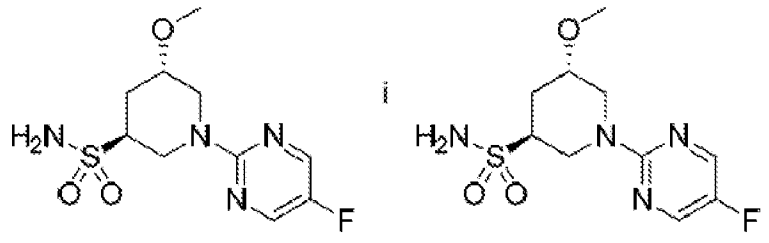
812.2 812.3

[01583] Ацетат 5-метоксипіперидин-3-сульфонаміду, приклад 812.3. Розчин 5-метоксипіридин-3-сульфонаміду (0,9 г, 4,78 ммоль) в AcOH (31,9 мл) продували газоподібним аргоном протягом 2 хвилин, після чого додавали оксид платини (IV) (1,09 г, 4,78 ммоль) в струмі аргону. Потім перемішували реакційну суміш при 23 °C під тиском 45 psi (310 КПа) газоподібного водню протягом 38 годин. Фільтрували суміш і концентрували фільтрат у вакуумі з одержанням титульної сполуки (1,22 г, вихід 100%) у вигляді світло-жовтої піни, яку використовували в такому вигляді на наступній стадії. РХМС-IEP (позит.) m/z: 195,2 $(M+H)^+$.



812.4

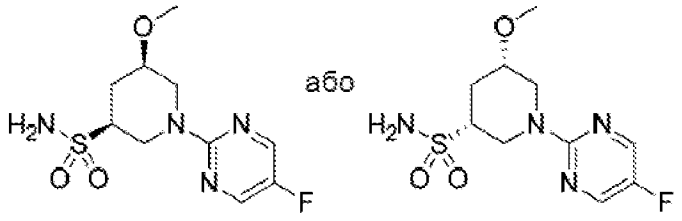
[01584] (3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід і (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 812.4. В 40 мл пробірку (що містить мембрану для стравлювання тиску) додавали 5-ацетат метоксипіперидин-3-сульфонаміду (812.3, 2,45 г, 9,62 ммоль), N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (16,75 мл, 96 ммоль) і 2-хлор-5-фторпіримідин (6,37 г, 48,1 ммоль) в ДМСО (48 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 23 годин. Аналіз РХМС вказував на утворення цільового продукту. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували ДХМ. Органічний екстракт промивали насиченим водним NaCl, сольовим розчином і потім сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням помаранчевої маслянистої речовини. Одержану таким чином речовину поміщали в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем RediSep-Sep (40 г), елюючи з градієнтом від 0% до 100% сумішами 1/3 EtOH/EtOAc в гептані, з одержанням титульної сполуки 812.4 (0,51 г, вихід 18%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.



812.5

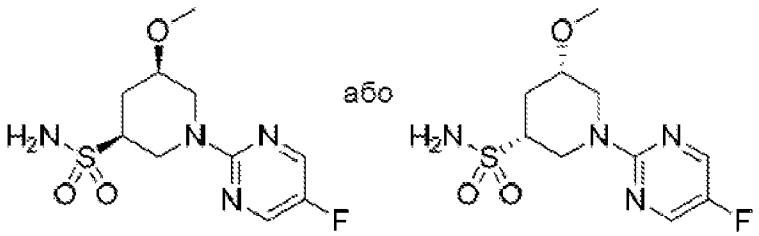
[01585] (3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід і (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 812.5. Додаткове елюювання

в умовах, що описані в прикладі 812.4, призводило до одержання 812.5 (0,24 г, 0,832 ммоль, вихід 8,65%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.



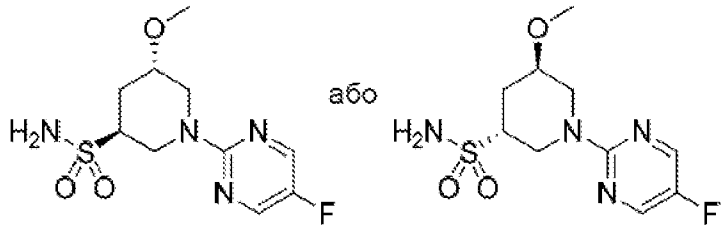
812.6

[01586] (3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 812.6. Сполуку згідно з прикладом 812.6 одержували за допомогою хірального розділення 812.4 шляхом НФХ в наступних умовах: Chiralpak AD-H, 30% MeOH/CO_2 з 0,2% ДЕА. Сполука згідно з прикладом 812.6 являє собою більш ранній пік, елююємий з колонки Chiralpak AD-H. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.



812.7

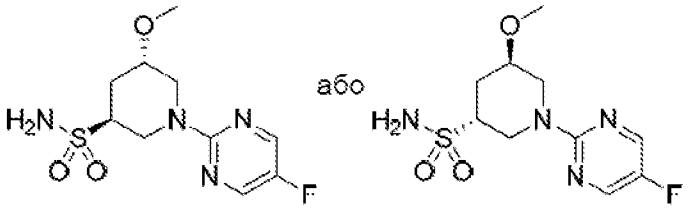
[01587] (3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 812.7. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 812.6, призводило до одержання сполуки згідно з прикладом 812.7. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.



812.8

[01588] (3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 812.8. Сполуку згідно з прикладом 812.8 одержували за допомогою хірального розділення 812.4 шляхом НФХ в наступних умовах: Chiralpak AD-H, 25% MeOH/CO_2 з 0,2% ДЕА. 812.8 являє собою більш ранній пік, елююємий з колонки Chiralpak AD-H. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.

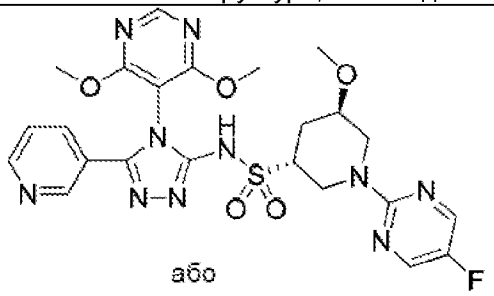
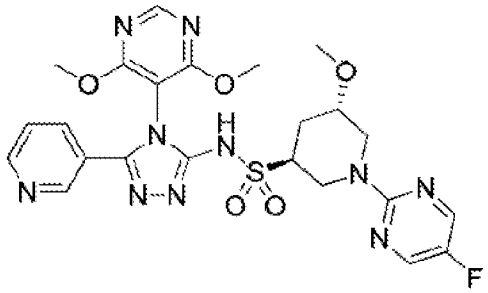


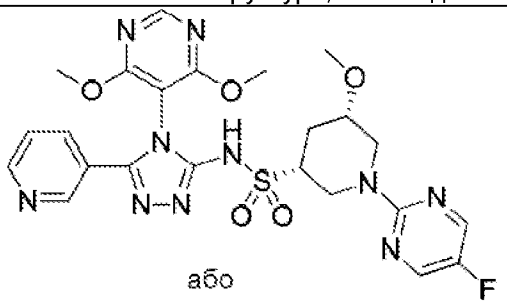
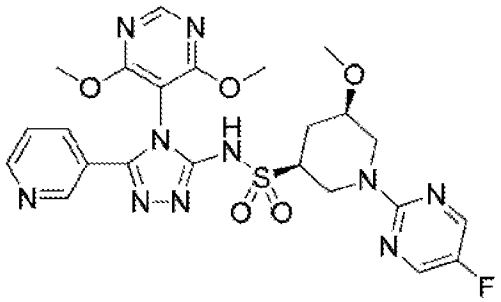
812.9

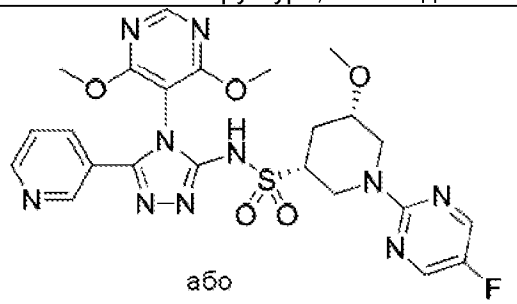
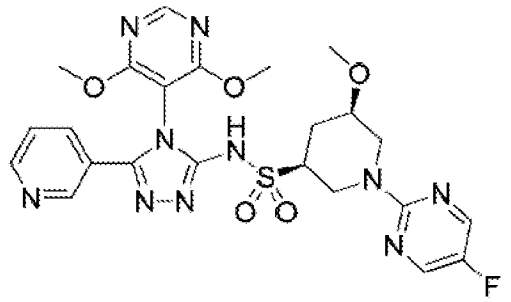
[01589] (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 812.9. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 812.7, призводило до одержання сполуки згідно з прикладом 812.9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.

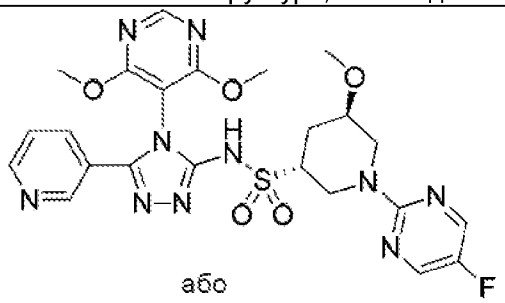
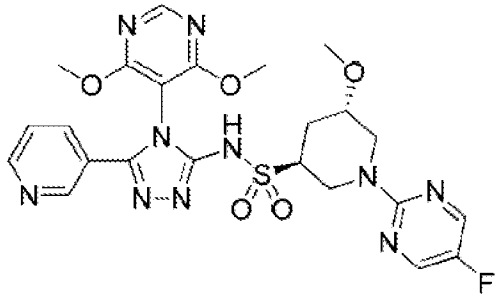
[01590] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

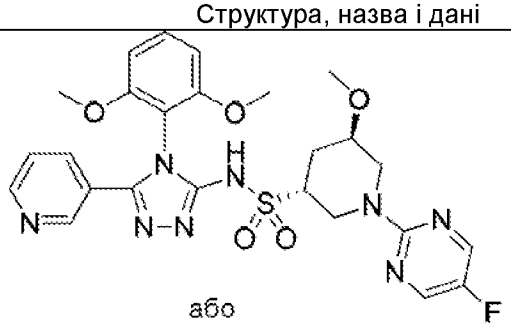
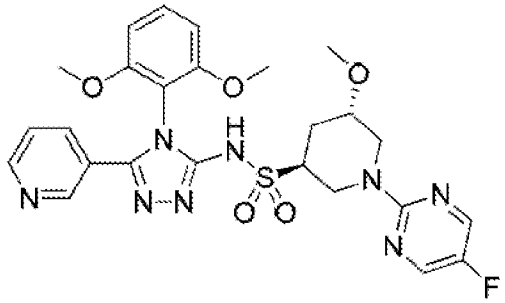
Таблиця 51

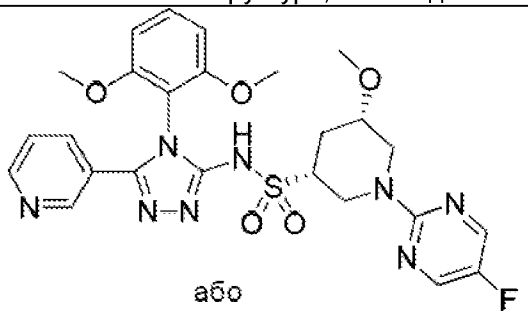
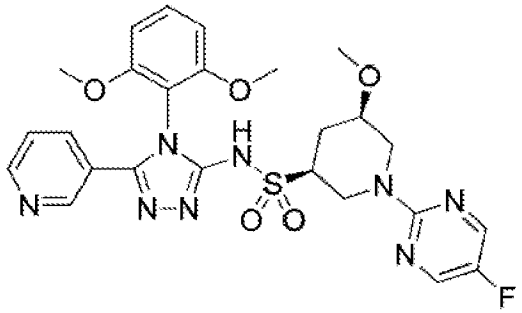
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
812.0	(3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 812.8), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1).	 або  (3S,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід або (3R,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 573,2 $(M+H)^+$.

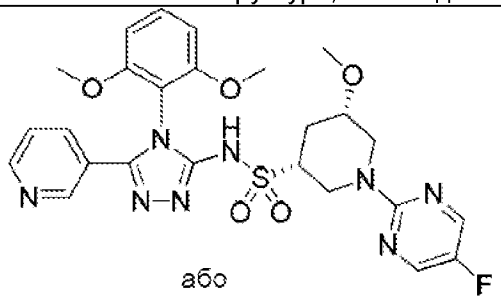
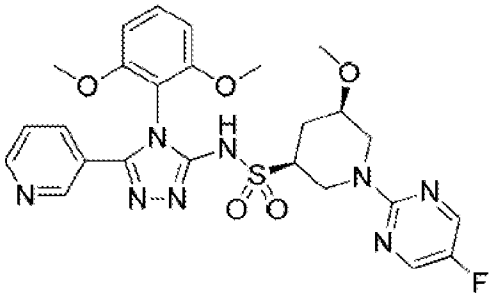
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
813.0	(3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 812.6), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1).	 або  (3S,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід або (3R,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 573,2 $(M+H)^+$.

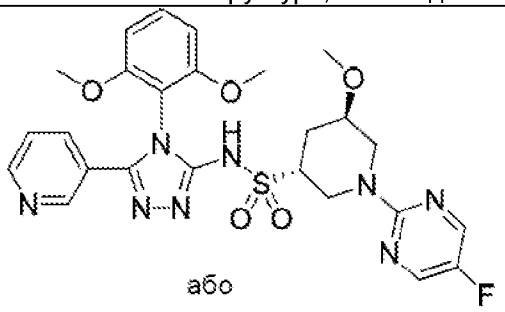
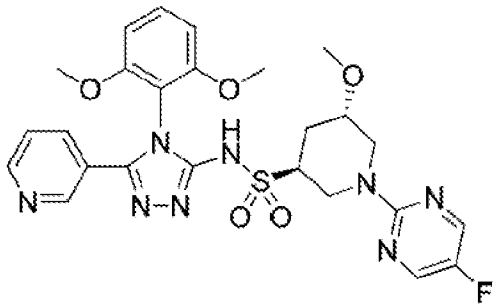
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
814.0	(3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 812.7), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1).	 або  (3S,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід або (3R,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,56 (q, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 573,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
815.0	(3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 812.9), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1).	 або  (3S,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід або (3R,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 573,2 $(M+H)^+$.

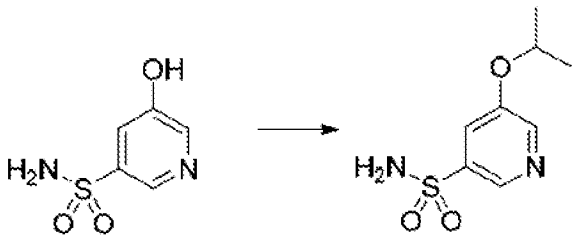
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
816.0	(3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 812.8), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід або (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 571,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
817.0	(3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 812.4), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 571,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
818.0	(3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 812.7), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-ІЕР (позит.) m/z: 571,1 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
819.0	(3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-метоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 812.9), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід або (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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.s, 1H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 571,2 $(M+H)^+$.

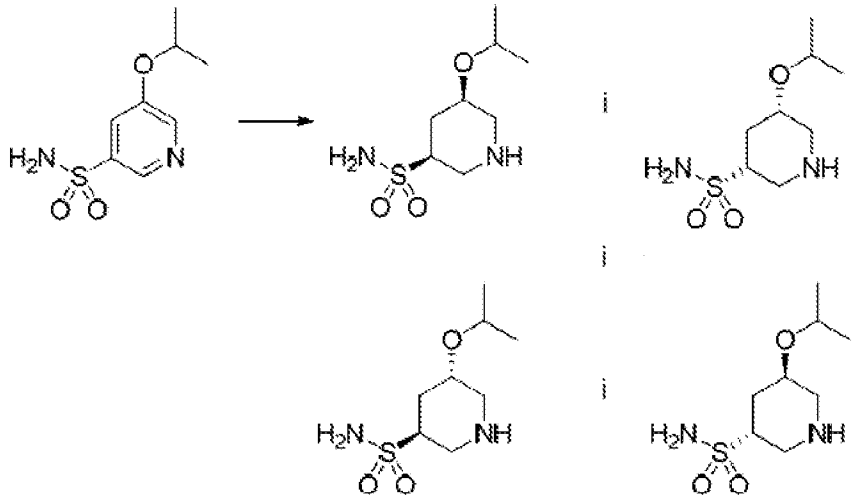
[01591] Приклад 820.0. Одержання (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонаміду або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонаміду.



462.1 820.1

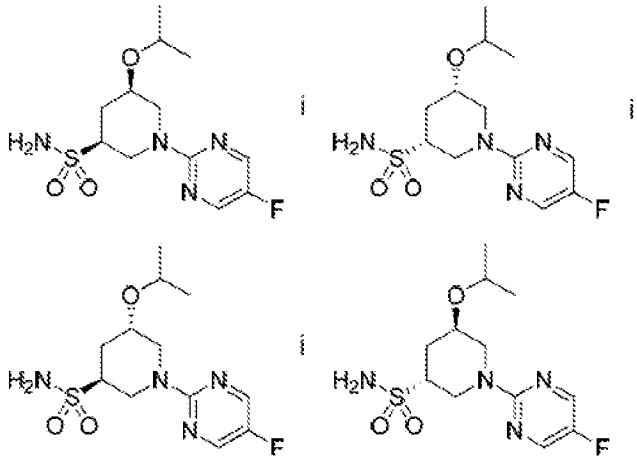
[01592] 5-ізопропоксипіридин-3-сульфонамід, приклад 820.1. В суспензію 5-гідроксипіридин-3-сульфонаміду (1,1 г, 6,32 ммоль) в ТГФ (16 мл) і ізопропанолі (16 мл) додавали трифенілфосфін (1,99 г, 7,58 ммоль). Суміш продували аргоном протягом 3 хвилин, після чого по краплях додавали діізопропілазодикарбоксилат (1,49 мл, 7,58 ммоль) при 0 °C в струмі N_2. Потім перемішували реакційну суміш при температурі від 0 °C до КТ протягом 15 годин.

Концентрували реакційну суміш у вакуумі. Одержану таким чином речовину поміщали в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем RediSep-Sep (40 г), елюючи з градієнтом від 0% до 100% сумішами EtOAc в гептані, з одержанням фракцій, збагачених продуктом, які об'єднували і екстрагували 1н. HCl. Цільовий продукт збагачували в кислому водному розчині, який потім модифіковували насиченим водним $NaHCO_3$ до pH>8. Потім екстрагували основний водний розчин ДХМ. Органічний екстракт промивали сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4. Фільтрували розчин і концентрували у вакуумі з одержанням 820.1, 5-ізопропоксипіридин-3-сульфонаміду (0,95 г, вихід 70%), у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 217,2 $(M+H)^+$.



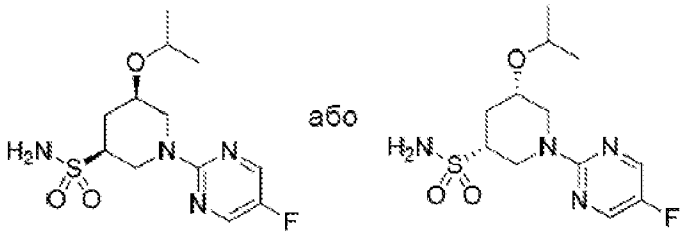
820.1 820.2

[01593] (3S,5R)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід і (3R,5R)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід і (3S,5S)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід і (3R,5S)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 820.2. Розчин 820.1, 5-ізопропоксипіридин-3-сульфонаміду (1,8 г, 8,32 ммоль) в AcOH (41,6 мл) продували газоподібним аргоном протягом 2 хвилин, після чого додавали оксид платини (IV) (1,89 г, 8,32 ммоль) в струмі аргону. Реакційну суміш перемішували при 23 °C під тиском 45 psi (310 кПа) газоподібного водню протягом двох днів. Потім в реакційну суміш додавали фільтруючий агент марки Celite® (5 г). Суміш перемішували при 23 °C протягом 10 хвилин. Фільтрували суміш і концентрували розчин у вакуумі з одержанням суміші продуктів у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-IEP (позит.), m/z: 223,3 $(M+H)^+$.



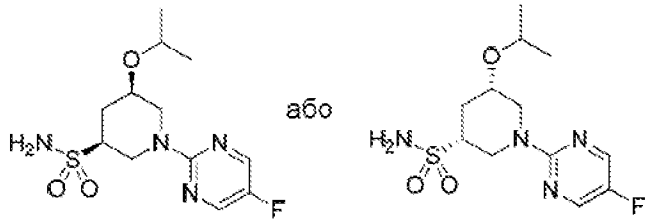
820.3

[01594] (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід і (3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід і (3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід і (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 820.3. В 40 мл пробірку (з мембраною для стравлювання тиску) додавали (3S,5R)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід і (3R,5R)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід і (3S,5S)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід і (3R,5S)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід (2,0 г, 4,96 ммоль) і 2-хлор-5-фторпіримідин (3,29 г, 24,79 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 21 годин. Аналіз РХМС вказував на завершення взаємодії. Потім концентрували реакційну суміш у вакуумі. Одержану таким чином речовину поміщали в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем RediSep-Sep (40 г), елюючи з градієнтом від 0% до 100% сумішами EtOAc в гептані, з одержанням 820.3, що являє собою суміш діастереомерів (0,5 г, 1,6 ммоль, вихід 32%), у вигляді білуватої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.), m/z: 319,2 $(M+H)^+$.



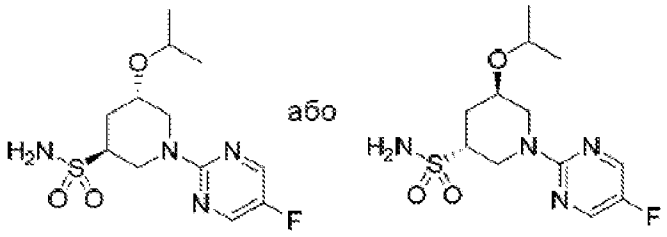
820.4

[01595] (3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 820.4. 820.3 розділяли шляхом НФХ на колонці Chiralpak AS-H з використанням 15% MeOH/CO_2. 820.4 і 820.5 являють собою пару енантіомерів, 820.4 являє собою другий пік серед 4 ізомерів (більш ранній пік у порівнянні з протилежним енантіомером), вихідних з колонки AS-H. ^{1}H 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) 3,60 - 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). РХМС-IEP (позит.) M/Z: 319,2 $(M+H)^+$.



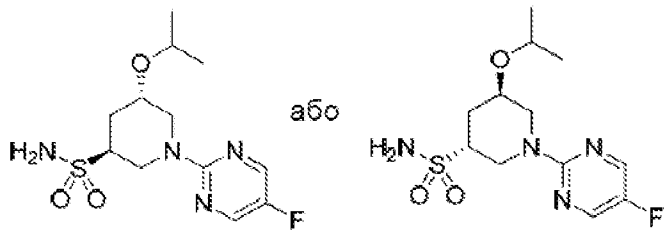
820.5

[01596] (3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 820.5. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 820.4, призводило до одержання 820.5 в якості третього піка. ^{1}H 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) 3,60 - 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). РХМС-ІЕР (позит.) M/Z: 319,2 $(M+H)^+$.



820.6

[01597] (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід або (3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 820.6. 820.6 і 820.7 являють собою пару енантіомерів, (3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід. 820.6 являє собою перший пік серед 4 ізомерів (більш ранній пік у порівнянні з протилежним енантіомером), вихідних з колонки AS-H в умовах, що описані в прикладі 820.4. ^{1}H 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). РХМС-ІЕР (позит.) M/Z: 319,2 $(M+H)^+$.



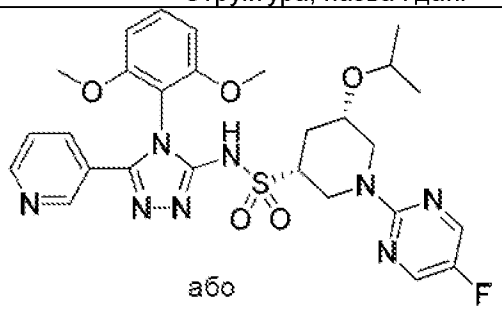
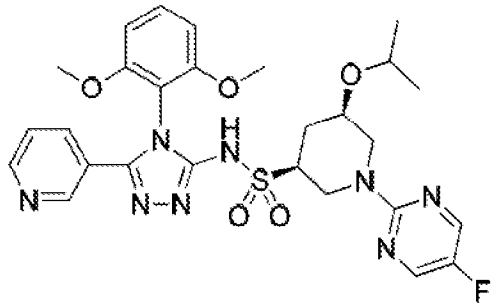
820.7

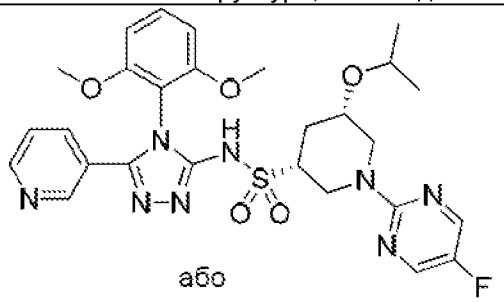
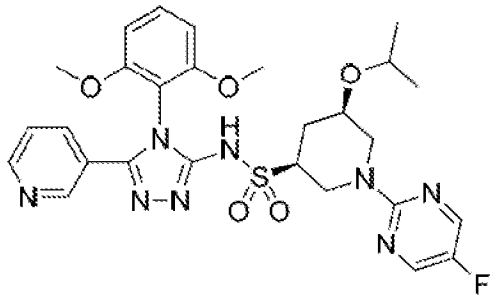
[01598] (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід або (3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід, приклад 820.7. Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 820.4, призводило до одержання 820.7 в якості четвертого піка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, 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

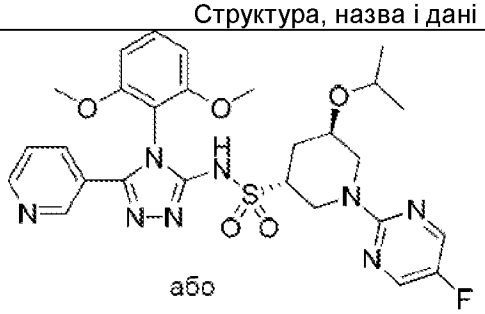
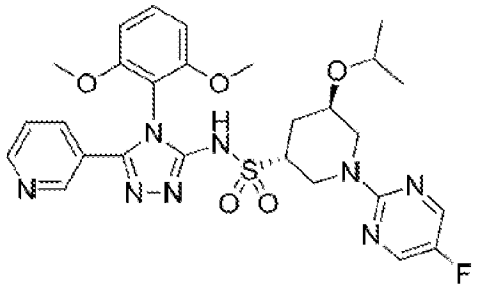
= 14,10, 1,66 Гц, 1H) 3,13 (dd, J=13,06, 10,99 Гц, 1H) 3,33 - 3,45 (m, 1H) 3,74 (dt, J=12,13, 6,06 Гц, 1H) 3,86 - 3,93 (m, 1H) 4,77 - 4,83 (m, 1H) 5,11 (ddt, J=13,05, 3,69, 1,79, 1,79 Гц, 1H) 8,27 (d, J=0,62 Гц, 2H). РХМС-IEP (позит.) M/Z: 319,2 $(M+H)^+$.

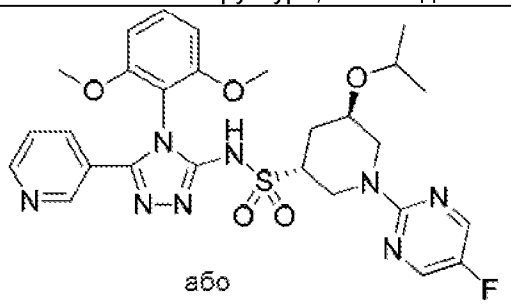
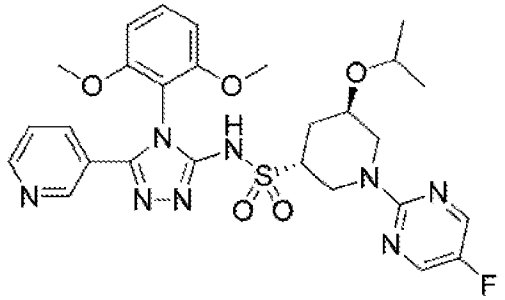
[01599] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

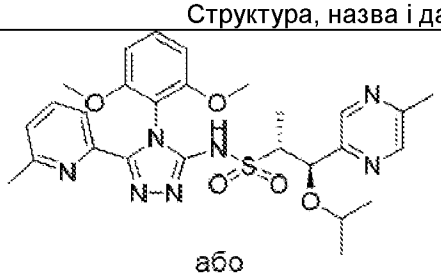
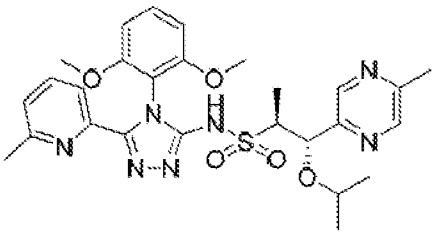
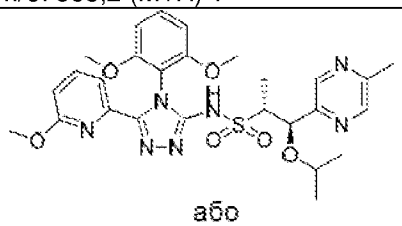
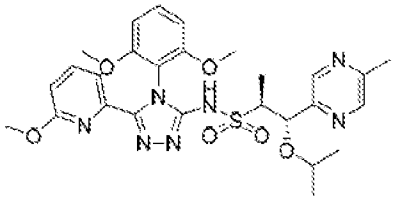
Таблиця 52

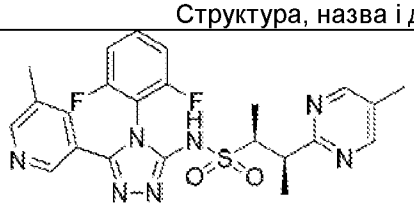
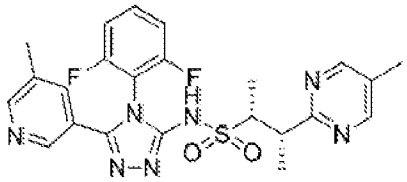
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
820.0	(3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 820.4), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 599,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
821.0	(3S,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 820.5), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід або (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 599,2 $(M+H)^+$.

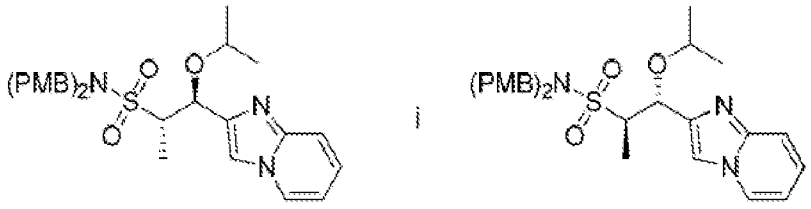
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
822.0	(3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід або (3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 820.6), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід або (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 599,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
823.0	(3S,5S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід або (3R,5R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-ізопропоксипіперидин-3-сульфонамід (приклад 820.7), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід або (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H 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=13,24, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 599,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
824.0	(1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 746.4), 6-метил-піколіногідразид (приклад 3.4), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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). Мас-спектр (позит.) m/e: 568,2 $(M+H)^+$.
825.0	(1R,2R)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 746.4), гідразид 6-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (комерційно доступний в Milestone Pharmatech), 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіразин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). Мас-спектр (позит.) m/e: 584,2 $(M+H)^+$.

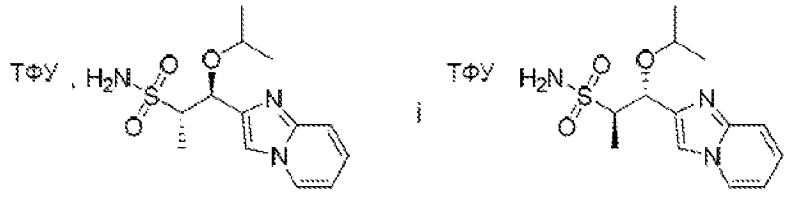
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
826.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-3-(5-метилпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 10), гідразид 5-метилнікотинової кислоти (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 2,6-дифторфеніл-ізотіоціанат (комерційно доступний в Oakwood Chemical).	 або  (2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід або (2R,3S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). Мас-спектр (позит.) m/e: 500,0 $(M+H)^+$.

[01600] Приклад 827.0. Одержання (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонаміду або (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонаміду.



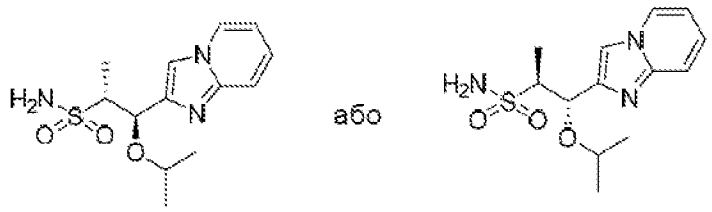
827.1

[01601] (1S,2S)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід і (1R,2R)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропокси-N,N-біс(4-метоксибензил)пропан-2-сульфонамід (приклад 827.1). В колбу, що містить сполуку згідно з прикладом 735.2 (3,24 г, 6,54 ммоль) і ізопропіліодид (9,2 мл, 92 ммоль) в безводному толуолі (26 мл), обережно частинами додавали оксид срібла (I) (3,12 г, 13,5 ммоль). Після завершення додавання оксиду срібла реакційну суміш закривали від світла і нагрівали до 75 °C. Через 70 годин охолоджували суміш до КТ і потім фільтрували. Концентрували фільтрат при зниженому тиску. Залишок поміщали в колонку із силікагелем (елюювали 15-75% сумішами EtOAc в гептанах). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки згідно з прикладом 827.1 (1,68 г, 3,1 ммоль, вихід 4,8%) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, яку використовували без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/e: 538,2 $(M+H)^+$.



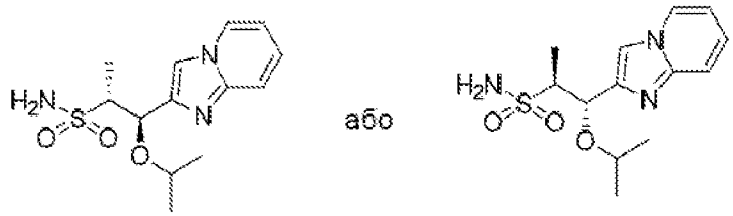
827.2

[01602] 2,2,2-трифторацетат (1S,2S)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонаміду і 2,2,2-трифторацетат (1R,2R)-1-(імідазо[1,2-a] піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонаміду, приклад 827.2. В колбу, що містить сполуку згідно з прикладом 827.1 (1,68 г, 3,1 ммоль) і ДХМ (8 мл), додавали анізол (1,4 мл, 12,8 ммоль). Гомогенний розчин охолоджували на бані лід-вода. Через 15 хвилин в реакційний розчин по краплях додавали ТФО (8 мл, 104 ммоль). Після завершення додавання ТФО реакційну суміш залишали нагріватися до 23 °C. Через 20 годин концентрували коричневатий реакційний розчин при зниженому тиску. Залишок розводили розчином 3:1 EtOAc:EtOH і потім поміщали в колонку із силікагелем (елюювали 25-100% сумішами 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах). Концентрували фракції, що містять продукт, при зниженому тиску з одержанням сполуки згідно з прикладом 827.2 (1,08 г, 2,6 ммоль, вихід 84%) у вигляді білуватої твердої речовини, яку використовували для хірального очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/e: 298,1 $(M+H)^+$.



827.3

[01603] (1R,2R)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід, приклад 827.3. Сполуку згідно з прикладом 827.2 (1,08 г, 2,6 ммоль) очищували шляхом препаративної НФХ за допомогою наступного способу: колонка: AD-H; рухома фаза: 75:25 (A:B) A: рідкий CO_2, B: iPrOH з 0,2% ДЕА, з одержанням елюємого першим, пік сполуки згідно з прикладом 827.3 (336,5 мг, 1,132 ммоль, вихід 43,5%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/e: 298,0 $(M+H)^+$.



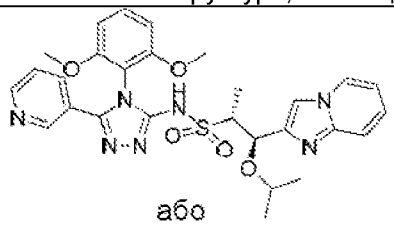
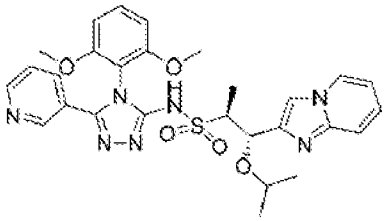
827.3 і 827.4

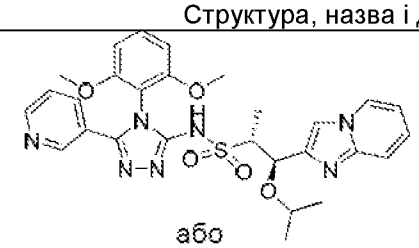
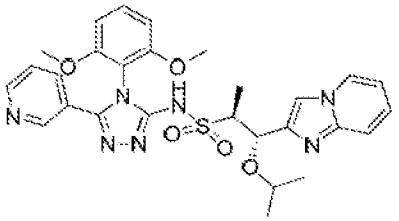
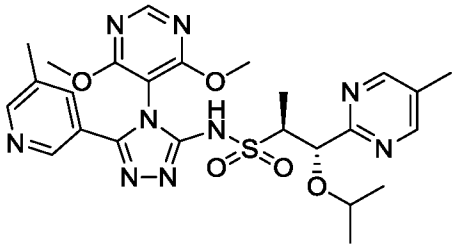
[01604] (1R,2R)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід, приклад 827.4.

Додаткове елюювання в умовах, що описані в прикладі 827.3, призводило до одержання елюємого другим, пік сполуки згідно з прикладом 827.4 (336,9 мг, 1,133 ммоль, вихід 43,6%) з довільно позначеною стереохімією. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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). Мас-спектр (позит.) m/e: 298,0 $(M+H)^+$.

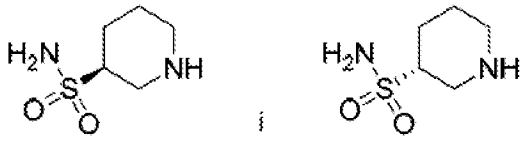
[01605] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 53

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
827.0	(1R,2R)-1-(імідазо[1,2-a] піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід (приклад 827.3), гідразид нікотинової кислоти, 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід. ^{1}H 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 578,2 $(M+H)^+$.

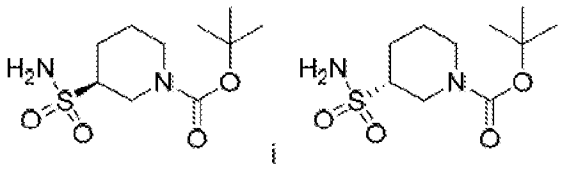
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
828.0	(1R,2R)-1-(імідазо[1,2-a] піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід (приклад 827.4), гідразид нікотинової кислоти, 2-ізотіоціанато-1,3-диметоксибензол (приклад 1.0).	 або  (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід або (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-ізопропоксипропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 578,2 $(M+H)^+$.
829.0	(1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід, приклад 738.5, гідразид 5-метилнікотинової кислоти (комерційно доступний в Bellen Chemistry Co., Ltd.), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (проміжну сполуку 1.1).	 (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). Мас-спектр (позит.) m/z: 570,2 $(M+H)^+$.

[01606] Приклад 830.0. Одержання (3R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонаміду або (3S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонаміду.



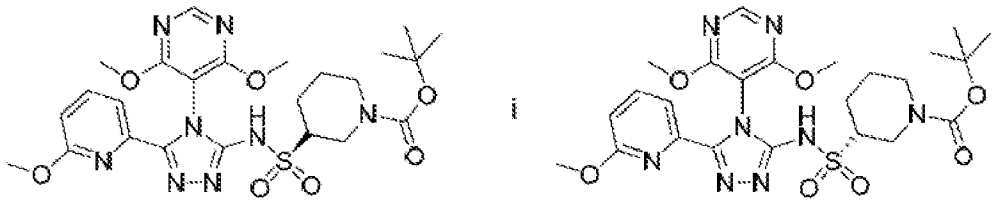
830.1

[01607] Гідрохлорид (S)-піперидин-3-сульфонаміду і гідрохлорид (R)-піперидин-3-сульфонаміду, приклад 830.1. Розчин 4-хлорпіридин-3-сульфонаміду (5,0 г, 25,9 ммоль) в AcOH (150 мл) поміщали в сулію для апарата Пара. Одержану суміш продували газоподібним азотом протягом 5 хвилин. В одержаний розчин додавали суспензію оксиду платини (IV) (5,9 г, 25,9 ммоль) в AcOH (30 мл). Потім перемішували реакційну суміш в атмосфері водню (50 psi (345 кПа)) протягом 72 годин. Фільтрували реакційну суміш через підкладку з фільтруючим агентом марки Celite®, промивали підкладку з фільтруючим агентом марки Celite® MeOH (2x50 мл). Концентрували об'єднані фільтрати при зниженому тиску з одержанням сполуки згідно з прикладом 830.1 (6,0 г) у вигляді маслянистої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-IEP (позит.) m/z: 165,0 $(M+H)^+$.



830.2

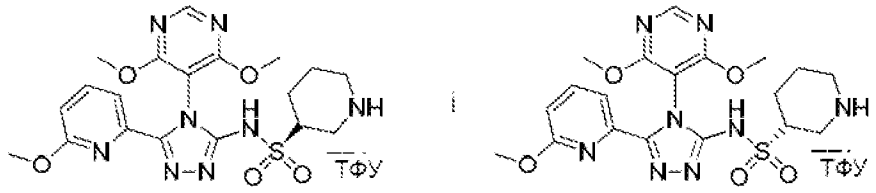
[01608] (S)-трет-бутил-3-сульфамоїлпіперидин-1-карбоксилат і (R)-трет-бутил-3-сульфамоїлпіперидин-1-карбоксилат, приклад 830.2. В суміш сполуки згідно з прикладом 830.1 (12,0 г, 59,8 ммоль) і ТЕА (41,6 мл, 298,9 ммоль) в ДХМ (215 мл) додавали розчин Boc-ангідриду (15,7 мл, 71,8 ммоль) в ДХМ (70 мл) при КТ. Потім перемішували реакційну суміш протягом 16 годин при КТ і промивали водою (2x200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію і випаровували при зниженому тиску з одержанням неочищеної речовини, яку очищували шляхом колонкової хроматографії (оксид кремнію: 100-200 меш; елюювання: 0-30% EtOAc в ДХМ) з одержанням сполуки згідно з прикладом 830.2 (4,6 г, 34% (за дві стадії)) у вигляді білої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 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). РХМС-IEP (позит./негат.) m/z: 263 $(M-H)^-$.



830.3

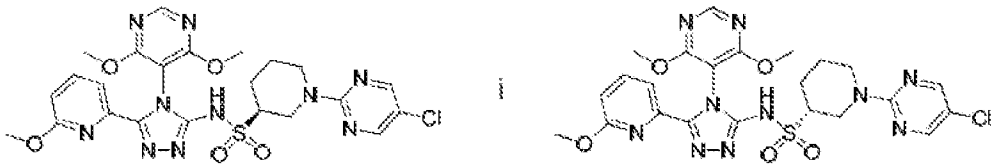
[01609] (S)-трет-бутил-3-(N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)сульфамоїл)піперидин-1-карбоксилат і (R)-трет-бутил-3-(N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл) сульфамоїл)піперидин-1-карбоксилат, приклад 830.3. Титульну сполуку синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі: метоксипіколіногідразид (приклад 3.18), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1) і гідрохлорид (S)-піперидин-3-сульфонаміду і гідрохлорид (R)-

піперидин-3-сульфонаміду (приклад 830.2).



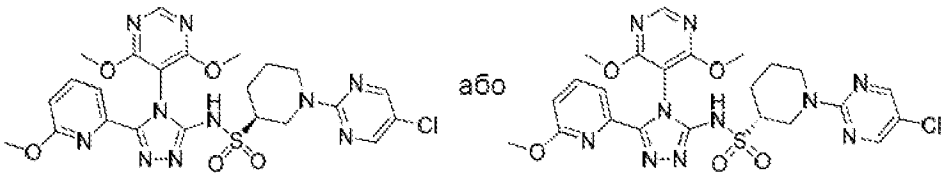
830.4

[01610] 2,2,2-трифторацетат (S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-3-сульфонаміду і 2,2,2-трифторацетат (R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-3-сульфонаміду, приклад 830.4. В 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку згідно з прикладом 830.3 (643 мг, 1,115 ммоль) і розчиняли в ДХМ (10 мл). В одержаний розчин додавали ТФО (1,27 г, 11,15 ммоль, 0,828 мл). Через 19 годин аналіз РХМС вказував на повну витрату вихідної речовини з утворенням полярного піка. Концентрували реакційну суміш при зниженому тиску з одержанням 2,2,2-трифторацетату (S)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-3-сульфонаміду і 2,2,2-трифторацетату (R)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-3-сульфонаміду (657 мг, вихід 100%). РХМС-IEP (позит.) m/z: 477,5 $(M+H)^+$.



830.5

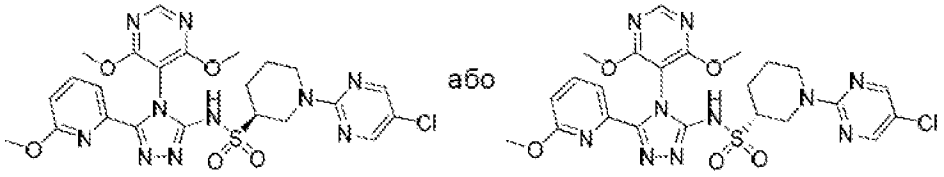
[01611] (3R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід і (3S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід, приклад 830.5. В 40 мл пробірку з мембраною для стравлювання тиску поміщали сполуку згідно з прикладом 830.4 (300 мг, 0,508 ммоль) і розчиняли в 2-метилтетрагідрофурані (5080 мкл). В одержаний розчин додавали основу Хюніга (884 мкл, 5,08 ммоль), потім 2,5-дихлорпіримідин (378 мг, 2,54 ммоль). Закривали пробірку і поміщали в реакційний блок, попередньо нагрітий до 80 °C. Через 21 годину аналіз РХМС вказував на повну витрату вихідної речовини. Вміст пробірки переносили в ділильну лійку і розводили суміш ДХМ і насиченим розчином бікарбонату натрію. Розділяли шари і промивали органічний шар водою (x1) і сольовим розчином (x1). Об'єднані водні шари екстрагували ДХМ, аналізовували наявність продукту і потім відкидували. Органічний шар сушили $MgSO_4$, концентрували при зниженому тиску і очищували шляхом флеш-хроматографії: 50 г Biotage SNAP Ultra - CV = 85 мл, елюювали сумішами EtOAc:EtOH 3:1 (об./об.) в гептані, % (2CV), 0-40% (15CV), 40% (2CV), з одержанням 1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-N-(4-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-3-сульфонаміду (149 мг, 0,253 ммоль, вихід 50%) у вигляді білої твердої речовини.



830.0

[01612] (3R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід або (3S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід, приклад 830.0. Проводили очищення рацемату сполуки згідно з прикладом 830.5 шляхом хіральної надкритичної флюїдної хроматографії. Використовували наступні умови препаративної НФХ: колонка: Chiralpak AS-H (20x150 мм), рухома фаза: 40:60 (A:B), A: рідкий CO_2, B: iPrOH, витрата: 60 мл/хв, 220 нм, тиск на вході 149 бар (14,9 МПа), одержували два піка з e.i. >99,5%: Елююємий першим, пік позначали як сполуку згідно з прикладом 830.0, (3R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід або (3S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H 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=7,27 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). РХМС-IEP (позит.) M/Z: 589,1 $(M+H)^+$. Зазначення піків привласнювали на підставі аналітичної НФХ: Chiralpak AS-H, 40% ізопропанолу, 1,30 хвилини.

[01613] Приклад 831.0. Одержання (3R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонаміду або (3S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонаміду.

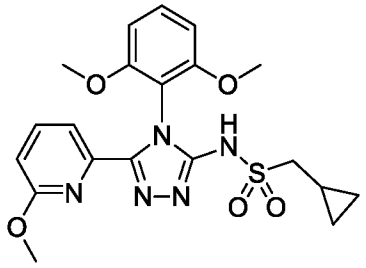


831.0

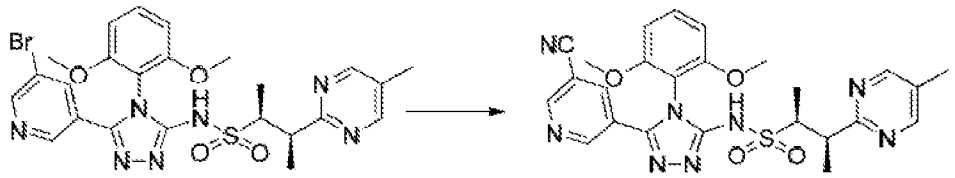
[01614] (3R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід або (3S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід, приклад 831.0. пік, елююємий другим в умовах, що описані в прикладі 830.0, позначали як сполуку згідно з прикладом 831.0, (3R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід або (3S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-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=7,40 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). РХМС-IEP (позит.) M/Z: 589,1 $(M+H)^+$. Позначення піків привласнювалина підставі аналітичної НФХ: Chiralpak AS-H, 40% ізопропанолу: 2,61 хвилини.

[01615] Сполуку, наведену в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі B, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 54

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
832.0	Циклопропіл-метансульфонамід (комерційно доступний в Enamine LLC, Monmouth Jct., NJ, USA), 2-(5-бром-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-метоксипіридин (приклад 2.2).	 1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл) метансульфонамід. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 446,2 $(M+H)^+$.

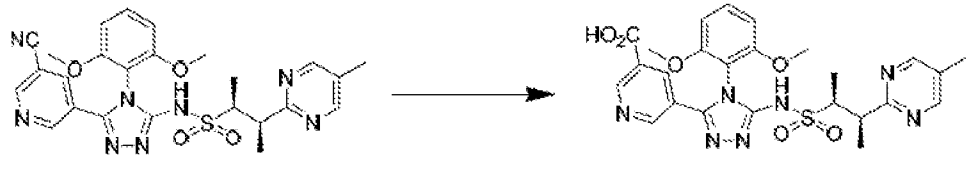
[01616] Приклад 833.0. Одержання (2S,3R)-N-(5-(5-ціано-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонаміду.



733.0 833.0

[01617] (2S,3R)-N-(5-(5-ціано-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, приклад 833.0. (2S,3R)-N-(5-(5-бромпіридин-3-іл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 733.0) (0,51 г, 0,87 ммоль) суспендували в N,N-диметилацетаміді (4 мл) і потім в пробірку додавали метансульфонато(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)(2'-аміно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладій (II) (0,37 г, 0,43 ммоль, Strem Chemicals, Inc) і ціанід цинку (0,102 г, 0,87 ммоль, Pfaltz & Bauer Inc). Суміш нагрівали до 80 °C. Через 20 годин охолоджували реакційну суміш до КТ і потім поміщали в колонку із силікагелем (0-70% 3:1 EtOAc:EtOH в гептані). Об'єднували фракції, що містять продукт, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки згідно з прикладом 833.0 (0,316 г, 0,59 ммоль, вихід 68%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 535,2 $(M+H)^+$.

[01618] Приклад 834.0. 5-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-1-метил-2-(5-метил-2-піримідиніл)пропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піридинкарбонова кислота.

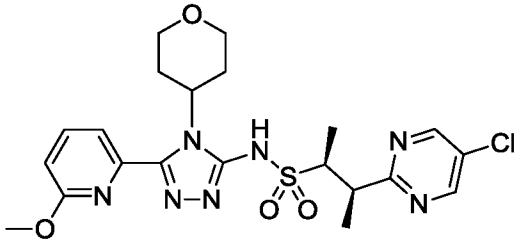
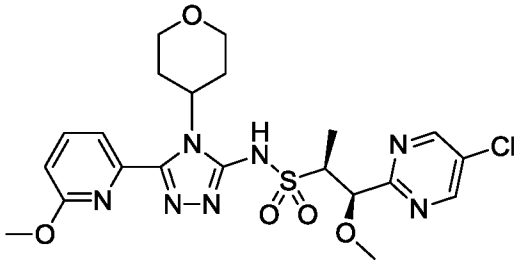


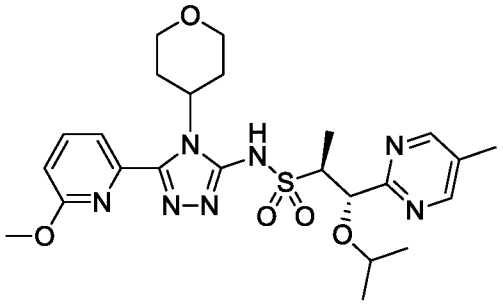
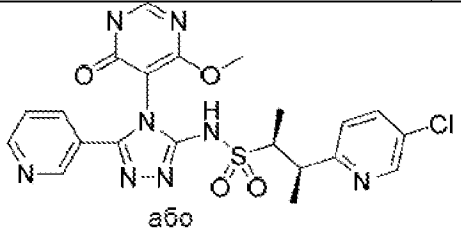
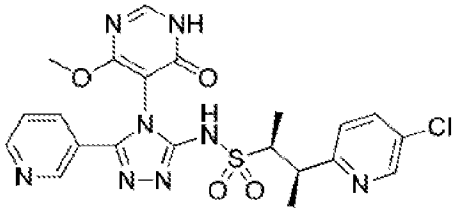
833.0 834.0

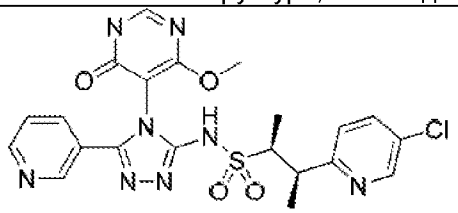
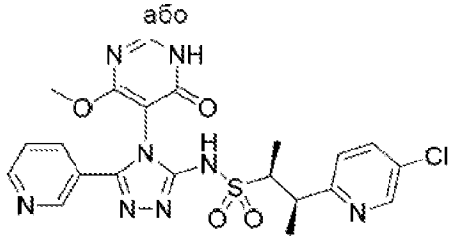
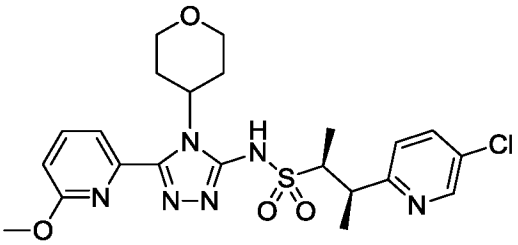
[01619] 5-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-1-метил-2-(5-метил-2-піримідиніл)пропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піридинкарбонова кислота, приклад 834.0. В пробірку додавали (2S,3R)-N-(5-(5-ціанопіридин-3-іл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 833.0 (0,190 г, 0,36 ммоль), і 1,0М водний розчин NaOH (1,07 мл, 0,11 ммоль, Sigma Aldrich) в EtOH (1,4 мл). Реакційну суміш гріли при 80 °C протягом 20 годин. Потім реакційну суміш залишали охолоджуватися до КТ і підкислювали 1М водним розчином лимонної кислоти до pH~5. Утворювався білий осад. Відфільтровували білий осад і потім сушили з одержанням 5-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((1S,2R)-1-метил-2-(5-метилпіримідин-2-іл)пропілсульфонамідо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)нікотинової кислоти, приклад 834.0 (0,17 г, 0,31 ммоль, вихід 86%) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 554,2 $(M+H)^+$.

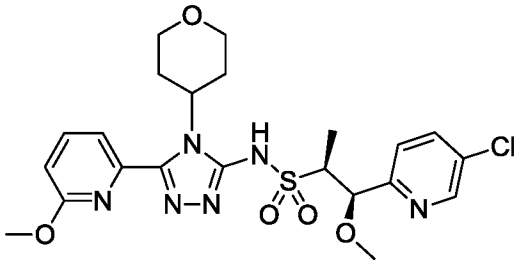
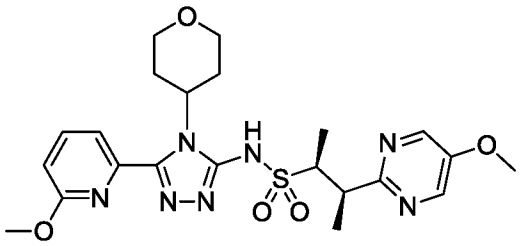
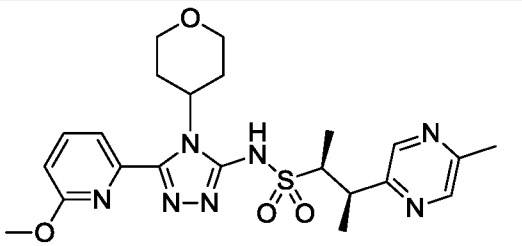
[01620] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

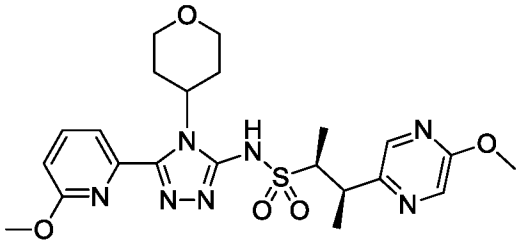
Таблиця 55

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
835.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіримідин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 696.1), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-ізотіоціанатооксан (комерційно доступний в Oakwood Products, Inc.).	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 508,1 $(M+H)^+$.
836.0	(1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід (приклад 711.1), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-ізотіоціанатооксан (комерційно доступний в Oakwood Products, Inc.).	 (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 524,1 $(M+H)^+$.

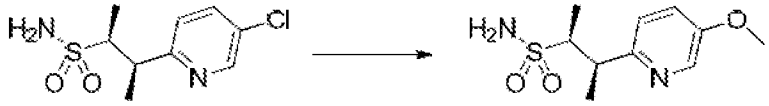
Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
837.0	(1S,2S)-1-ізопропокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл) пропан-2-сульфонамід (приклад 738.5), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-ізотіоціанатооксан (комерційно доступний в Oakwood Products, Inc.).	 (1S,2S)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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 (квинт., 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 532,3 $(M+H)^+$.
838.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 802.1), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1). Хіральне розділення згідно з прикладом 807.0. Титульна сполука являє собою пік, елююємий першим (більш ранній пік у порівнянні з другим атропізомером) на колонці AD. Умови НФХ: колонка Chiralpak AD-H, 30% $MeOH/CO_2$.	 або  (2S,3R,P)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3R,M)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 516,0 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
839.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 802.1), нікотиногідразид (Alfa Aesar), 5-ізотіоціанато-4,6-диметоксипіримідин (приклад 1.1). Хіральне розділення сполуки згідно з прикладом 807.0. Елююємий другим, пік (більш пізній пік у порівнянні з другим атропізомером) на Chiralpak AD-H, 30% MeOH.	 або  (2S,3R,P)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід або (2S,3R,M)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)бутан-2-сульфонамід. ^{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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 516,1 $(M+H)^+$.
840.0	(2S,3R)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 802.1), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-ізотіоціанатооксан (комерційно доступний в Oakwood Products, Inc.).	 (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 507,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
841.0	(1R,2S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-1-метоксипропан-2-сульфонамід (приклад 711.1), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-ізотіоціанатооксан (комерційно доступний в Oakwood Products, Inc.).	 (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 523,2 $(M+H)^+$.
842.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 672.1), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-ізотіоціанатооксан (комерційно доступний в Oakwood Products, Inc.).	 (2S,3R)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 504,2 $(M+H)^+$.
843.0	(2S,3R)-3-(5-метилпіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 799.1), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-ізотіоціанатооксан (комерційно доступний в Oakwood Products, Inc.).	 (2S,3R)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (qd, 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 488,2 $(M+H)^+$.

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
844.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипіразин-2-іл)бутан-2-сульфонамід (приклад 803.1), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-ізотіоціанатооксан (комерційно доступний в Oakwood Products, Inc.).	 (2S,3R)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 504,2 $(M+H)^+$.

[01621] Приклад 845.0. Одержання (2S,3R)-3-(5-метокси-2-піридиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонаміду.

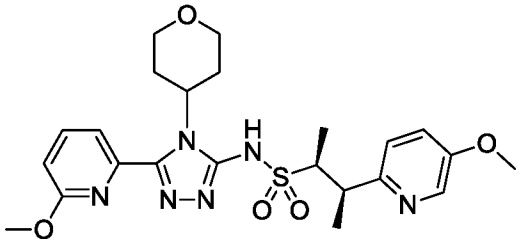


802.1 845.1

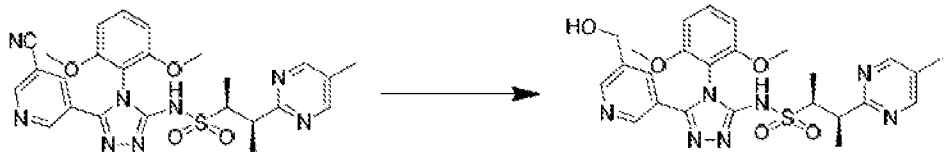
[01622] (2S,3R)-3-(5-метоксипіридин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 845.1. Суспензію (2S,3R)-3-(5-хлорпіридин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (360 мг, 1,45 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфіно)-2′,4′,6′-тризопропіл-3,6-диметокси-1,1′-біфенілу (t-BuBrettPhos, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) (17,54 мг, 0,036 ммоль) і метансульфонату [(2-ди-трет-бутилфосфіно-3,6-диметокси-2′,4′,6′-тризопропіл-1,1′-біфеніл)-2-(2′-аміно-1,1′-біфеніл)]паладію(II) (tBuBrettPhos Pd G3, комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) (30,9 мг, 0,036 ммоль) в толуолі (3,6 мл) продували газоподібним аргоном протягом 2 хвилин, після чого додавали метоксид натрію (0,5M розчин в MeOH, 685 мкл, 4,34 ммоль) в струмі аргону. Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 14 годин. Аналіз РХМС вказував на відсутність утворення цільового продукту. Потім перемішували реакційну суміш при 80 °C ще 8 годин. Аналіз РХМС вказував на утворення цільового продукту. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до КТ. Потім розводили реакційну суміш насиченим NH_4Cl і екстрагували ДХМ. Концентрували органічний екстракт у вакуумі з одержанням продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Одержану таким чином речовину поміщали в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом від 0% до 100% сумішами EtOAc в гептані, з одержанням титульної сполуки (2S,3R)-3-(5-метоксипіридин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду (316 мг, вихід 89%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-IEP (позит.) m/z: 245,3 $(M+H)^+$.

[01623] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно зі способом, що описаний в прикладі 741.0, з використанням відомих вихідних речовин, таких як зазначені в описі.

Таблиця 56

Приклад	Реагенти	Структура, назва і дані
845.0	(2S,3R)-3-(5-метоксипіридин-2-іл) бутан-2-сульфонамід (приклад 845.1), 6-метокси-піколіногідразид (комерційно доступний в Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), 4-ізотіоціанатооксан (комерційно доступний в Oakwood Products, Inc.).	 (2S,3R)-3-(5-метокси-2-піридиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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). РХМС-IEP (позит.) m/z: 503,2 $(M+H)^+$.

[01624] Приклад 846.0. Одержання (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(гідроксиметил)піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду.



833.0 846.0

[01625] (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(гідроксиметил)піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, приклад 846.0. Розчин (2S,3R)-N-(5-(5-ціанопіридин-3-іл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду, приклад 833.0 (0,276 г, 0,516 ммоль), в безводному ТГФ (2,5 мл) обробляли, додаючи по краплях 1,0M гідрид діізобутилалюмінію (1,549 мл, 1,549 ммоль, Sigma Aldrich) в толуолі при 0 °C в атмосфері N_2. Суміш ставала темно-помаранчевою. Після витримування протягом 1 години при 0 °C обробляли суміш декількома краплями води і декількома краплями 1M водного розчину лимонної кислоти і потім EtOAc (20 мл). Фільтрували емульсію через підкладку з фільтруючим агентом марки Celite®. Фільтрат сушили над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Одержану таким чином речовину розчиняли в MeOH (2,5 мл) і охолоджували на бані лід-вода. Потім додавали боргідрид натрію (0,020 г, 0,516 ммоль) і продовжували перемішувати протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш обробляли декількома краплями 1M водного розчину лимонної кислоти і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Одержаний таким чином продукт поміщали в невеликий шар силікагелю і очищували шляхом хроматографії на попередньо наповненій колонці із силікагелем Redi-Sep (12 г), елюючи з градієнтом від 0% до 100% сумішами (3:1 EtOAc:EtOH) в гептані, з одержанням (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(гідроксиметил)піридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонаміду, приклад 846.0 (20 мг, 0,037 ммоль, вихід 7,2%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,61 (шир.s, 1H) 8,60 (s, 1H) 8,49 (s, 2H) 8,39 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 7,39 (t, J=8,50 Гц, 1H) 6,60 (t, J=9,02 Гц, 2H) 4,73 (s, 2H) 3,84-3,93 (m, 1H) 3,76-3,80 (m, 1H) 3,74 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 2,83 (шир.s, 1H) 2,26 (s, 3H) 1,36 (d, J=6,49 Гц, 6H). РХМС-IEP (позит.) m/z: 540,2 $(M+H)^+$.

[01626] Сполуки, наведені в наступній таблиці, синтезували згідно з наведеним вище

описом. Як відомо фахівцям в даній області техніки, коректні назви органічних сполук можуть бути одержані з використанням різних форматів. Наприклад, сполука згідно з прикладом 39.0 може бути позначена як (1R,2S)-N-(4-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід або (1R,2S)-N-(4-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід. Позначення M- і P-, що використовуються при наявності атропізомерії, не включені в наступну таблицю. В наступній таблиці наведені альтернативні назви запропонованих сполук, при цьому деякі назви можуть бути такими самими, що зазначені раніше в розділі прикладів синтезу. Крім того, якщо сполука являє собою сіль, то приведена назва нейтральної сполуки.

Таблиця 57

Приклад	Альтернативні назви
4.02	N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метансульфонамід
27.0 і 549.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
28.0 і 543.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
29.0	N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід
30.0	N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід
31.0	(2R)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід, (2S)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід
32.0	(2R)-N-(4-(3,5-диметил-4-ізоксазол)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2S)-N-(4-(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
33.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
34.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
35.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
36.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс([^{2}H$_3$])метилокси)феніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід
37.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс([^{2}H$_3$])метилокси)феніл)-5-(6-([^{2}H$_3$]метокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід
38.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-([^{2}H$_3$]метокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід
39.0	(1R,2S)-N-(4-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
40.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-5-метилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
41.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
42.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
43.0	(1R,2S)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
44.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
45.0	(1R,2S)-N-(4-(4-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
46.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
47.0	(1R,2S)-N-(4-(3-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
48.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
49.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
50.0	(1R,2S)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід
51.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
52.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
53.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-нафталінил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
54.0	метил-3-(3-((((1S,2R)-2-метокси-1-метил-2-(5-метил-2-піримідиніл)етил)-сульфоніл)аміно)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)бензоат
55.0	(1R,2S)-N-(4-(3-хлор-2-метилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
56.0	(1R,2S)-N-(4-(3-ціанофеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
57.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
58.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
59.0	(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-N-(5-(5-метил-3-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід
60.0	(1R,2S)-N-(4-(3-бромфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
61.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-метилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
62.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(3-метилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
63.0	(1R,2S)-N-(4-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
64.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(3-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
65.0	(1R,2S)-N-(4-(4-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
66.0	(1R,2S)-N-(4-(3-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
67.0	(1R,2S)-N-(4-(2-хлор-4-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
68.0	(1R,2S)-N-(4-(3,5-дихлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
69.0	(1R,2S)-N-(4-(2-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
70.0	(1R,2S)-N-(4-(2,3-диметилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
71.0	(1R,2S)-N-(4-(3,4-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
72.0	(1R,2S)-N-(4-(3-ацетилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
73.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
74.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-(трифторметил)-феніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
75.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(3-(трифторметил)-феніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
76.0	(1R,2S)-N-(4-(2-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
77.0	(1R,2S)-N-(4-(4-(диметиламіно)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
78.0	(2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
79.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
80.0 і 242.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
81.0 і 244.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
82.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
83.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-оксо-1-(1-піролідиніл)-2-пропансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-оксо-1-(1-піролідиніл)-2-пропансульфонамід
84.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
85.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
86.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
87.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
88.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
89.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
90.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
91.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
92.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
93.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
94.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
95.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
96.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
97.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
98.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
99.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
100.0	N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід
101.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
102.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
103.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
104.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
105.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
106.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
107.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
108.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
109.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
110.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
111.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
112.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
113.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
114.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
115.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
116.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
117.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
118.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
119.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
120.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
121.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
122.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
123.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
124.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
125.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
126.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
127.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
128.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
129.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
130.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
131.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
132.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
133.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
134.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
135.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
136.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
137.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
138.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
139.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
140.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
141.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
142.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
143.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
144.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
145.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
146.0	(2R)-N-(5-(5-бром-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2S)-N-(5-(5-бром-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
147.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід
148.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід
149.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід
150.0	(2S)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
151.0	(2S)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
152.0	(2S)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
153.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
154.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
155.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
156.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
157.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
158.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
159.0	(2S)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
160.0	(2S)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
161.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
162.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
163.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
164.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
165.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R,2S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід
166.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R,2S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід
167.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R,2S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід
168.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-оксо-1,6-дигідро-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
169.0	(2S)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
170.0	(2S)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
171.0	(2S)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
172.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
173.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
174.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
175.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
176.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
177.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
178.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
179.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
180.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
181.0	N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)етансульфонамід
182.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
183.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
184.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
185.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2,2,2-трифторетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
186.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідроксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
187.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2,2,2-трифторетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
188.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідроксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
189.0	(1R,2S)-1-(6-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(6-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
190.0	(1R,2S)-1-(6-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(6-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
191.0	(1R,2S)-1-(6-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(6-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
192.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
193.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
194.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
195.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
196.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-метоксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
197.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(диметиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
198.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
199.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
200.0	2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід
201.0	N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-((6S)-3,6-диметил-2-оксотетрагідро-1(2H)-піримідиніл)етансульфонамід
202.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
203.0 і 544.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
204.0	2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід
205.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
205.1	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
206.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
207.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
208.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
209.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
210.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
211.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
212.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
213.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
214.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
215.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
216.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
217.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
218.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
219.0	(2S)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
220.0	(2S)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
221.0	(2S)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
222.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
223.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
224.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
225.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
226.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
227.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
228.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід
229.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід
230.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід
231.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід

Приклад	Альтернативні назви
232.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід
233.0	6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід, 6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід
234.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
235.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
236.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
237.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
238.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід
239.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
240.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
241.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
242.0 і 80.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
243.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
244.0 і 81.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
245.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
246.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
247.0	(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
248.0	(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
249.0	(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
250.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
251.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
252.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
253.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
254.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
256.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід
257.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-імідазо[1,2-a]піридин-2-ілетансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-імідазо[1,2-a]піридин-2-ілетансульфонамід
258.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід
259.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід
260.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
263.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
264.0	(2R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
265.0	(2R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
266.0	(2R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
267.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід
268.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід
269.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід
270.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід
271.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід
272.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід
273.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід
274.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід
275.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід
276.0	(2R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід
277.0	(2R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід
278.0	(2R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід
279.0	(1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
280.0	(1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
281.0	(1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
282.0	(1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
283.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
284.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
285.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
286.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
287.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
288.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
289.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
290.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
291.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
292.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
293.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
294.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
295.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
296.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
297.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
298.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
299.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
300.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
301.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
303.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
304.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
305.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
306.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
307.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
308.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
309.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
310.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
311.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
312.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
313.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
314.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
315.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3ил)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід
316.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3ил)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід
317.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3ил)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід
319.0	(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
320.0	(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
321.0	(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
322.0	(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
323.0	(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
324.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід
325.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід
326.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід
327.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-2-пропансульфонамід
328.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід
329.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід
330.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід
331.0	(2R)-2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
332.0	(2R)-2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
333.0	(2R)-2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
334.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
335.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонамід
336.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід
337.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід
338.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід
339.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід
340.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід
341.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід
342.0	(1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
343.0	(1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
344.0	(1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
345.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
346.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
347.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
348.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід
349.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід
350.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід
351.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
352.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
353.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
354.0	(1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
355.0	(1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
356.0	(1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
357.0	(1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
358.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
359.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
360.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
361.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
362.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
363.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
364.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
365.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
366.0	(2S)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2R)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
367.0	(2S)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2R)-2-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
368.0	2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід
369.0	2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід
370.0	2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід
371.0 і 541.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
372.0	(1R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, (1S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід
373.0	4-(3-хлор-2,6-диметоксифеніл)-N-(2-(4-хлорфеніл)етил)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-сульфонамід
374.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-фенілпропанамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-фенілпропанамід
375.0	(1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
376.0	(1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
377.0	(1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
378.0	(1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
379.0	(1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
381.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-3-оксетанил)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-3-оксетанил)етансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
382.0	(2R)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
383.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід
384.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід
385.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід
386.0	(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
387.0	(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
388.0	(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
389.0	(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
390.0	(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
391.0	(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
392.0	N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N'-((1S)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)етил)сульфамід
393.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
394.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
395.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
396.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
397.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
398.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
399.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
400.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
401.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
402.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
403.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
404.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
405.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
406.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
407.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
408.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
409.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
410.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
411.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
412.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
413.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
414.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
415.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
416.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
417.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етенил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етенил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
418.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
419.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
420.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
421.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
422.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
423.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
424.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
425.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
426.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
427.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
428.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-феніл-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
429.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід
430.0 і 605.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід
433.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід
434.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід
435.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід
436.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
437.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід
438.0	(1R,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
439.0	(1R,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
440.0	(1R,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
441.0	(1R,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
442.0	(1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
443.0	(1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
444.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід
445.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід
446.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
447.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід
448.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід
449.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
450.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
451.0	(2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
452.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
453.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
454.0	(2S,3R)-N-(5-(6-хлор-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
455.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-феніл-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
456.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(1-оксидо-6-феніл-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
457.0	(2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
458.0	(2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
459.0	(2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
460.0	N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-((6R)-3,6-диметил-2-оксотетрагідро-1(2H)-піримідиніл)-етансульфонамід
461.0	2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-оксо-1,6-дигідро-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід
462.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
463.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
464.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
465.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
466.0	(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
467.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
468.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
469.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
470.0	(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
471.0	(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
472.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
473.0	(1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
474.0	(1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
475.0	(1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
476.0	(1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
477.0	(1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
478.0	(1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
479.0	(1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
480.0	(1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
481.0	(2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
482.0	(2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
483.0	(2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
484.0	(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід
485.0	(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід
486.0	(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід
487.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід
488.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід
489.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід
490.0	(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
491.0	(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
492.0	(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
493.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід
494.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід
495.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід
496.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
497.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
498.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
499.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
500.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
501.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
502.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
503.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
504.0	(2E)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутен-2-сульфонамід
505.0	(2E)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутен-2-сульфонамід
506.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
507.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
508.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
509.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
510.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
511.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
512.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
513.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
514.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
515.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
516.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
517.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
518.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
519.0	(2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
520.0	(2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
521.0	(2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід, (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід
522.0	(2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід
523.0	(2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід
524.0	(2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід, (2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід
525.0	(2S,3R)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
526.0	(2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
527.0	(2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
528.0	(2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
529.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
530.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
531.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
532.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
533.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
534.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
535.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(1-пропин-1-іл)-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
536.0	(2S,3S)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід
537.0	(2S,3S)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід
538.0	(2S,3S)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід
539.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
540.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
541.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
542.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
543.0 і 28.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
544.0 і 203.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
545.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
546.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
547.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
548.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
549.0 і 27.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
550.0	2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід
551.0	(1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
552.0	(1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
553.0	(1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
554.0	(1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
555.0	(1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
556.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
557.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
558.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
559.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
560.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
561.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
562.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
563.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
564.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
565.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
566.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
567.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
568.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
569.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
570.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
571.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
572.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
573.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
574.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
575.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
576.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
577.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
578.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
579.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
580.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
581.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
582.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
583.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
584.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
585.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
586.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
587.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
588.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
589.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
590.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
591.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
592.0	(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
593.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
594.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
595.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
596.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
597.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
598.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
599.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
600.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
601.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
602.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
603.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід
604.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід
605.0 і 430.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід
606.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід
607.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід
608.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід
609.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
610.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід
611.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід
612.0	(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід
613.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
614.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
615.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
616.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
618.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
619.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
620.0	(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
621.0	2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід
622.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
623.0	(1R,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
624.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
625.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
626.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
627.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
628.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
629.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
630.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-пропансульфонамід
631.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід, (2S,3R,Z)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-1-метил-3-(5-метилпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-ілиден)-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід
632.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)-2-пропансульфонамід
633.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)-2-пропансульфонамід
634.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-пропансульфонамід
635.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-пропансульфонамід
636.0	(1R,2S)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
637.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід
638.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-метоксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
639.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-((2R)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-((2S)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
640.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-((2R)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-((2S)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
641.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
642.0	(1R,2S)-1-(5-бром-6-метил-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-бром-6-метил-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
643.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід
644.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід
645.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід
646.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід
647.0	(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід
648.0	(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід
649.0	(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід
650.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
651.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід
652.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід
653.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід
654.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід
655.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід
656.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід
657.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
658.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід
659.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід
660.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід
661.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід
662.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
663.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
664.0	(1R,2S)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
665.0	(1R,2S)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
666.0	(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
667.0	(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
668.0	(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
669.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
670.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
671.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
672.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
673.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметилфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
674.0	(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
675.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
676.0	N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)етансульфонамід
677.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
678.0	(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
679.0	(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
680.0	(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
681.0	(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
682.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
683.0	(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
684.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
685.0	(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
686.0	(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
687.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
688.0	(2S,3R)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
689.0	(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
690.0	(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
691.0	(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
692.0	(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
693.0	(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
694.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
695.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
696.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
697.0	(2S,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
698.0	(1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
699.0	(1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
700.0	(1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
701.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
702.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
703.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
704.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
705.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
706.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
707.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
708.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
709.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
710.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
711.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
712.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
713.0	(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід, (2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
714.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
715.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
716.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
717.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
718.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
719.0	(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
720.0	(1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
721.0	(1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
722.0	(1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
723.0	(1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід
724.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
725.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід
726.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід
727.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід
728.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід
729.0	(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід, (2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід
730.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід
731.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід
732.0	(2S,3R)-N-(4-(3,5-дибром-2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
733.0	(2S,3R)-N-(5-(5-бром-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
734.0	(2S,3R)-N-(5-(5-циклопропіл-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
735.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
736.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід, (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід
737.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
738.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
739.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід (назва таутомера)
740.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигідро-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід (назва таутомера)
741.0	(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
742.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метокси-2-піразиніл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метокси-2-піразиніл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід
743.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метокси-2-піразиніл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метокси-2-піразиніл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід
744.0	(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід
745.0	(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід
746.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
747.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
748.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
749.0	(1R,2S)-1-(5-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід
750.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
751.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
752.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(3-піридиніл)-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
753.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
754.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
755.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
756.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
757.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
758.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
759.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
760.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
761.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
762.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
763.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
764.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4-гексин-2-сульфонамід, (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4-гексин-2-сульфонамід
765.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід
766.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід
767.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
768.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід
769.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід
770.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід
771.0	(1R,2S)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
772.0	(1R,2S)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
773.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
774.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
775.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
776.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметоксифеніл-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
777.0	(1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
778.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
779.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
780.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
781.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід
782.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід
783.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
784.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
785.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
786.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
787.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
788.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
789.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
790.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
791.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
792.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
793.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
794.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
795.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
796.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
797.0	(2S,3R)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
798.0	(2S,3R)-N-(4-(6-бром-3-метокси-2-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
799.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
800.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
801.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
802.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
803.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
804.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
805.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
806.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
807.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-метокси-6-оксо-1,6-дигідро-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
808.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
809.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід
810.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідро-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
811.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
812.0	(3S,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід, (3R,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
813.0	(3S,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід, (3R,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід
814.0	(3R,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід, (3R,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід
815.0	(3S,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід, (3R,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід
816.0	(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід, (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід
817.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід
818.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід
819.0	(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід, (3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід
820.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід
821.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід, (3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід
822.0	(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід, (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід
823.0	(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід, (3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід
824.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
825.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід, (1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід
826.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід, (2R,3S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід

Приклад	Альтернативні назви
827.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід
828.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід, (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід
829.0	(1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
830.0	(3R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід, (3S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід
831.0	(3R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід, (3S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід
832.0	1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метансульфонамід
833.0	(2S,3R)-N-(5-(5-ціано-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
834.0	5-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-1-метил-2-(5-метил-2-піримідиніл)пропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піридинкарбонова кислота
835.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
836.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід
837.0	(1S,2S)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід
838.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
839.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
840.0	(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
841.0	(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід
842.0	(2S,3R)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід
843.0	(2S,3R)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід
844.0	(2S,3R)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
845.0	(2S,3R)-3-(5-метокси-2-піридиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід
846.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(гідроксиметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід

[01627] Біологічна активність

[01628] Зв'язування [^{35}S]GTPγS

[01629] Людський рецептор APJ клонували шляхом полімеразної ланцюгової реакції і ген, кодуючий рецептор, субклонували у вектор експресії pFLAG-CMV™-3 (Sigma, Saint Louis, MO USA) в організації Amgen. Дослідження зв'язування GTPγS проводили на мембранах, отриманих із клітин CHO, стійко експресуючих людський рецептор APJ. Спочатку визначали оптимальні експериментальні умови, пов'язані з концентрацією ГДФ, $MgCl_2$ і NaCl у буфері для дослідження. Дослідження проводили у буфері для дослідження [20 мМ HEPES, pH 7,5, 5 мМ

$MgCl_2$ і 0,1% (мас./об.) БСА з 200 мМ NaCl, 3 мкМ ГДФ] з використанням мембран, експресуючих людський рецептор APJ, у кожній лунці, разом із зернами WGA PS. Реакцію запускали шляхом додавання 0,2 нМ [^{35}S]GTPγS (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Waltham USA) у присутності різних лігандів або без них й інкубували при КТ протягом 90 хвилин. Неспецифічне зв'язування, яке визначали у присутності 100 мкМ GTPγS, завжди становило менше 0,2% від загального зв'язування. Всі результати, які наведені як середнє значення декількох незалежних експериментів, аналізували способами нелінійної регресії з використанням комерційно доступної програми Prism (GraphPad, San Diego, CA) для одержання значень EC_{50}, зазначених у таблиці 58.

[01630] Підтвердження незалежної від навантаження інотропної дії агоністів APJ у дослідженні ex vivo (вилучені серця пацюків після перфузії)

[01631] Не використовуваних раніше в дослідженнях пацюків лінії Sprague Dawley® SD (Harlan laboratories (Livermore, CA USA)) анестезували і вирізали серця, після чого проводили канюлювання в апараті Лангендорфа (Harvard apparatus, Holliston, MA USA) через аорту. Проводили ретроградну перфузію серця модифікованим оксигенованим буфером Кребса-Хензелайта (Skrzypiec-Spring M et al., (2007) J. Pharmacol Toxicol Methods 55: 113-126). Тиск розчину призводить до закриття клапана аорти, і потім перфузат нагнітається в устя аорти і коронарні судини. Це дозволяє серцю битися ще декілька годин. У лівий шлуночок (LV) вводили балон для вимірювання dP/dt_{max} (похідна тиску в лівому шлуночку), яка є показником скорочувальної здатності серця. Проводили безперервну перфузію агоніста APJ у серця залежним від дози чином для дослідження скорочувальної здатності серця. Було показано, що введення агоніста APJ підсилювало інотропні та лузитропні ефекти залежним від дози чином (ФІГ. 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A і 6B і таблиця 59).

[01632] На ФІГ. 1A показана дія сполуки згідно з прикладом 371 щодо незалежної від навантаження скорочувальної здатності вилучених сердець пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 371 у різних концентраціях і вимірювали незалежну від навантаження скорочувальну здатність за показником LV dP/dt_{max}, результати виражені як зміна у відсотках у порівнянні з носієм. На ФІГ. 1B показана дія сполуки згідно з прикладом 371 на релаксацію лівого шлуночка у вилучених серцях пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 371 у різних концентраціях і вимірювали незалежний від навантаження лузитропний ефект (релаксацію) за показником LV dP/dt_{min}, де результати виражені як зміна у відсотках у порівнянні з носієм. У випадку сполуки згідно з прикладом 371 дані представлені як середнє +/- СОС (n = 8), і (n = 4-6) у випадку носія. На ФІГ. 2A показана дія сполуки згідно з прикладом 109 на незалежну від навантаження скорочувальну здатність вилучених сердець пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 109 у різних концентраціях і вимірювали незалежну від навантаження скорочувальну здатність за показником LV dP/dt_{max}, результати виражені як зміна у відсотках у порівнянні з носієм. На ФІГ. 2B показана дія сполуки згідно з прикладом 109 на релаксацію лівого шлуночка у вилучених серцях пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 109 у різних концентраціях і вимірювали незалежний від навантаження лузитропний ефект (релаксацію) за показником LV dP/dt_{min}, де результати виражені як зміна у відсотках у порівнянні з носієм. У випадку сполуки згідно з прикладом 109 дані представлені як середнє +/- СОС (n = 8), і (n = 2) у випадку носія. На ФІГ. 3A показана дія сполуки згідно з прикладом 586 на незалежну від навантаження скорочувальну здатність вилучених сердець пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 586 у різних концентраціях і вимірювали незалежну від навантаження скорочувальну здатність за показником LV dP/dt_{max}, результати виражені як зміна у відсотках у порівнянні з носієм. На ФІГ. 3B показана дія сполуки згідно з прикладом 586 на релаксацію лівого шлуночка у вилучених серцях пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 586 у різних концентраціях і вимірювали незалежний від навантаження лузитропний ефект (релаксацію) за показником LV dP/dt_{min}, де результати виражені як зміна у відсотках у порівнянні з носієм. У випадку сполуки згідно з прикладом 586 дані представлені як середнє +/- СОС (n = 8), і (n = 5) у випадку носія. На ФІГ. 4A показана дія сполуки згідно з прикладом 263 на незалежну від навантаження скорочувальну здатність вилучених сердець пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 263 у різних концентраціях і вимірювали незалежну від навантаження скорочувальну здатність за показником LV dP/dt_{max}, результати виражені як зміна у відсотках. На ФІГ. 4B показана дія сполуки згідно з прикладом 263 на релаксацію лівого шлуночка у вилучених серцях пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 263 у різних концентраціях і вимірювали незалежний від навантаження лузитропний ефект (релаксацію) за показником LV dP/dt_{min}, де результати виражені як зміна у відсотках. У випадку сполуки згідно з прикладом 263

дані представлені як середнє +/- СОС (n = 8). На ФІГ. 5А показана дія сполуки згідно з прикладом 27 на незалежну від навантаження скорочувальну здатність вилучених сердець пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 27 у різних концентраціях і вимірювали незалежну від навантаження скорочувальну здатність за показником LV dP/dt_{max}, результати виражені як зміна у відсотках у порівнянні з носієм. На ФІГ. 5В показана дія сполуки згідно з прикладом 27 на релаксацію лівого шлуночка вилучених сердець пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 27 у різних концентраціях і вимірювали незалежний від навантаження лузитропний ефект (релаксацію) за показником LV dP/dt_{min}, де результати виражені як зміна у відсотках у порівнянні з носієм. У випадку сполуки згідно з прикладом 27 дані представлені як середнє +/- СОС (n = 8), і (n = 5) у випадку носія. На ФІГ. 6А показана дія сполуки згідно з прикладом 99 на незалежну від навантаження скорочувальну здатність вилучених сердець пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 99 у різних концентраціях і вимірювали незалежну від навантаження скорочувальну здатність за показником LV dP/dt_{max}, результати виражені як зміна у відсотках. На ФІГ. 6В показана дія сполуки згідно з прикладом 99 на релаксацію лівого шлуночка вилучених сердець пацюків після перфузії. Проводили інфузію сполуки згідно з прикладом 99 у різних концентраціях і вимірювали незалежний від навантаження лузитропний ефект (релаксацію) за показником LV dP/dt_{min}, де результати виражені як зміна у відсотках. У випадку сполуки згідно з прикладом 99 дані представлені як середнє +/- СОС (n = 8).

[01633] Підтвердження поліпшення скорочувальної здатності серця in vivo у моделі серцевої недостатності у пацюків

[01634] На підставі результатів, отриманих у дослідженні вилучених сердець ex vivo, проводили введення агоністів APJ in vivo для вивчення можливої зміни скорочувальної здатності серця в умовах in vivo. У дослідженні використовували самців пацюків лінії Льюіс (Charles River, USA) віком 2-3 місяця. Серцеву недостатність індукували шляхом перманентного лігування лівої спадної коронарної артерії, що призводило до ушкодження серця при фракції викиду <35%. Проводили однократне введення агоністів APJ залежним від дози чином протягом 30 хвилин. Введення сполук згідно з прикладами 371, 109, 586, 263, 27 і 99 призводило до збільшення скорочувальної здатності серця, що вимірювали за показником dP/dt_{max} (похідна тиску в лівому шлуночку) (таблиця 59).

[01635] У наступну таблицю включені дані біологічної активності, отримані за допомогою способів і досліджень, наведених вище, з використанням запропонованих сполук, описаних у даній заявці.

Таблиця 58

Дані біологічної активності запропонованих сполук.

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
4.02	0,22
27.0 і 549.0	0,00019
28.0 і 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 і 580.0	0,00126

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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 і 242.0	0,00078
81.0 і 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
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

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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
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

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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
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 і 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

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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
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 і 242.0	0,00078
243.0	0,15
81.0 і 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
276.0	0,00021
277.0	0,00033

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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
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

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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
368.0	0,059
369.0	0,016
370.0	----
371.0 і 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

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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
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 і 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

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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
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
518.0	0,00019
519.0	0,0054
520.0	0,00049
521.0	0,00024
522.0	0,00032

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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 і 541.0	0,00091
28.0 і 543.0	0,062
203.0 і 544.0	0,00068
545.0	0,0049
546.0	0,037
548.0	0,014
27.0 і 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
574.0	0,00023
575.0	0,0043
577.0	0,00024
578.0	0,0027
44.0 і 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

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
598.0	0,000093
599.0	0,0020
601.0	0,0012
602.0	0,19
604.0	0,030
430.0 і 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
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

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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
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

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
717.0	0,00095
718.0	0,00034
719.0	0,044
720.0	0,035
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
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

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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
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

Приклад(-и)	Активність, hAPJ SPA EC_{50} IP (мкМ)
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

[01636] У наступну таблицю включені дані, отримані за допомогою способів і досліджень, наведених вище, з використанням запропонованих сполук, описаних у даній заявці.

Таблиця 59

Вплив запропонованих сполук на спостережувану скорочувальну здатність ex vivo (дослідження вилучених сердець) й in vivo (модель MI пацюків).

Приклад(-и)	Дослідження вилучених сердець		Модель MI пацюків
	dP/dt_{max} (%)	dP/dt_{min} (%)	dP/dt_{max} (%)
371.0	19	25	15
109.0	15	25	20
586.0	15	21	н.в.[a]
263.0	29	32	25
27.0	26	20	20
99.0	18	30	30
621.0	7,4	6,0	н.в.
203.0 і 544.0	Немає ефекту	Немає ефекту	12
184.0	14,5	14,0	н.в.
557.0	17,0	20,0	Немає ефекту
571.0	13,3	18,8	н.в.
569.0	12,4	12,7	н.в.
99.0	19,7	31	31
44.0 і 580.0	10,8	9,05	н.в.
173.0	39	41,7	14
252.0	15,7	16,3	н.в.
591.0	8,0	0,0	н.в.
430.0 і 605.0	10,0	9,7	н.в.
610.0	6,0	Немає ефекту	н.в.
614.0	6,6	6,2	н.в.
80.0 і 242.0	5,0	-2,7	н.в.
81.0 і 244.0	14,0	15,0	н.в.
91.0	20,0	43,0	25
506.0	9,0	3,0	н.в.
93.0	19,0	27,0	20
198.0	15,0	19,0	15
79.0	10,0	5,0	н.в.
51.0	2,0	2,0	н.в.
82.0	13,5	16,2	н.в.

5

Приклад(-и)	Дослідження вилучених сердець		Модель MI пацюків
	dP/dt_{max} (%)	dP/dt_{min} (%)	dP/dt_{max} (%)
57.0	4,0	2,0	н.в.
531.0	4,1	1,9	н.в.
627.0	Немає ефекту	Немає ефекту	н.в.
694.0	18,0	32,0	8
684.0	19,0	18,3	20
706.0	9,1	4,0	н.в.
709.0	6,0	3,0	н.в.
710.0	12,7	10,3	н.в.
711.0	9,4	1,1	н.в.
741.0	1,4	6,6	н.в.
628.0	18,3	18,0	15
826.0	6,02	5,16	н.в.
803.0	11,4	10,0	н.в.
799.0	7,8	14,1	н.в.
784.0	4,3	1,93	н.в.

[a]н.в. означає «не визначали»

[01637] APJ являє собою рецептор, сполучений з G-білком, який є близько споріднений до рецептора ангіотензину II 1 типу (AT1R) і має 50% гомологію в трансмембранному домені. Апелін є відомим ендогенним лігандом APJ, і нещодавно був виявлений інший ліганд, якому дали назву ELABELA, в якості іншого можливого ліганда рецептора APJ (Tatemoto, K. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 251, pp. 471-476 (1998); Pauli, A. et al., Science, 343, pp. 1248636 (2014)). З часу відкриття росте кількість даних, що підтверджують роль рецептора апелін-APJ при патофізіології серцево-судинних захворювань. У доклінічних і клінічних дослідженнях було показано, що однократна інфузія апеліну або агоністів APJ поліпшує серцеву функцію в умовах серцевої недостатності (Berry, M. F., et al., Circulation, 110(11) pp. II187-II193 (2004); Japp, A. G. et al., Circulation, 121, pp. 1818-1827 (2010)).

[01638] Ключовим виявленим аспектом системи апелін-APJ є її взаємодія з ренін-ангіотензинною системою. Як відомо апелін також забезпечує зворотну регуляцію судинозвужувальної дії AngII. У мишей з нокаутом апеліну показана сильна збільшена судинозвужувальна відповідь на AngII, це вказує на те, що система апелін/APJ виявляє гіпотензивну дію in vivo щодо звужувальної дії AngII. Крім того, шлях APJ, активований апеліном, пригнічував опосередковану ангіотензином появу атеросклерозу за рахунок взаємодії з AT1R (Chun, H. J., et al., J. Clin. Invest., 118, pp. 3343-3354 (2008), Siddiquee, K. et al., J. Hypertens., 29, pp. 724-731 (2011), Sun, X. et al., Hypertens. Res., 34, pp. 701-706 (2011)). Це може відбуватися за рахунок взаємодії двох незалежних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів або за рахунок прямої фізичної взаємодії APJ з AT1R з утворенням гетеродимера. Сидікью (Siddiquee) зі співавторами показали, що апелін-залежна гетеродимеризація й опосередкована APJ негативна алостерична модуляція функції AT1R забезпечують антагоністичну дію відносно сигнальної системи AngII (Siddiquee, K. et al., Br. J. Pharmacol., 168, pp. 1104-1117 (2013).

[01639] Автори даного винаходу постаралися з'ясувати, чи може гетеродимеризація APJ-AT1R в результаті активації агоністами APJ забезпечувати будь-які клінічні сприятливі результати у пацієнтів із серцевою недостатністю з врахуванням того, що більша частина зазначених пацієнтів проводять лікування з використанням лікарських засобів, що є стандартами охорони здоров'я, таких як блокатори ангіотензину (антагоністи рецептора ангіотензину II або блокатори рецептора ангіотензину (ARB)) й інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE). Для вивчення взаємного впливу рецептора APJ і AT1R автори проводили дослідження сигнальної системи IP1, опосередкованої AT1R при активації агоністами APJ. Несподівано було показано, що на відміну від даних, отриманих Сидікью зі співавторами, активація шляху APJ призводила до позитивної взаємодії з AngII за рахунок зрушення її активності вліво та також збільшення ефективності відповіді IP (див. способи і результати в наведеному нижче розділі). І навпаки, блокування рецептора AT1R під дією ARB, такого як лосартан, послабляло придушення рецептора APJ і підвищувало регуляцію його сигнальної системи, що спостерігали за синергічною дією в дослідженнях ex vivo й in vivo. У даній роботі встановлена нова парадигма взаємної взаємодії/гетеродимеризації APJ й AT1R,

яку можна застосовувати в рамках підходів для фармакологічного втручання у популяціях, що мають серцеву недостатність.

[01640] Біологічна взаємодія між ацетилхолінестеразою (ACE2) й апеліном є складною. Для вивчення взаємодії сигнальних шляхів апелін-APJ й ACE автори досліджували поліпшення серцевої функції при використанні низькомолекулярних агоністів APJ у присутності інгібітора ACE каптоприлу у пацюків із серцевою недостатністю in vivo. Каптоприл окремо в умовах однократного введення не забезпечував виражене поліпшення скорочувальної здатності або фракції викиду. Проте, у присутності агоніста APJ спостерігали зсув активності вліво та виражене поліпшення скорочувальної здатності та фракції викиду під час відсутності змін частоти серцебиттів. Зазначені факти забезпечують новий стандарт для розуміння регуляції ACE2 системою ренін-ангіотензин-альдостерон (RAAS) незалежно від сигнальної системи AT1R і пропонують нові можливі лікарські засоби для лікування захворювань, таких як гіпертензія та серцева недостатність. У даній роботі явно показано, що комбінація агоніста рецептора APJ з ARB, таким як лосартан, й/або інгібітором ACE, таким як каптоприл, може відігравати важливу роль при забезпеченні підвищеної ефективності при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю, наприклад, поліпшенні скорочувальної здатності та фракції викиду під час відсутності змін частоти серцебиттів.

[01641] Підтвердження алостеричної взаємодії APJ і AT1R у дослідженні IP

[01642] Способи

[01643] Стійкі рекомбінантні клітинні лінії з однократною та подвійною експресією людського APJ і рецептора AT1R одержували з використанням клітин CHO K1, мічених FLAG або гемаглютиніном (HA). Коротко, клітини CHO-K1 APJ/AT1R висіювали в живильне середовище DMEM-F12 з 10% ЕБС у кількості 15000/лунку в 96-лунковий планшет на ніч. Наступного дня заміняли живильне середовище на середовище, що не містить сироватку, протягом 4 годин. Сполуку AngII в діапазоні концентрацій (1 пМ-10 мкМ) разом з агоністами APJ у різних концентраціях або без них розводили у буфері для стимуляції та додавали у клітинний планшет. Закривали планшет й інкубували протягом 1 години. Після цього в лунки додавали кон'югат IP-d2, потім кон'югат криптат європію-антитіло. Закривали планшет, після чого інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Вимірювали резонансне перенесення енергії флуоресценції з тимчасовим дозволом (TR-FRET) при 620 нм і 665 нм через 2 години на аналізаторі Envision. Обчислювали співвідношення сигналів і дельта-F, і кількість IP1, що утворилася була зворотньо пропорційна щодо TR-FRET, 665/620 нм.

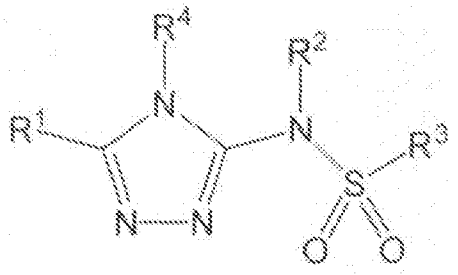
Результати

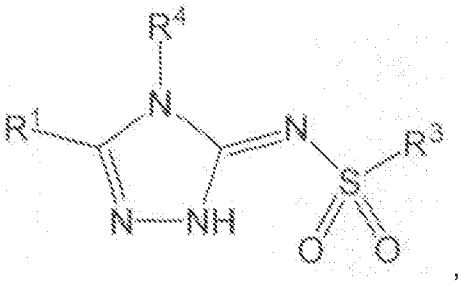
[01644] У клітинах, експресуючих рецептори APJ і AT1R, додавання агоністів APJ у різних концентраціях призводило до збільшення максимальної відповіді AngII і також зрушувало активність вліво. Збільшення відповіді IP1 досягало максимального рівня як з погляду активності, так і Emax, це вказує на ефект насичення, який є відмітною ознакою алостеричної взаємодії рецепторів AT1R й APJ (ФІГ. 7). Проте, зазначену взаємодію не спостерігали для рекомбінантних стійких клітинних ліній, експресуючих тільки APJ або AT1R, це вказує на існування функціонального взаємного впливу двох рецепторів за допомогою фізичної взаємодії або нижчележачих ефекторів (ФІГ. 8 і ФІГ. 9). На підставі отриманих вище даних, що свідчать про взаємодію, автори даного винаходу зробили припущення про те, що якщо агоніст APJ може індукувати гетеродимеризацію APJ з AT1R, то блокування AT1R лосартаном може підсилювати активацію APJ в результаті додавання низькомолекулярних агоністів. Автори спостерігали, що низькомолекулярні агоністи APJ індукували позитивну взаємодію у присутності AngII, і додавання лосартану послабляло зазначену взаємодію та забезпечувало синергічну дію, що полягає в збільшенні ефективності рецептора APJ. У даній роботі явно показано, що комбінація агоніста рецептора APJ з ARB, таким як лосартан, або інгібітором ACE, таким як каптоприл, може відігравати важливу роль при забезпеченні підвищеної ефективності при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю.

[01645] Вміст всіх публікацій та патентних заявок, зазначених в даному описі, включений у дану заявку у всій повноті за допомогою посилань для всіх завдань так само, як й у випадку, якби було конкретно окремо зазначено, що кожна окрема публікація або патентна заявка включена за допомогою посилання, і кожне посилання було наведеное в описі у всій повноті. Незважаючи на те, що наведений вище винахід описаний у деяких деталях в якості ілюстрації та прикладу для спрощення розуміння, фахівцям в даній області техніки після вивчення даного винаходу буде зрозуміло, що можна проводити певні зміни і модифікації, не виходячи за рамки сутності або об'єму прикладеної формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I або формули II:


, (I)


, (II)

або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, фармацевтично прийнятна сіль таутомера, їх стереоізомер або їх суміш,

де:

R^1 являє собою незаміщений піридил, піридоніл або N-оксид піридину або піридил, піридоніл або N-оксид піридину, заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками R^{1a};

R^{1a} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -C_2-C_6алкенілу, -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6галогеналкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6пергалогеналкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу), -N(C_1-C_6алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6алкіл)$_2$, фенілу, -C(=O)-(гетероциклілу) або гетероциклільної групи, де гетероциклільна група в складі -C(=O)-(гетероциклілу) або гетероциклільної групи являє собою 3-7-членне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S;

R^2 вибраний із -H або C_1-C_4алкілу або відсутній в сполуках формули II;

R^3 вибраний із незаміщеного C_1-C_{10}алкілу, C_1-C_{10}алкілу, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками R^{3a}, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -NH-($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, групи формули -($CR^{3d}R^{3e}$)-($CR^{3f}R^{3g}$)-Q, групи формули -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q або групи формули -(гетероцикліл)-Q, де гетероцикліл в складі -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів у кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, вибрані з N, O або S, і є незаміщеним або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{3h};

R^{3a} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), C_2-C_6алкенілу, C_2-C_6алкінілу, -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу) або -N(C_1-C_6алкіл)$_2$;

R^{3b} і R^{3c} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу) або N(C_1-C_6алкіл)$_2$;

R^{3d} і R^{3e} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу) або -N(C_1-C_6алкіл)$_2$;

R^{3f} і R^{3g} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу) або -N(C_1-C_6алкіл)$_2$;

R^{3h} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу), N(C_1-C_6алкіл)$_2$ або оксо;

Q являє собою моноциклічну або біциклічну C_6-C_{10}арильну групу, моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить від 5 до 10 членів у кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, C_3-C_8циклоалкільну групу або 3-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10}арильна група, гетероарильна група, циклоалкільна група та гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками R^Q;

R^Q у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -C_2-C_6алкенілу, -C_2-C_6алкінілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу), -N(C_1-C_6алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6алкіл)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6алкілу), фенілу або гетероарильної групи, і гетероциклільна група Q може бути заміщена 1 оксозамісником R^Q;

R^4 вибраний із моноциклічної або біциклічної C_6-C_{10}арильної групи, моноциклічної або біциклічної гетероарильної групи, що містить від 5 до 10 членів у кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, або моноциклічної або біциклічної гетероциклільної групи, що містить від 5 до 10 членів у кільці, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10}арильна група, гетероарильна група або гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 замісниками R^{4a};

R^{4a} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу), N(C_1-C_6алкіл)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6алкілу) або -C(=O)N(C_1-C_6алкіл)$_2$, і гетероциклільна група R^4 може бути додатково заміщена 1 оксозамісником; і,

крім того,

якщо R^4 являє собою незаміщене або заміщене фенільне кільце і R^3 являє собою групу формули -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q, то виконується щонайменше одна з наступних умов:

a) R^4 заміщений щонайменше однією -O-(C_1-C_6алкільною) групою;

b) Q не є оксадіазолом;

c) R^{3b} не є -H;

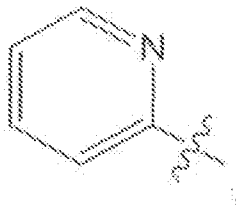
d) R^{3c} не є -H;

e) R^1 не є 2-піридильною групою; або

f) R^4 заміщений двома або більше -O-(C_1-C_6алкільними) групами.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою незаміщений піридил або піридил, заміщений 1 або 2 замісниками R^{1a}.

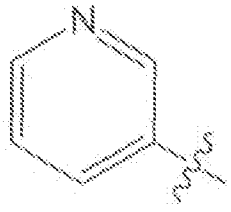
3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою піридил, що має формулу



;

де піридил є незаміщеним або заміщений 1 або 2 замісниками R^{1a}, і символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

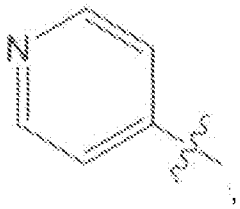
4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою піридил, що має формулу



,

де піридил є незаміщеним або заміщений 1 або 2 замісниками R^{1a}, і символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою піридил, що має формулу

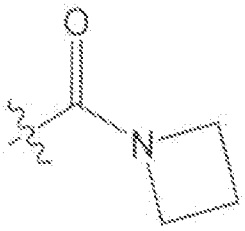


,

де піридил є незаміщеним або заміщений 1 або 2 замісниками R^{1a}, і символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою незаміщений піридил.

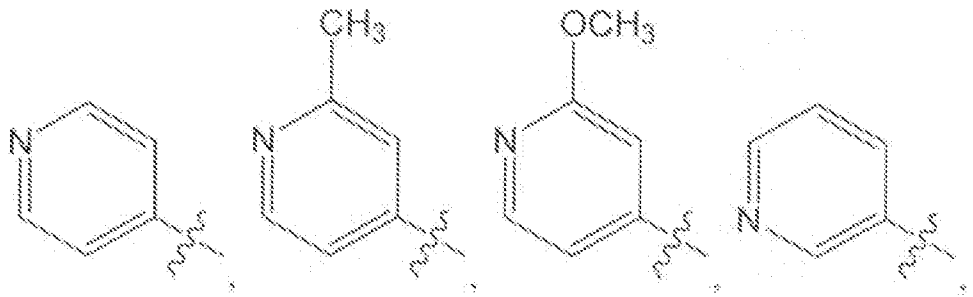
7. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^{1a} у кожному випадку незалежно вибраний із $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -F, -Cl, -Br, -CN, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH(CH_2CH_3)$, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2C(CF_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, фенілу або групи формули

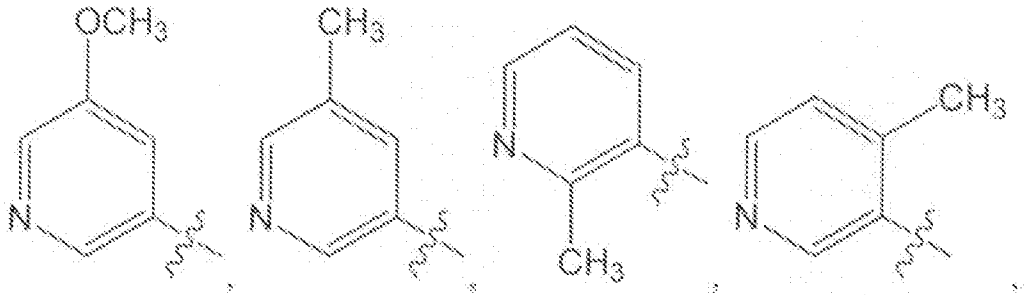


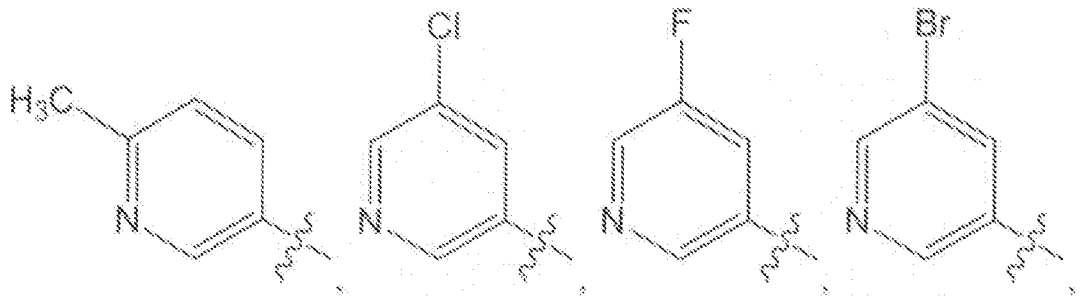
,

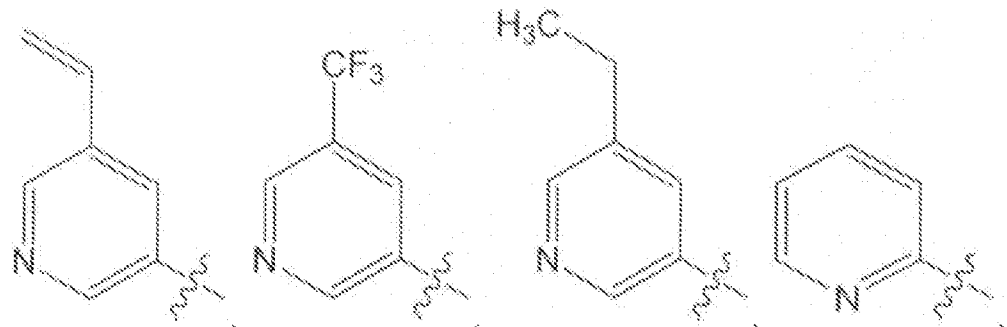
де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

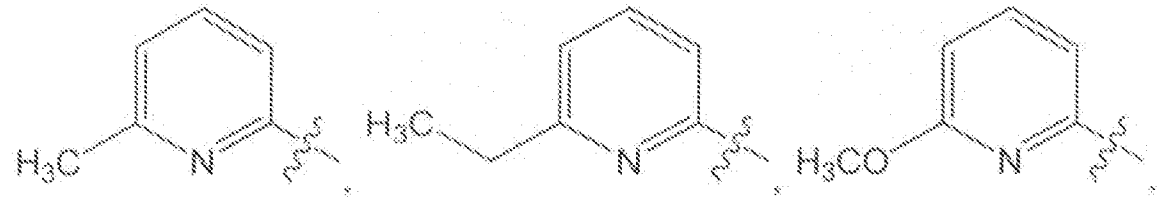
8. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 вибраний із

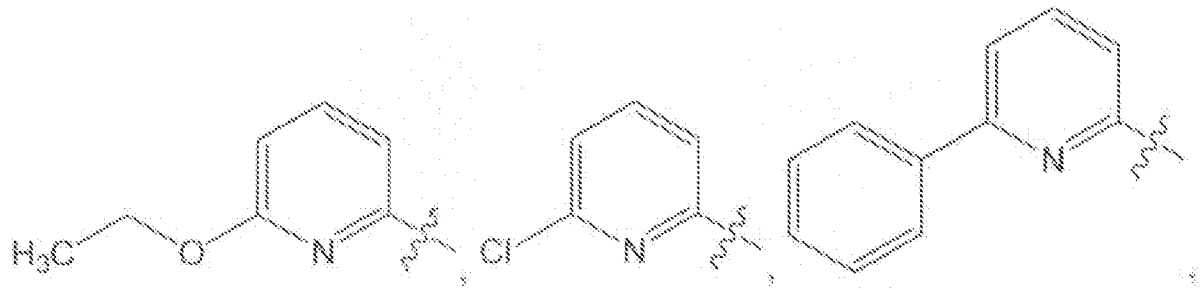


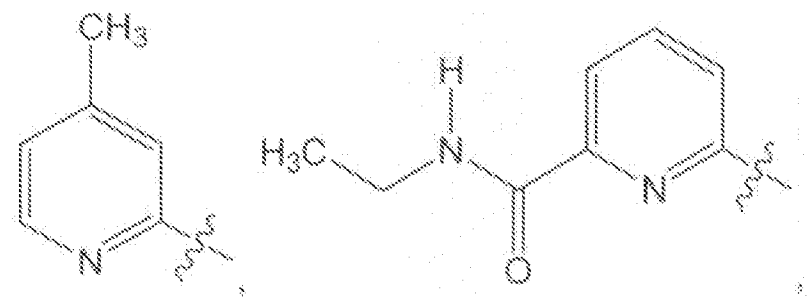




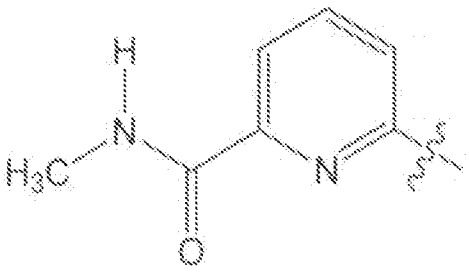


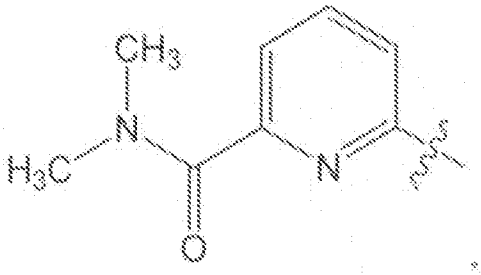


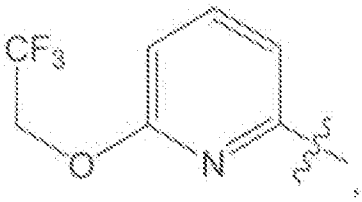


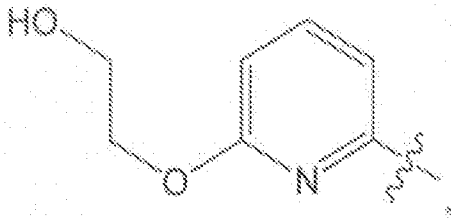


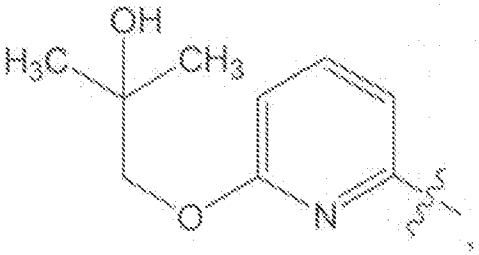
5

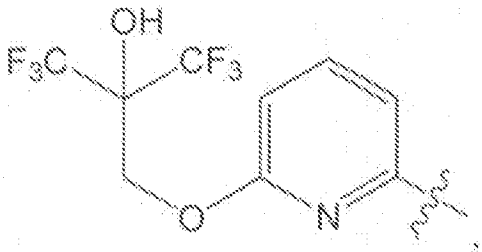


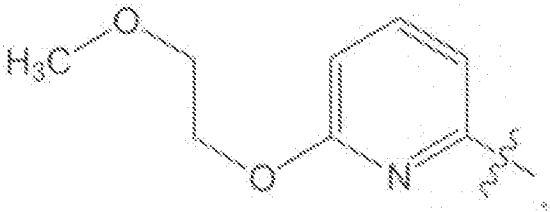


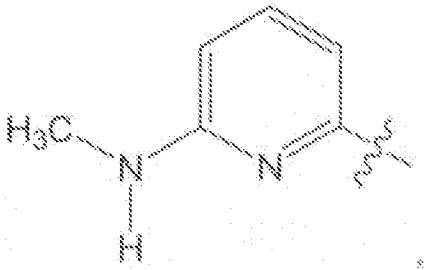


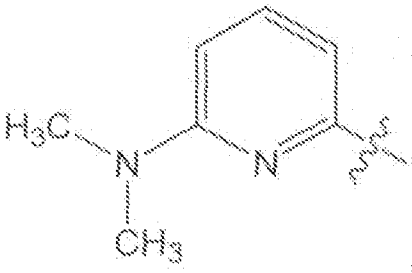


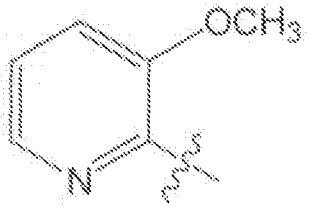


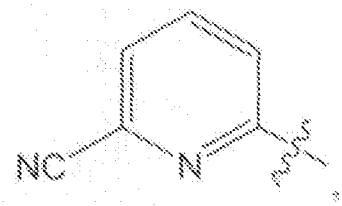




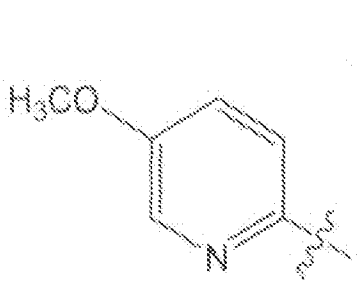


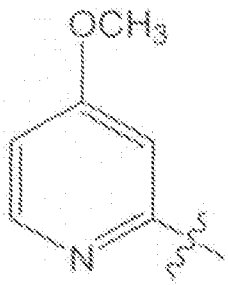


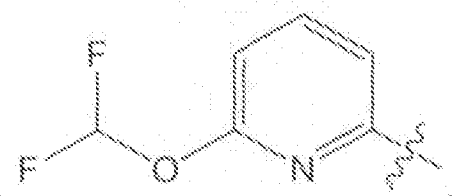


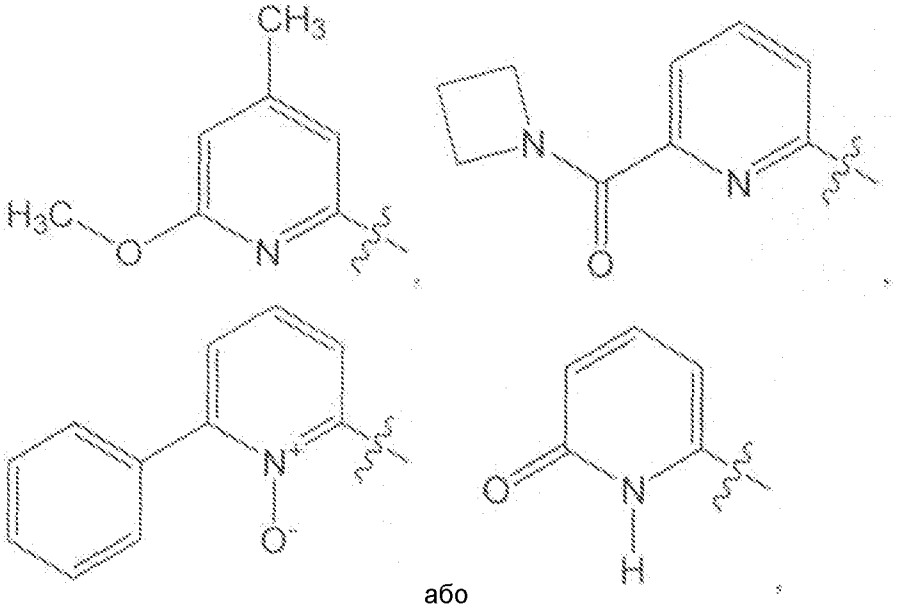


5





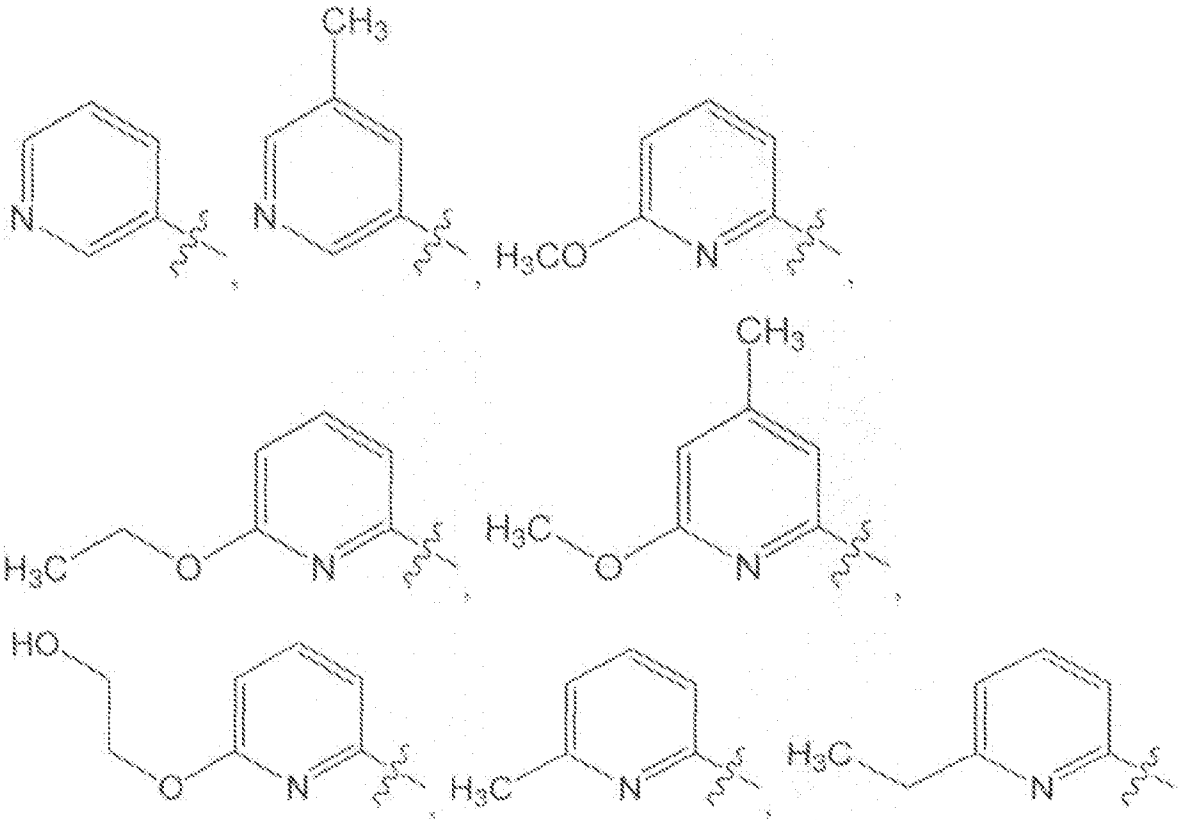




або

де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

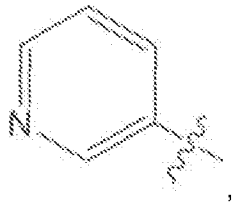
9. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 вибраний із



або

де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

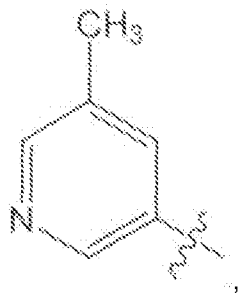
10. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 вибраний із



,

де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

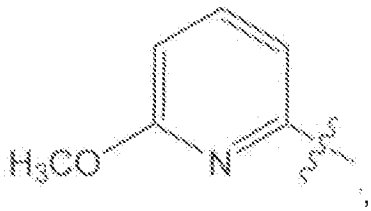
11. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 вибраний із



,

де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

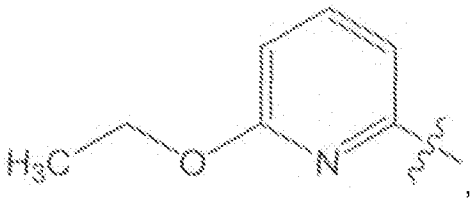
12. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 вибраний із



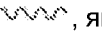
,

де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

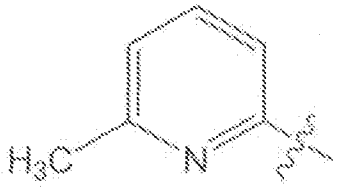
13. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 вибраний із



,

де символ  , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

14. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^1 вибраний із



,

де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

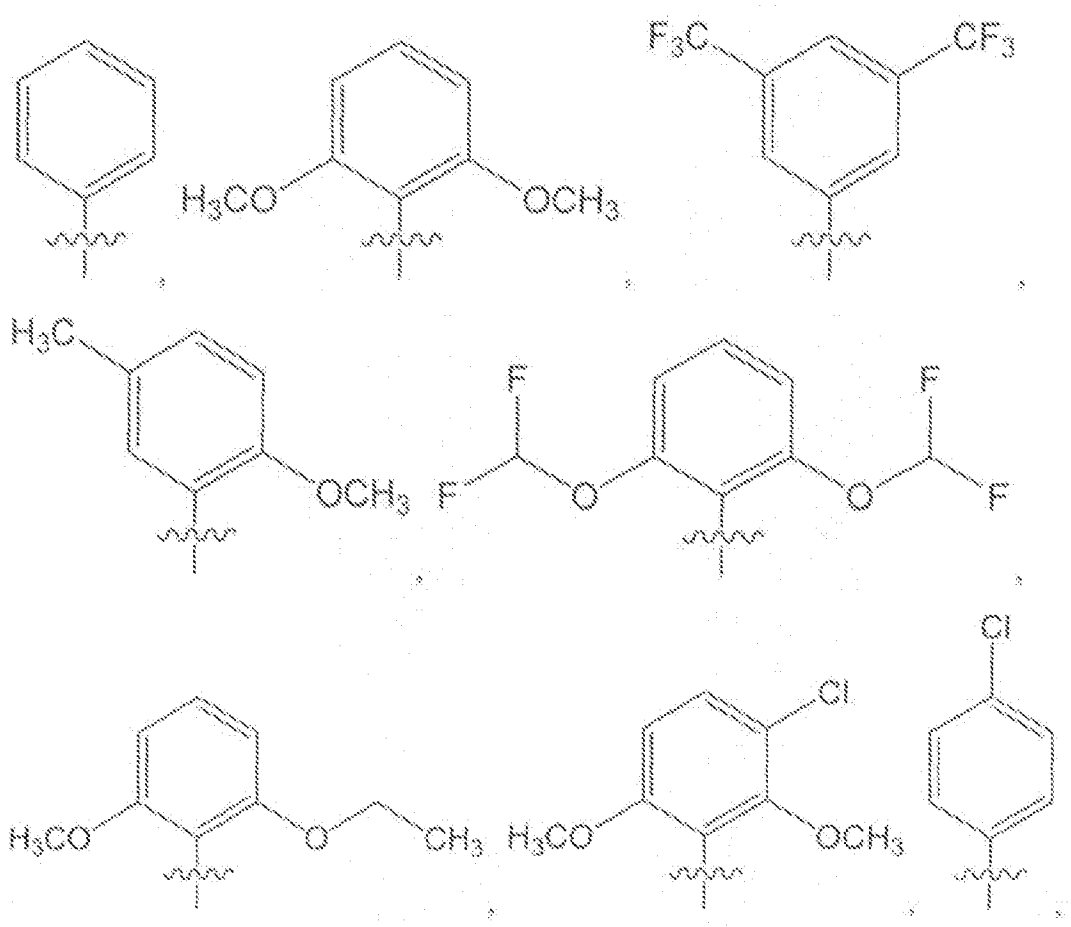
15. Сполука за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^2 вибраний із -H або $-CH_3$.

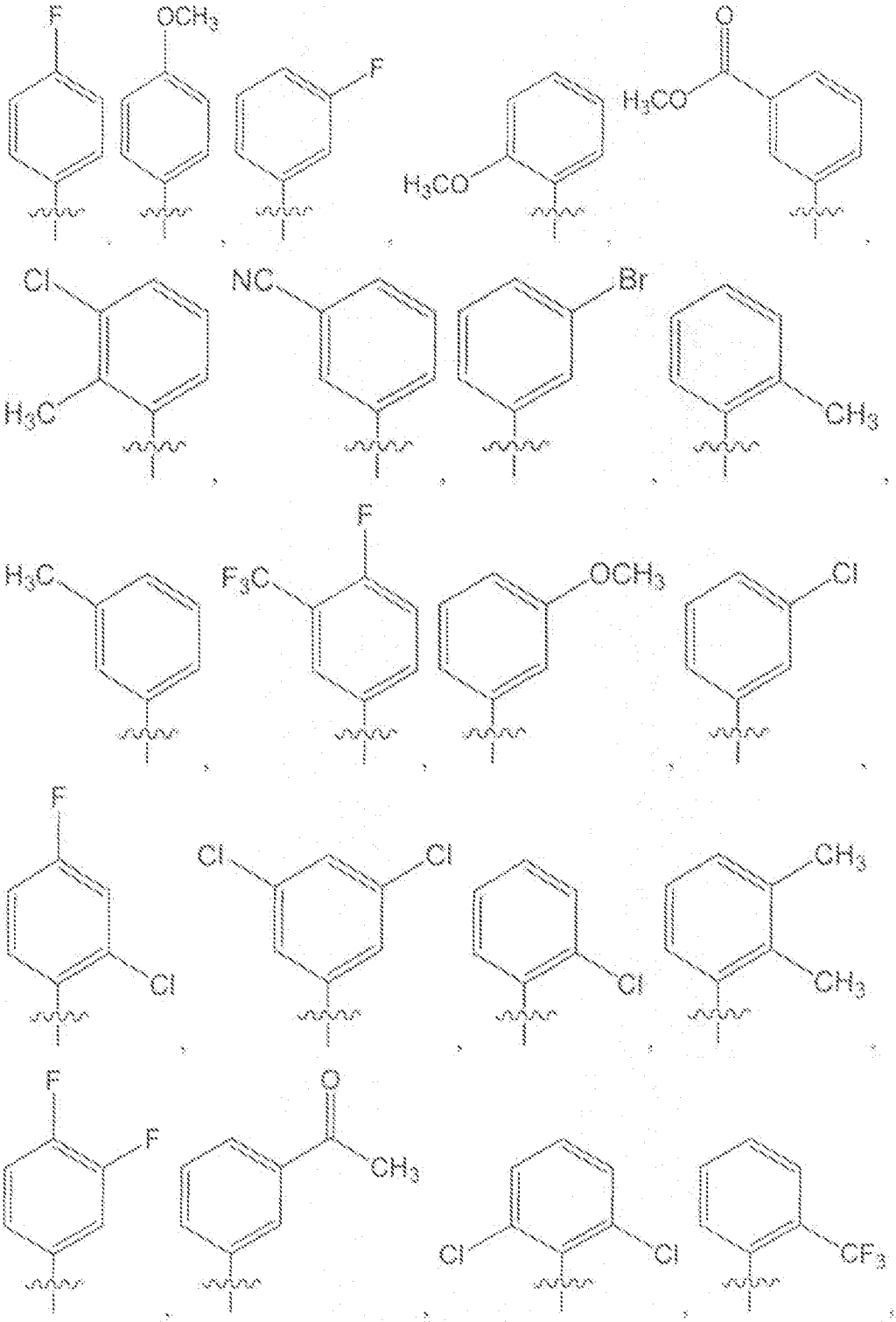
16. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^2 являє собою -H.

17. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^4 являє собою феніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл, індоліл, нафтил або піридиніл, будь-який з яких може бути незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{4a}.

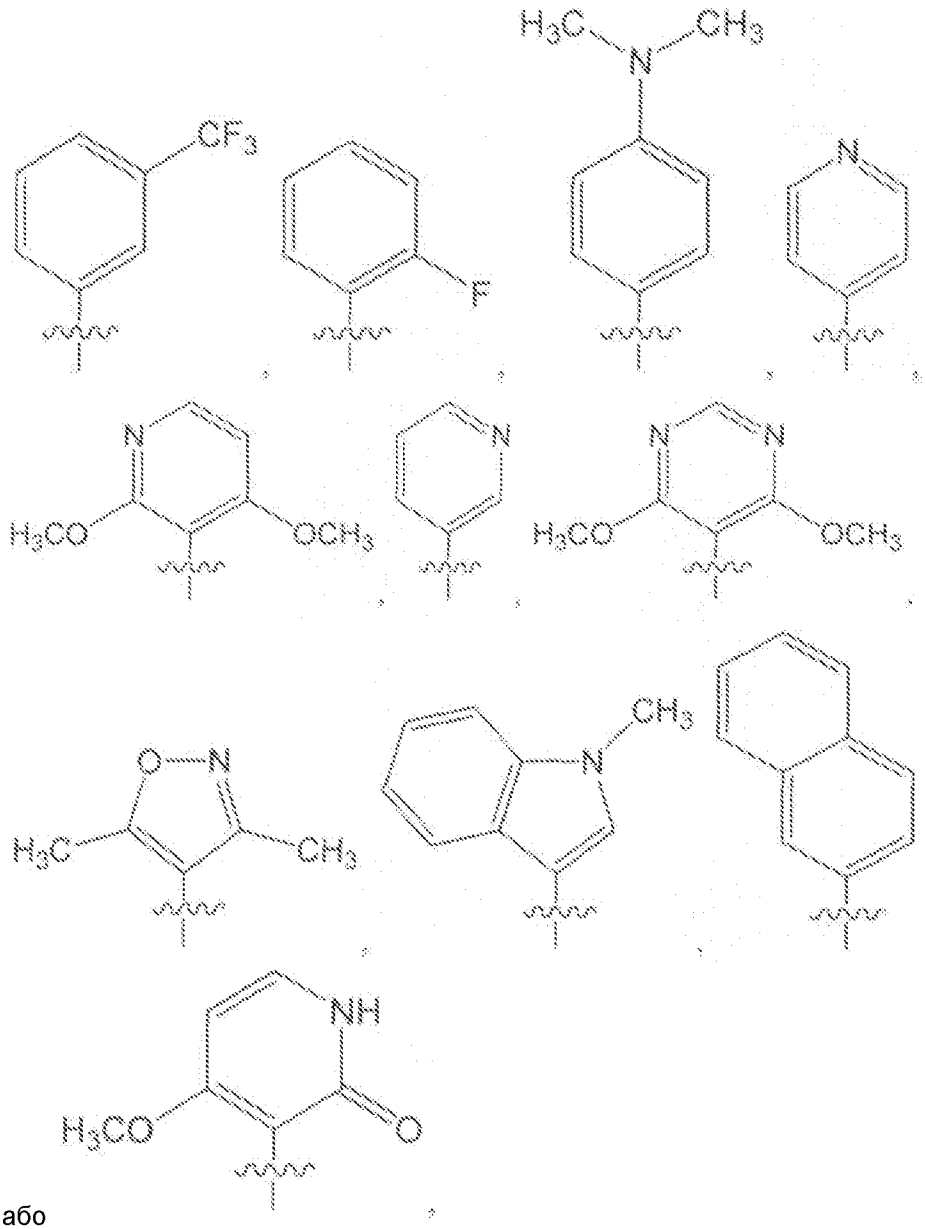
18. Сполука за будь-яким із пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^{4a} у кожному випадку незалежно вибраний із $-CH_3$, -F, -Cl, -Br, -CN, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_3$ або $-N(CH_3)_2$.

19. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^4 вибраний із





5



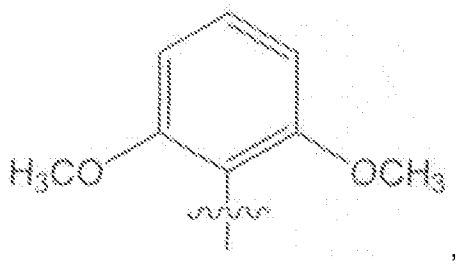
або

де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

20. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^4 являє собою феніл, заміщений 1 або 2 замісниками R^{4a}.

21. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що замісники R^{4a} являють собою O-(C_1-C_2алкільні) групи.

22. Сполука за п. 21 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^4 являє собою

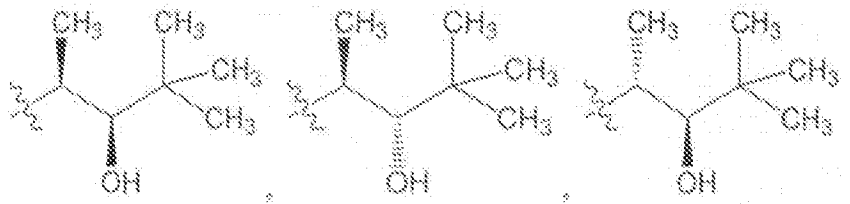


,

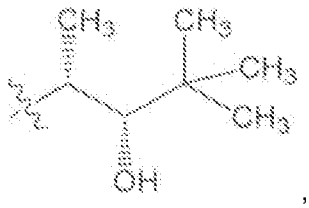
де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

23. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою незаміщений C_1-C_8алкіл або C_1-C_8алкіл, заміщений 1 або 2 замісниками R^{3a}.

24. Сполука за п. 23 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 вибраний із $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ або групи, вибраної з



або



,

де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

25. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^{3a} являє собою -OH.

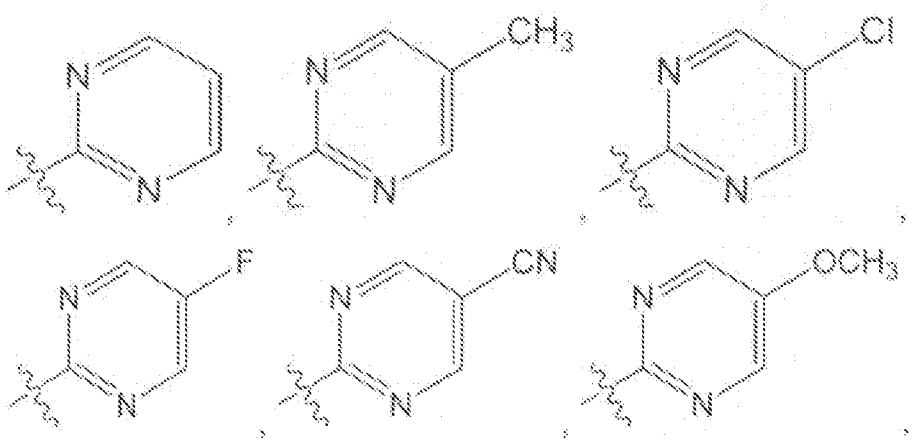
26. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 вибраний із групи формули $-(CR^{3b}R^{3c})$-Q, групи формули -NH-$(CR^{3b}R^{3c})$-Q, групи формули $-(CR^{3b}R^{3c})$-C(=O)-Q, групи формули -(C $R^2R^{3d}R^{3e}$)-$(CR^{3f}R^{3g})$-Q, групи формули $-(CR^{3b}=CR^{3c})$-Q або групи формули -(гетероцикліл)-Q, де гетероцикліл в складі -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів у кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, вибрані з N, O або S, і є незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{3h}.

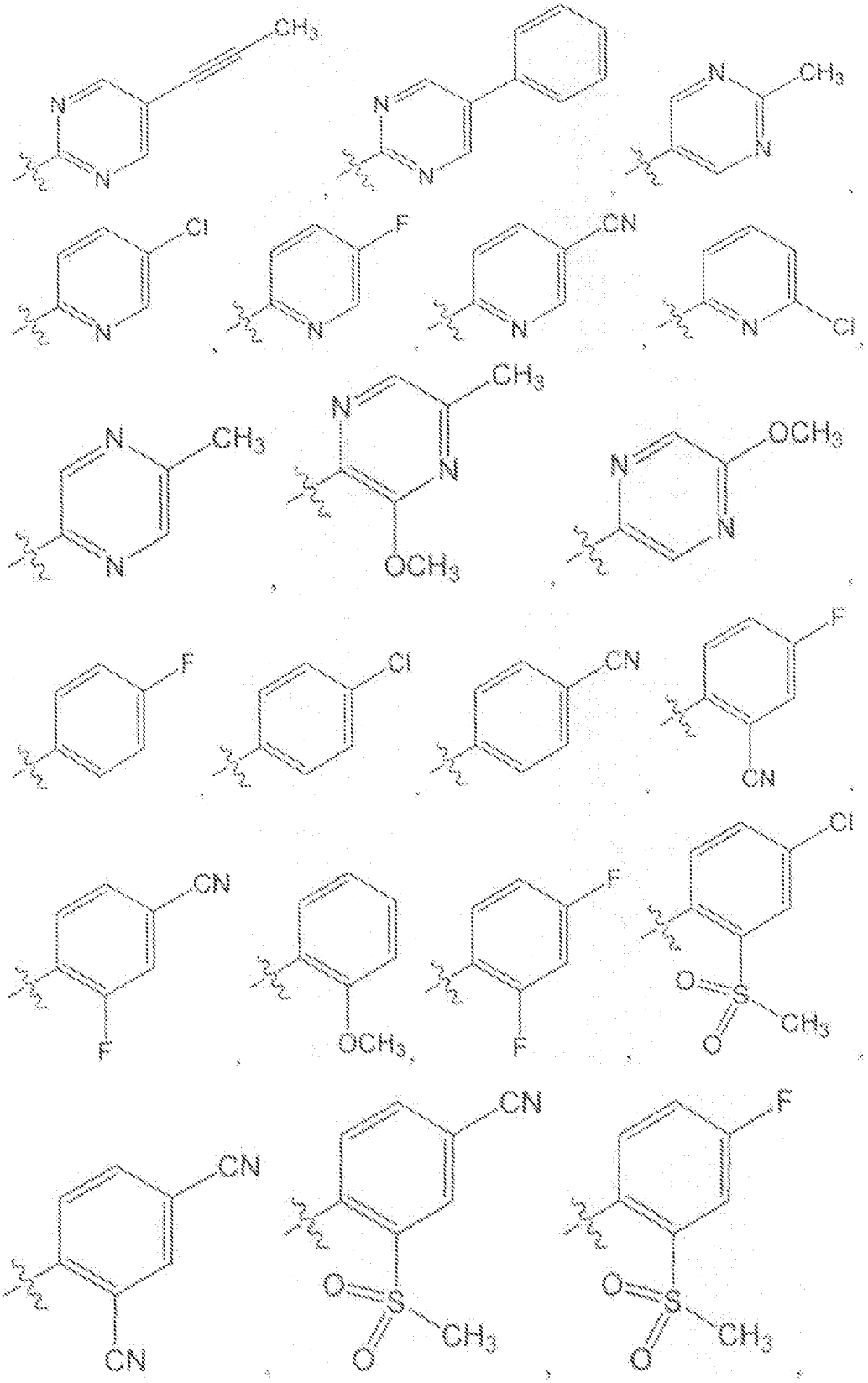
27. Сполука за п. 26 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q вибраний із піримідинілу, піридилу, ізоксазолілу, тіазолілу, імідазолілу, фенілу, тетрагідропіримідиноніл, циклопропілу, циклобутилу, циклогексилу, морфолінілу, піролідинілу, піразинілу, імідазо[1,2-a]піридинілу, піразолілу або оксетанілу, будь-який з яких може бути незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^Q.

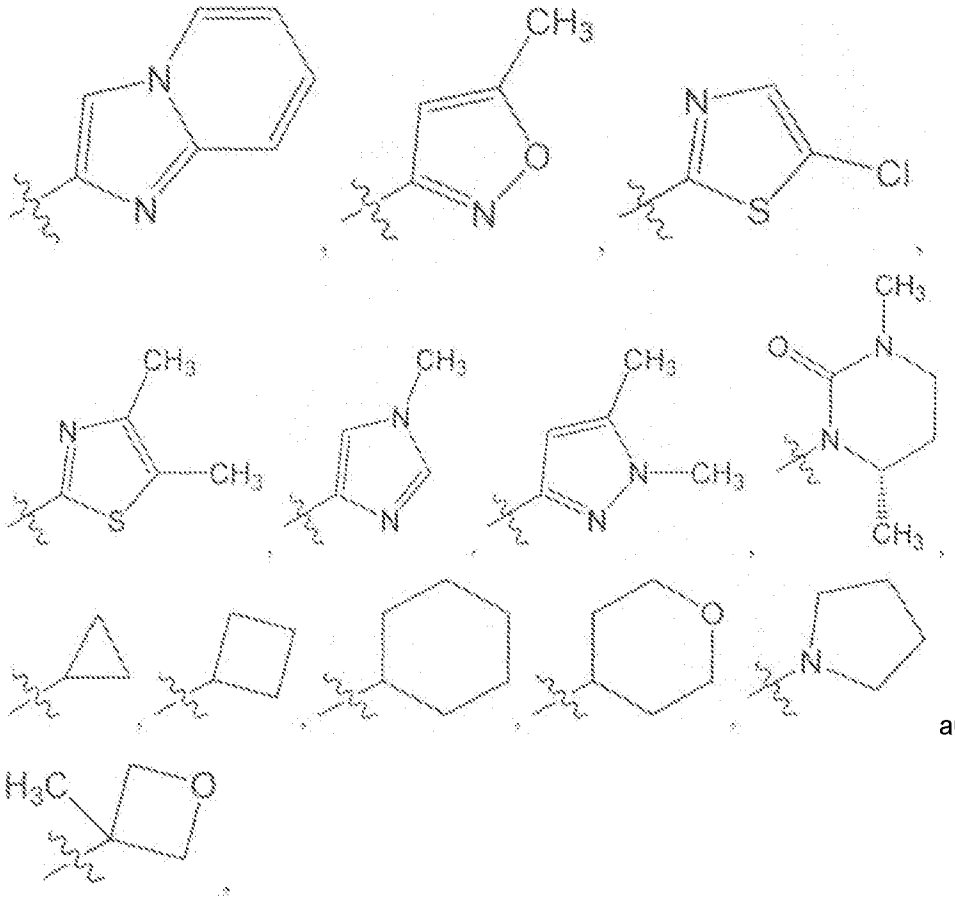
28. Сполука за п. 26 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою моноциклічну гетероарильну групу, що містить 5 або 6 членів у кільці, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O або S, і Q є незаміщеним або заміщений 1 або 2 замісниками R^Q.

29. Сполука за п. 28 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою піримідинільну або піридильну групу, і Q є незаміщеним або заміщений 1 або 2 замісниками R^Q.

30. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q вибраний із



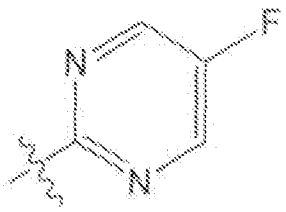




або

де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

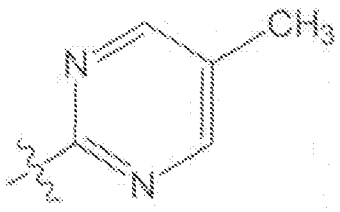
31. Сполука за п. 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою



,

де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

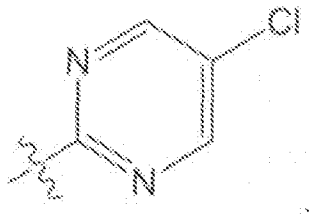
32. Сполука за п. 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою



,

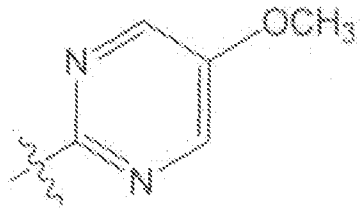
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

33. Сполука за п. 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою



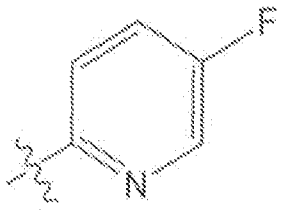
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

34. Сполука за п. 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою



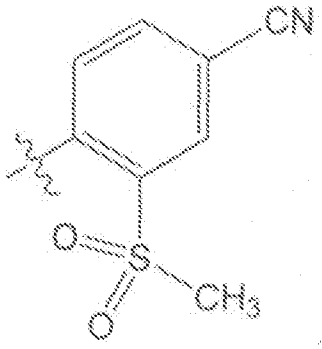
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

35. Сполука за п. 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою



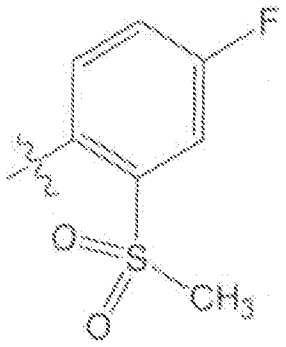
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

36. Сполука за п. 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою



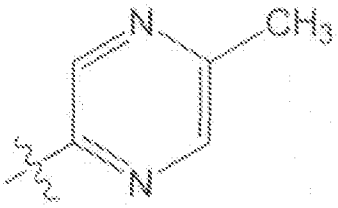
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

37. Сполука за п. 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою



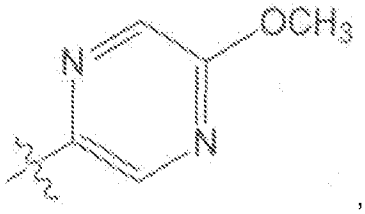
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

38. Сполука за п. 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою



де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

39. Сполука за п. 30 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою



де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

40. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або 26-39, або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою групу формули -$(CR^{3b}R^{3c})$-Q.

41. Сполука за п. 40 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що один із R^{3b} і R^{3c} являє собою -H, й інший являє собою -H або -CH_3.

42. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або 26-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою групу формули -NH-$(CR^{3b}R^{3c})$-Q.

43. Сполука за п. 42 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що один із R^{3b} і R^{3c} являє собою -H, й інший являє собою -H або -CH_3.

44. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або 26-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою групу формули -$(CR^{3b}R^{3c})$-C(=O)-Q.

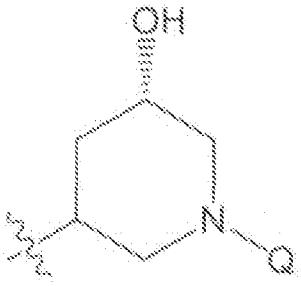
45. Сполука за п. 44 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що один із R^{3b} і R^{3c} являє собою -H, й інший являє собою -H або -CH_3.

46. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або 26-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою групу формули -$(CR^{3b}=CR^{3c})$-Q.

47. Сполука за п. 46 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^{3b} і R^{3c} незалежно вибрані з -H або -CH_3.

48. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або 26-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою групу формули -(гетероцикліл)-O, де гетероцикліл в складі -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів у кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, вибрані з N, O або S, і є незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{3h}.

49. Сполука за п. 48 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою групу формули

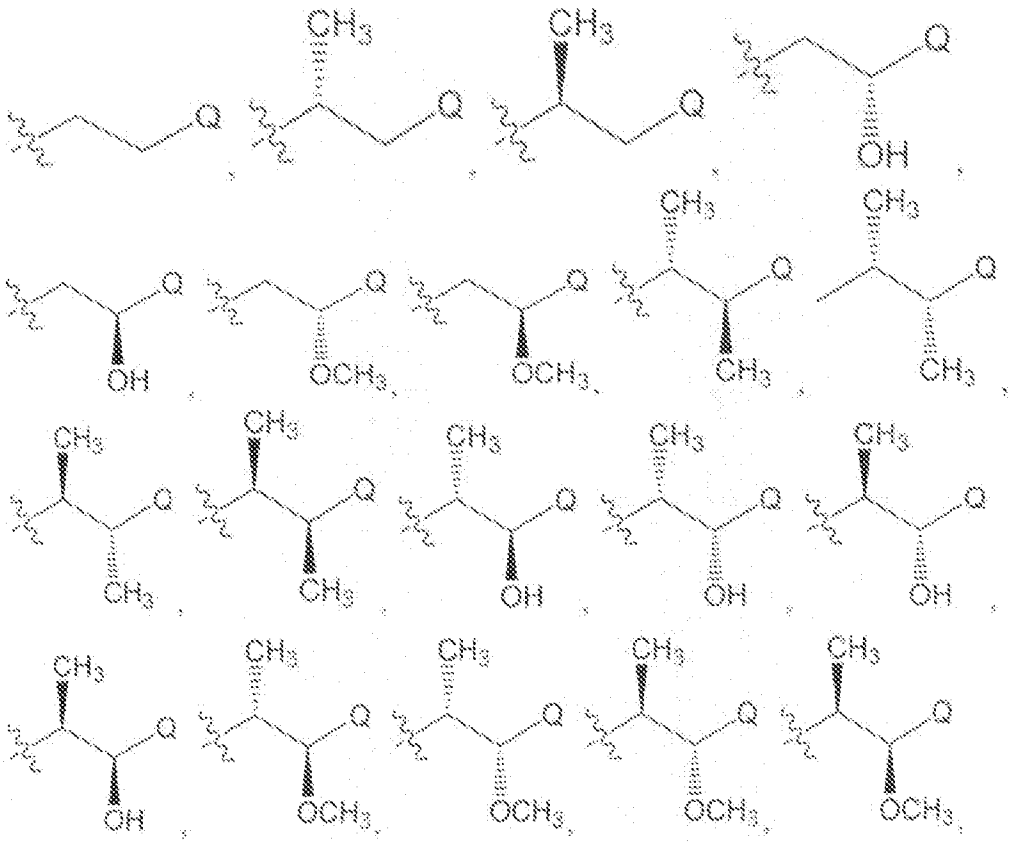


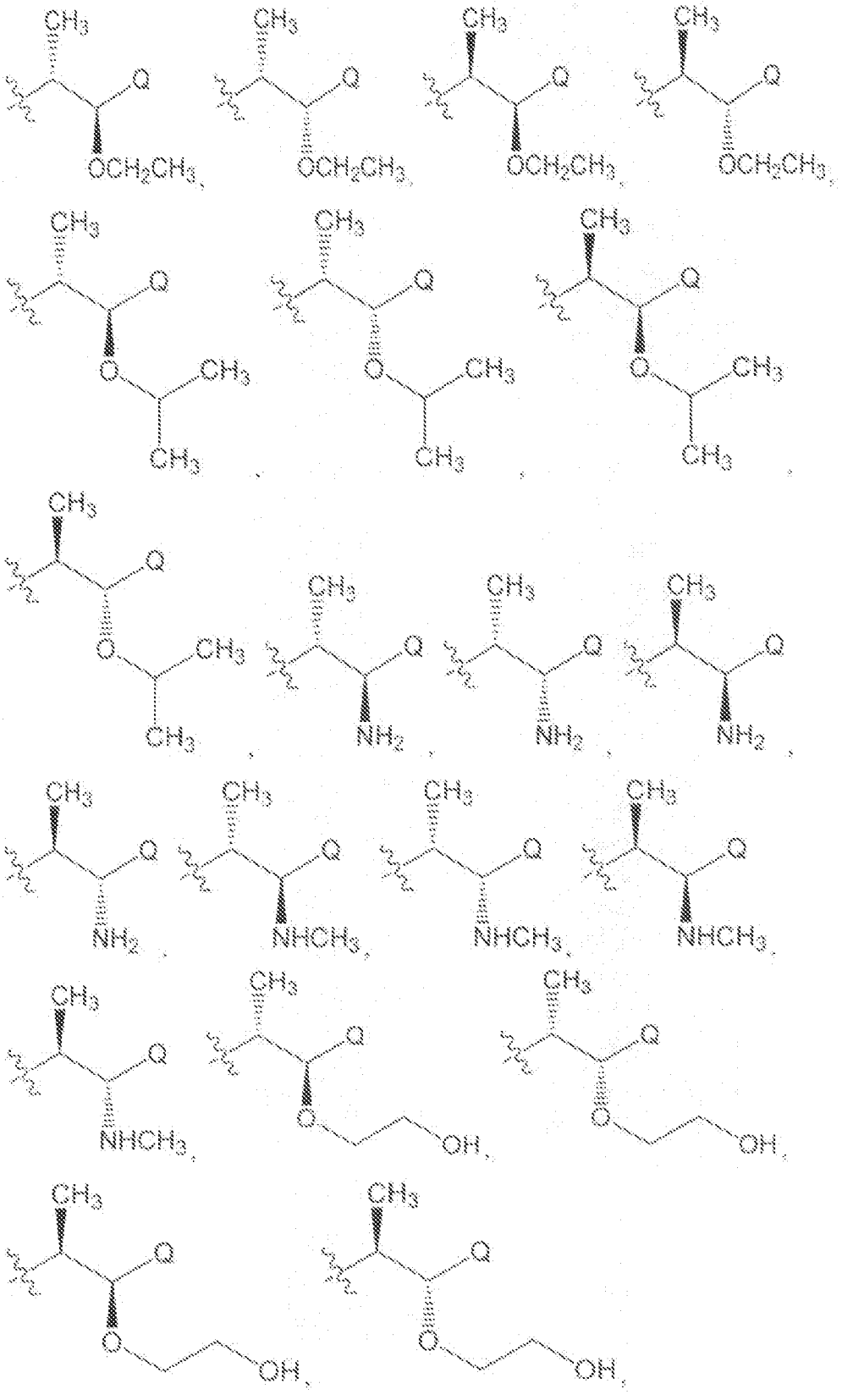
,

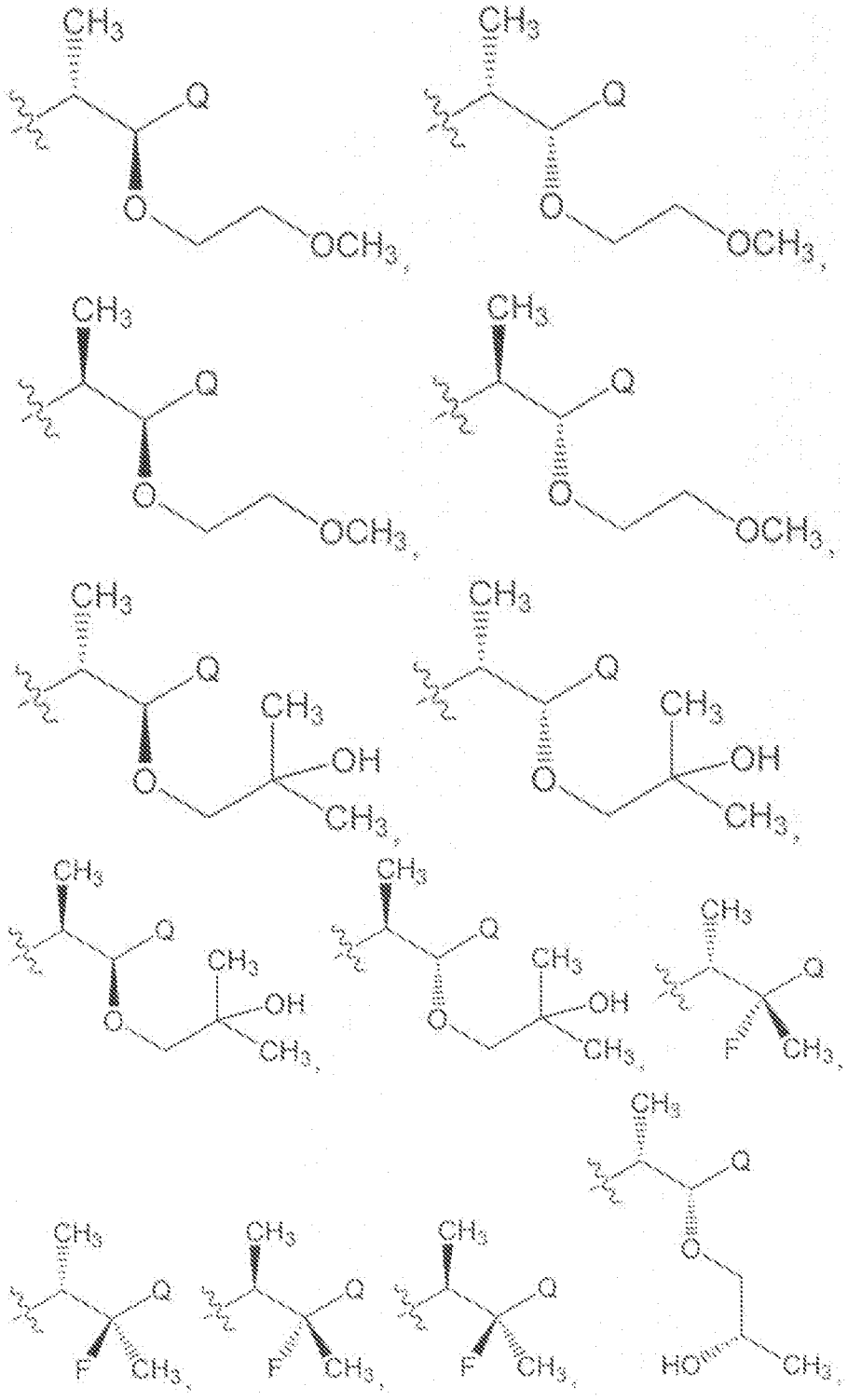
де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

50. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або 26-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою групу формули -($CR^{3d}R^{3e}$)-($CR^{3f}R^{3g}$)-Q.

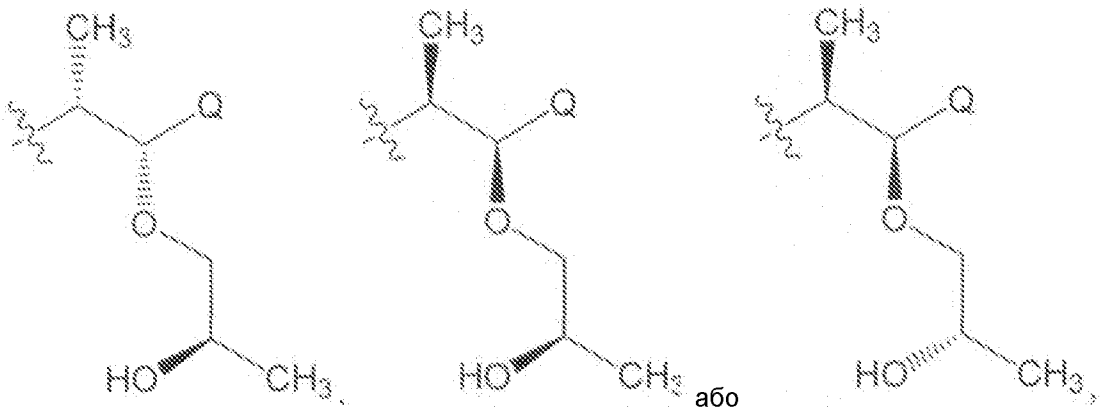
51. Сполука за п. 50 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу







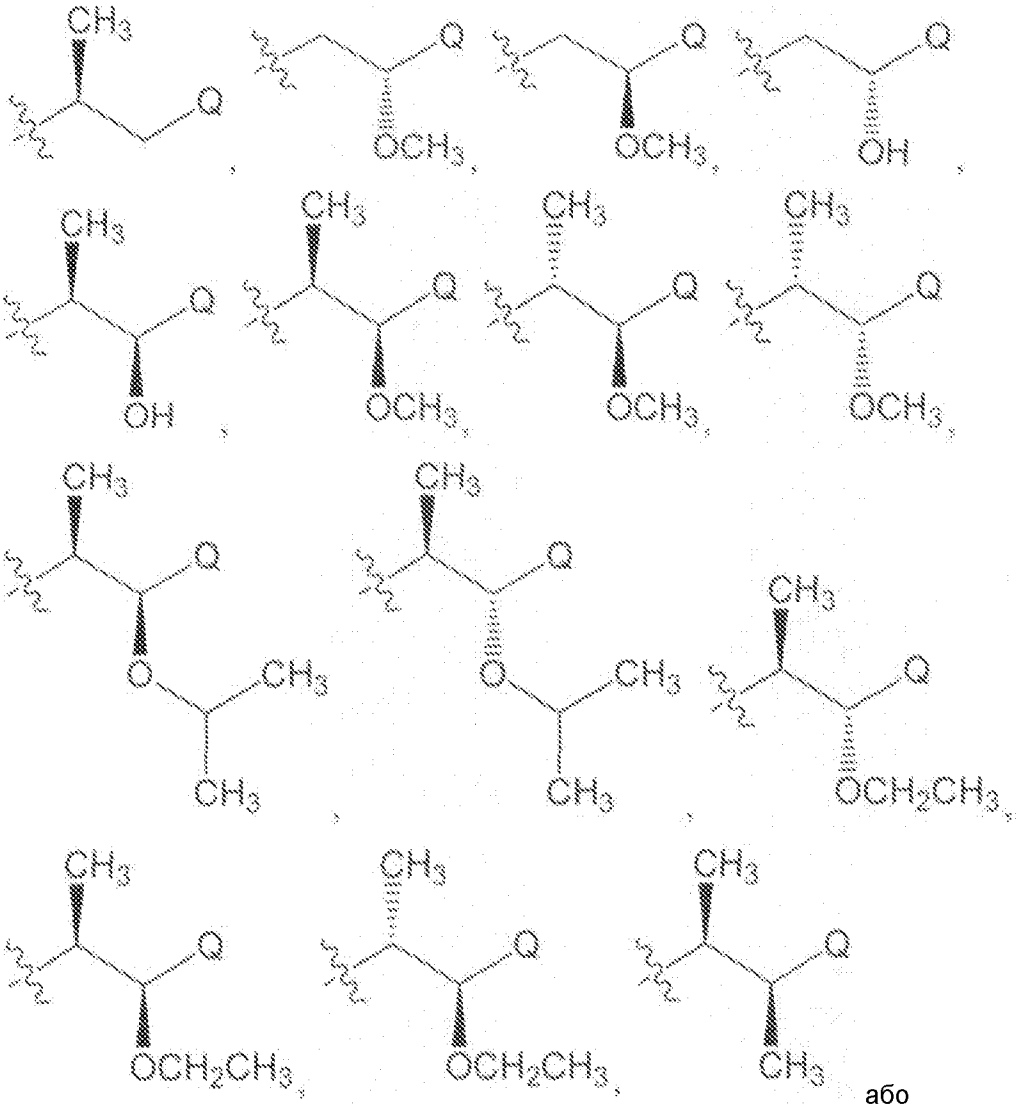
5



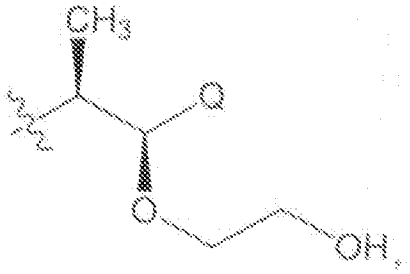
або

де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

52. Сполука за п. 51 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу

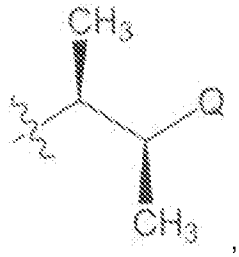


або



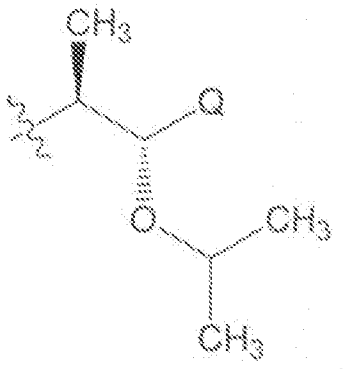
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

53. Сполука за п. 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу



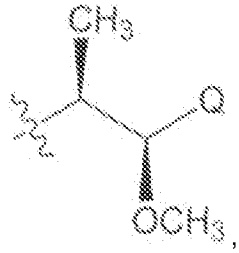
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

54. Сполука за п. 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу



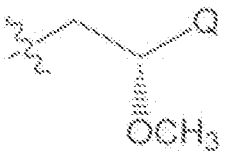
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

55. Сполука за п. 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу



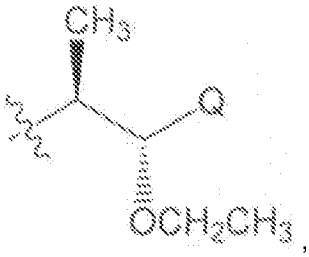
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

56. Сполука за п. 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу



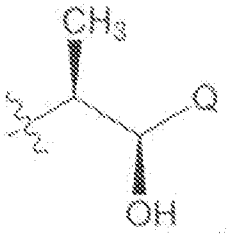
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

57. Сполука за п. 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу



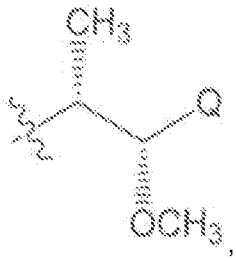
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

58. Сполука за п. 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу



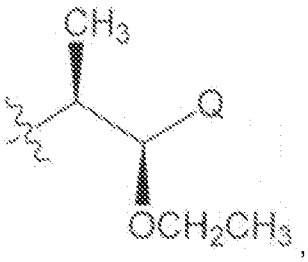
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

59. Сполука за п. 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу



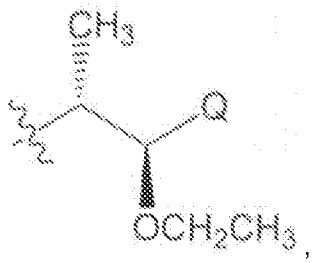
де символ ~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

60. Сполука за п. 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу



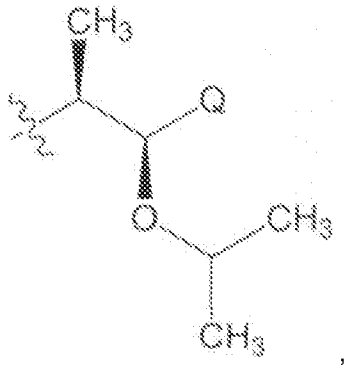
де символ ~~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

61. Сполука за п. 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу



де символ ~~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

62. Сполука за п. 52 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що R^3 має формулу



де символ ~~~~, якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

63. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід або
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

64. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

65. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід.

66. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

67. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

68. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід.

69. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід.

70. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід.

71. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

72. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід.

73. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід.

74. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

75. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід.

76. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

77. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

78. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід.

79. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід.

80. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

81. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

82. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

83. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід.

84. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід.

85. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід.

86. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

87. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

88. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід.

89. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

90. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-аміно-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-((6S)-3,6-диметил-2-оксотетрагідро-1(2H)-піримідиніл)етансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
(1R,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-циклогексил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід;
(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід;
(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4,4-диметил-2-пентансульфонамід;
(1R,2S)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(5-(6-хлор-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(1-оксидо-6-феніл-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-феніл-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-метоксіетансульфонамід;
(1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-5-ізоксазоліл)етансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-3-ізоксазоліл)етансульфонамід;
(1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піридиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піридиніл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)етансульфонамід;
(2S)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(5-(5-хлор-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-фтор-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(4-ціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід;

6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-етил-2-піридинкарбоксамід;
6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід;
6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)-сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N,N-диметил-2-піридинкарбоксамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2,2,2-трифторетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідроксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2,2,2-трифторетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідроксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(6-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(6-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-метоксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(диметиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс([^{2}H$_3$])метилокси)феніл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс([^{2}H$_3$])метилокси)феніл)-5-(6-([^{2}H$_3$]метокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-([^{2}H$_3$]метокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-5-метилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(1S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-оксо-1-(1-піролідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-оксо-1-(1-піролідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-нафталініл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
метил-3-(3-((((1S,2R)-2-метокси-1-метил-2-(5-метил-2-піримідиніл)етил)сульфоніл)аміно)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)бензоат;
(1R,2S)-N-(4-(3-хлор-2-метилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3-ціанофеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-N-(5-(5-метил-3-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3-бромфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-метилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(3-метилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(3-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-хлор-4-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3,5-дихлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-хлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,3-диметилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3,4-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(3-ацетилфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(2-(трифторметил)феніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(3-(трифторметил)феніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-фторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4-(диметиламіно)феніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N'-((1S)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)етил)сульфамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-N-метил-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідроксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2R)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(((2S)-2-гідроксипропіл)окси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(5-(5-бром-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(5-(5-бром-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етеніл-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етеніл-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(трифторметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-етил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід;
6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилетил)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід;
(2S)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(5-(6-ціано-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(5-(6-(1-азетидинілкарбоніл)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;

6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1R,2S)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід;
6-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-метилпропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-2-піридинкарбоксамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-оксо-1,6-дигідро-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(5-(6-(дифторметокси)-2-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-етокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-4-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-2-(4-хлор-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-((6R)-3,6-диметил-2-оксотетрагідро-1(2H)-піримідиніл)етансульфонамід;
2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-оксо-1,6-дигідро-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(2,4-диціанофеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піразиніл)етансульфонамід;
(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2S)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-2-(4-ціано-2-(метилсульфоніл)феніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(2-метил-5-піримідиніл)етансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2E)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутен-2-сульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2E)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутен-2-сульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-метил-5-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(3-метокси-5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2R)-2-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(4-(4-метоксі-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-фтор-2-бутансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
2-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-ціано-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метокси-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-метил-4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метокси-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(4-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-3-оксетаніл)етансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(3-метил-3-оксетаніл)етансульфонамід;
(2R)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-2-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(1S,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксі-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксі-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етансульфонамід;

(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксі-2-імідазо[1,2-a]піридин-2-ілетансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксі-2-імідазо[1,2-a]піридин-2-ілетансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S)-N-(4-(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(2,4-дифторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-2-(4-хлорфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2R)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2S)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метоксіетансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід;

(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-гідроксіетансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4-фтор-2-(метилсульфоніл)феніл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(2-ціано-4-фторфеніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-феніл-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-2-пропансульфонамід;

4-(3-хлор-2,6-диметоксифеніл)-N-(2-(4-хлорфеніл)етил)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-сульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-фенілпропанамід або
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-фенілпропанамід.

91. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, де зазначена сполука являє собою
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метилпіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-N-метил-3-(5-метилпіримідин-2-іл)бутан-2-сульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(2-метоксіетокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-((2R)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропокси)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-((2S)-1,4-діоксан-2-іл)-5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-бром-6-метил-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(5-бром-6-метил-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;
(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;
(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;
(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-метил-2-піримідиніл)тетрагідро-2H-піран-3-сульфонамід;
(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-етокси-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-(дифторметокси)-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметилфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-дихлорфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(5-фтор-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(2-метоксіетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-ціано-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-1,3-тіазол-2-іл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(2R,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2R,3S)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,4-диметокси-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-циклобутил-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-гідрокси-2-(5-метил-2-піримідиніл)етансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3,3-диметилциклобутил)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(3,5-дибром-2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(5-(5-бром-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(5-(5-циклопропіл-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксі-1-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідроксі-1-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-етокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(4-метоксі-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)-5-(6-метоксипіридин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-сульфонамід;
(1R,2S)-1-метокси-N-(4-(2-метокси-3-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метокси-2-піразиніл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-метокси-2-піразиніл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксі-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метоксі-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(3-метокси-1-азетидиніл)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-(3-піридиніл)-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(метиламіно)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-біс(дифторметокси)феніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2R,3S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4-гексин-2-сульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-гідрокси-4-гексин-2-сульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-гідрокси-1-(6-метил-3-піридазиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-(метиламіно)-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2-метоксифеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(6-бром-3-метокси-2-піридиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-фтор-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(3R,5S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метокси-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-гідрокси-3-піперидинсульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-метоксі-6-оксо-1,6-дигідро-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-гідроксі-6-оксо-1,6-дигідро-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(3S,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5R)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-метокси-3-піперидинсульфонамід;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід;
(3R,5R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід;
(3S,5S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(5-фтор-2-піримідиніл)-5-(1-метилетокси)-3-піперидинсульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метил-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піразиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-1-(1-метилетокси)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(5-метил-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(3R)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід;
(3S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піперидинсульфонамід;
1-циклопропіл-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метансульфонамід;
(2S,3R)-N-(5-(5-ціано-3-піридиніл)-4-(2,6-диметоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
5-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-((((1S,2R)-1-метил-2-(5-метил-2-піримідиніл)-пропіл)сульфоніл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піридинкарбонову кислоту;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піримідиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піримідиніл)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(1S,2S)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(1-метилетокси)-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(4-(4-метоксі-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридиніл)-5-(3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-хлор-2-піридиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(1R,2S)-1-(5-хлор-2-піридиніл)-1-метокси-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-пропансульфонамід;
(2S,3R)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метокси-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піразиніл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-метокси-2-піразиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід;
(2S,3R)-3-(5-метокси-2-піридиніл)-N-(5-(6-метокси-2-піридиніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-бутансульфонамід або
(2S,3R)-N-(4-(2,6-диметоксифеніл)-5-(5-(гідроксиметил)-3-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метил-2-піримідиніл)-2-бутансульфонамід.

92. Сполука за п. 91 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1R,2S)-N-(4-(2,6-дифторфеніл)-5-(6-метокси-2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

93. Сполука за п. 91 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою (1R,2S)-N-(4-(4,6-диметокси-5-піримідиніл)-5-(2-піридиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1-метокси-1-(5-метил-2-піримідиніл)-2-пропансульфонамід.

94. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-93 або її фармацевтично прийнятну сіль, їх стереоізомер або їх суміш і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, носій або розріджувач.

95. Фармацевтична композиція за п. 94, яка додатково містить терапевтичний агент, вибраний із α-блокатора, β-блокатора, інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), блокатора рецептора ангіотензину (ARB), блокатора кальцієвих каналів, сечогінного засобу, інгібітору пейсмейкерного струму, активатора міозину або інгібітору нейтральної ендопептидази (NEP).

96. Фармацевтична композиція за п. 94, яка додатково містить терапевтичний агент, вибраний із інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) або блокатора ангіотензину (ARB).

97. Спосіб лікування серцево-судинного стану, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера або їх суміші або фармацевтичної композиції за п. 94.

98. Спосіб за п. 97, який **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність.

99. Спосіб за п. 97, який **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду.

100. Спосіб за п. 97, який **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду.

101. Спосіб за п. 97, який **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою хронічну систолічну серцеву недостатність або хронічну діастолічну серцеву недостатність.

102. Спосіб за п. 97, який **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою гостру серцеву недостатність.

103. Спосіб за п. 97, який **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою гіпертензію.

104. Спосіб покращення скорочувальної здатності серця у суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану, який включає: введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера або їх суміші або фармацевтичної композиції за п. 94, де скорочувальна здатність серця покращується після введення.

105. Спосіб збільшення фракції викиду у суб'єкта, що страждає від серцево-судинного стану, який включає: введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера або їх суміші або фармацевтичної композиції за п. 94, де фракція викиду збільшується у суб'єкта після введення.

106. Спосіб лікування стану у суб'єкта, при якому бажано активувати рецептор APJ, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера або їх суміші або фармацевтичної композиції за п. 94.

107. Спосіб за п. 106, який **відрізняється** тим, що зазначений стан являє собою ожиріння або діабет.

108. Спосіб за п. 106, який **відрізняється** тим, що зазначений стан являє собою діабетичну нефропатію або хронічну хворобу нирок.

109. Спосіб за будь-яким із пп. 97-108, який **відрізняється** тим, що зазначений спосіб включає введення щонайменше одного додаткового терапевтичного агента суб'єкту, де зазначений додатковий терапевтичний агент вибраний із α-блокатора, β-блокатора, інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), блокатора рецептора ангіотензину (ARB), блокатора кальцієвих каналів, сечогінного засобу, інгібітору пейсмейкерного струму, активатора міозину або інгібітору нейтральної ендопептидази (NEP).

110. Спосіб за будь-яким із пп. 97-108, який **відрізняється** тим, що зазначений спосіб включає введення щонайменше одного додаткового терапевтичного агента суб'єкту, де зазначений додатковий терапевтичний агент вибраний із інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) або блокатора рецептора ангіотензину (ARB).

111. Сполука за будь-яким із пп. 1-93 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш або фармацевтична композиція за п. 94 для застосування для лікування серцево-судинного стану.

112. Сполука за п. 111, яка **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність.

113. Сполука за п. 111, яка **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду.

114. Сполука за п. 111, яка **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду.

115. Сполука за п. 111, яка **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою хронічну систолічну серцеву недостатність або хронічну діастолічну серцеву недостатність.

116. Сполука за п. 111, яка **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою гостру серцеву недостатність.

117. Сполука за п. 111, яка **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою гіпертензію.

118. Сполука за будь-яким із пп. 1-93 або її фармацевтично прийнятна сіль, їх стереоізомер або їх суміш або фармацевтична композиція за п. 94 для застосування для активації рецептора APJ або для лікування стану, при якому бажано активувати рецептор APJ.

119. Сполука за п. 118, яка **відрізняється** тим, що зазначений стан являє собою ожиріння або діабет.

120. Сполука за п. 118, яка **відрізняється** тим, що зазначений стан являє собою діабетичну нефропатію або хронічну хворобу нирок.

121. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера або їх суміші для одержання лікарського засобу для лікування серцево-судинного стану.

122. Застосування за п. 121, яке додатково включає терапевтичний агент, вибраний із α-блокатора, β-блокатора, інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), блокатора рецептора ангіотензину (ARB), блокатора кальцієвих каналів, сечогінного засобу, інгібітору пейсмейкерного струму, активатора міозину або інгібітору нейтральної ендопептидази (NEP).

123. Застосування за п. 121, яке додатково включає терапевтичний агент, вибраний із інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) або блокатора рецептора ангіотензину (ARB).

124. Застосування за п. 121, яке **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність.

125. Застосування за п. 121, яке **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду.

126. Застосування за п. 121, яке **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду.

127. Застосування за п. 121, яке **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою хронічну систолічну серцеву недостатність або хронічну діастолічну серцеву недостатність.

128. Застосування за п. 121, яке **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою гостру серцеву недостатність.

129. Застосування за п. 121, яке **відрізняється** тим, що зазначений серцево-судинний стан являє собою гостру серцеву недостатність.

130. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-93 або її фармацевтично прийнятної солі, їх стереоізомера або їх суміші для одержання лікарського засобу для активації рецептора APJ або для лікування стану, при якому бажано активувати рецептор APJ.

131. Застосування за п. 130, яке **відрізняється** тим, що зазначений стан являє собою ожиріння або діабет.

132. Застосування за п. 130, яке **відрізняється** тим, що зазначений стан являє собою діабетичну нефропатію або хронічну хворобу нирок.

133. Режим лікування серцево-судинного стану, який включає: сполуку за будь-яким із пп. 1-93 або її фармацевтично прийнятну сіль, їх стереоізомер або їх суміш.

134. Режим лікування за п. 133, який **відрізняється** тим, що зазначений режим додатково включає терапевтичний агент, вибраний із α-блокатора, β-блокатора, інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), блокатора рецептора ангіотензину (ARB), блокатора кальцієвих каналів, сечогінного засобу, інгібітору пейсмейкерного струму, активатора міозину або інгібітору нейтральної ендопептидази (NEP).

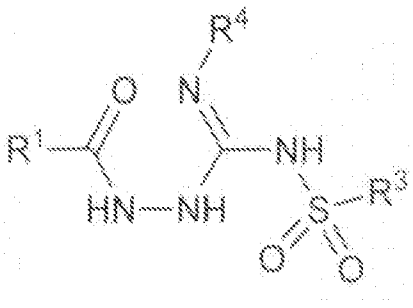
135. Режим лікування за п. 133, який **відрізняється** тим, що зазначений режим додатково включає терапевтичний агент, вибраний із інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) або блокатора рецептора ангіотензину (ARB).

136. Набір, який містить: сполуку за будь-яким із пп. 1-93 або її фармацевтично прийнятну сіль, їх стереоізомер або їх суміш.

137. Набір за п. 136, який **відрізняється** тим, що зазначений набір додатково містить терапевтичний агент, вибраний із α-блокатора, β-блокатора, інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), блокатора рецептора ангіотензину (ARB), блокатора кальцієвих каналів, сечогінного засобу, інгібітору пейсмейкерного струму, активатора міозину або інгібітору нейтральної ендопептидази (NEP).

138. Набір за п. 136, який **відрізняється** тим, що зазначений набір додатково містить терапевтичний агент, вибраний із інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) або блокатора рецептора ангіотензину (ARB).

139 Сполука формули V, її сіль, таутомер або сіль таутомера:



, V

де:

R^1 являє собою незаміщений піридил, піридоніл або N-оксид піридину або піридил, піридоніл або N-оксид піридину, заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками R^{1a};

R^{1a} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -C_2-C_6алкенілу, -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6галогеналкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкіл)-OH, -O-(C_1-C_6пергалогеналкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу), -N(C_1-C_6алкілу)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6алкілу)$_2$, фенілу, -C(=O)-(гетероциклілу) або гетероциклільної групи, де гетероциклільна група в складі -C(=O)-(гетероциклілу) або гетероциклільної групи являє собою 3-7 членне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S;

R^3 вибраний із незаміщеного C_1-C_{10}алкілу, C_1-C_{10}алкілу, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками R^{3a}, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -NH-($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, групи формули -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, групи формули -($CR^{3d}R^{3e}$)-($CR^{3f}R^{3g}$)-Q, групи формули -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q або групи формули -(гетероцикліл)-Q, де гетероцикліл в складі -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів у кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, вибрані з N, O або S, і є незаміщеним або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{3h};

R^{3a} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), C_2-C_6алкенілу, C_2-C_6алкінілу, -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу) або -N(C_1-C_6алкілу)$_2$;

R^{3b} і R^{3c} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу) або -N(C_1-C_6алкілу)$_2$;

R^{3d} і R^{3e} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу) або -N(C_1-C_6алкілу)$_2$;

R^{3f} і R^{3g} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу) або -N(C_1-C_6алкілу)$_2$;

R^{3h} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу), -N(C_1-C_6алкілу)$_2$ або оксо;

Q являє собою моноциклічну або біциклічну C_6-C_{10}арильну групу, моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить від 5 до 10 членів у кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, C_3-C_8циклоалкільну групу або 3-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10}арильна група, гетероарильна група, циклоалкільна група або гетероциклільна група є незаміщеними або заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками R^Q;

R^Q у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -C_2-C_6алкенілу, -C_2-C_6алкінілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу), -N(C_1-C_6алкілу)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6алкілу), -

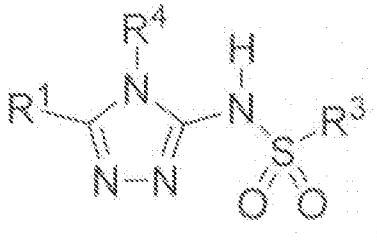
$C(=O)N(C_1\text{-}C_6$алкілу$)_2$, $-S(=O)_2\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкілу), фенілу або гетероарильної групи, і гетероциклільна група Q може бути заміщена 1 оксозамісником R^Q;

R^4 вибраний із моноциклічної або біциклічної $C_6\text{-}C_{10}$арильної групи, моноциклічної або біциклічної гетероарильної групи, що містить від 5 до 10 членів у кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, або моноциклічної або біциклічної гетероциклільної групи, що містить від 5 до 10 членів у кільці, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де $C_6\text{-}C_{10}$арильна група, гетероарильна група або гетероциклільна група є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 замісниками R^{4a}; і

R^{4a} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-C_1\text{-}C_6$алкілу, $-C_1\text{-}C_6$галогеналкілу, $-C_1\text{-}C_6$пергалогеналкілу, -OH, $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$галогеналкілу), $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$пергалогеналкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-N(C_1\text{-}C_6$алкілу$)_2$, $-C(=O)\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-C(=O)OH$, $-C(=O)\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1\text{-}C_6$алкілу) або $-C(=O)N(C_1\text{-}C_6$алкілу$)_2$, і гетероциклільна група R^4 може бути додатково заміщена 1 оксозамісником.

140. Сполука за п. 139, її сіль, таутомер або сіль таутомера, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука має будь-яке значення або комбінацію значень R^1, R^{1a}, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R^4, R^{4a}, Q або R^Q за будь-яким із пп. 2-62.

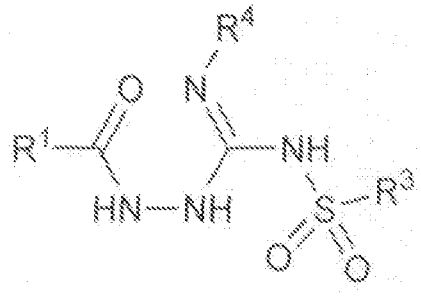
141. Спосіб одержання сполуки формули VI, її солі, таутомера або солі таутомера:



, VI

який включає:

а) циклізацію сполуки формули V, її солі, таутомера або солі таутомера у присутності кислоти або основи для одержання сполуки формули VI, її солі, таутомера або солі таутомера



, V

де:

R^1 являє собою незаміщений піридил, піридоніл або N-оксид піридину або піридил, піридоніл або N-оксид піридину, заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками R^{1a};

R^{1a} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-C_1\text{-}C_6$алкілу, $-C_1\text{-}C_6$галогеналкілу, $-C_1\text{-}C_6$пергалогеналкілу, -OH, $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$галогеналкілу), $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$пергалогеналкілу), $-C_2\text{-}C_6$алкенілу, $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкіл$)\text{-}OH$, $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкіл$)\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$галогеналкіл$)\text{-}OH$, $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$галогеналкіл$)\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$пергалогеналкіл$)\text{-}OH$, $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6$пергалогеналкіл$)\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-N(C_1\text{-}C_6$алкілу$)_2$, $-C(=O)\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-C(=O)OH$, $-C(=O)\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1\text{-}C_6$алкілу), $-C(=O)N(C_1\text{-}C_6$алкілу$)_2$, фенілу, $-C(=O)\text{-}$(гетероциклілу) або гетероциклільної групи, де гетероциклільна група в складі $-C(=O)\text{-}$(гетероциклілу) або гетероциклільної групи являє собою 3-7-членне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S;

R^3 вибраний із незаміщеного $C_1\text{-}C_{10}$алкілу, $C_1\text{-}C_{10}$алкілу, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками R^{3a}, групи формули $-(CR^{3b}R^{3c})\text{-}Q$, групи формули $-NH\text{-}(CR^{3b}R^{3c})\text{-}Q$, групи формули $-(CR^{3b}R^{3c})\text{-}C(=O)\text{-}Q$, групи формули $-(CR^{3d}R^{3e})\text{-}(CR^{3f}R^{3g})\text{-}Q$, групи формули $-(CR^{3b}{=}CR^{3c})\text{-}Q$ або групи формули -(гетероцикліл)-Q, де гетероцикліл в складі -(гетероцикліл)-Q містить від 5 до 7 членів у кільці, серед яких 1, 2 або 3 являють собою гетероатоми, вибрані з N, O або S, і є незаміщеним або заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^{3h};

R^{3a} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), C_2-C_6алкенілу, C_2-C_6алкінілу, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6алкілу) або -N(C_1-C_6алкілу)$_2$;

R^{3b} і R^{3c} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6алкілу) або -N(C_1-C_6алкілу)$_2$;

R^{3d} і R^{3e} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6алкілу) або -N(C_1-C_6алкілу)$_2$;

R^{3f} і R^{3g} незалежно вибрані з -H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6алкілу) або -N(C_1-C_6алкілу)$_2$;

R^{3h} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH, -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6алкілу), -N(C_1-C_6алкілу)$_2$ або оксо;

Q являє собою моноциклічну або біциклічну C_6-C_{10}арильну групу, моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить від 5 до 10 членів у кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, C_3-C_8циклоалкільну групу або 3-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10}арильна група, циклоалкільна група та гетероциклільна група є незаміщеними або заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками R^Q;

R^Q у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -C_2-C_6алкенілу, -C_2-C_6алкінілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6алкілу), -N(C_1-C_6алкілу)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6алкілу), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_6алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6алкілу)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6алкілу), фенілу або гетероарильної групи, і гетероциклільна група Q може бути заміщена 1 оксозамісником R^Q;

R^4 вибраний із моноциклічної або біциклічної C_6-C_{10}арильної групи, моноциклічної або біциклічної гетероарильної групи, що містить від 5 до 10 членів у кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, або моноциклічної або біциклічної гетероциклільної групи, що містить від 5 до 10 членів у кільці, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де C_6-C_{10}арильна група, гетероарильна група або гетероциклільна група є незаміщеними або заміщеними 1, 2 або 3 замісниками R^{4a}; і

R^{4a} у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6алкілу), -N(C_1-C_6алкілу)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6алкілу), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_6алкілу) або -C(=O)N(C_1-C_6алкілу)$_2$, і гетероциклільна група R^4 може бути додатково заміщена 1 оксозамісником.

142. Спосіб за п. 141, який **відрізняється** тим, що R^1, R^{1a}, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R^4, R^{4a}, Q або R^Q мають будь-яке значення або комбінацію значень за будь-яким із пп. 2-62.

143. Спосіб за пп. 141 або 142, який **відрізняється** тим, що циклізація додатково включає нагрівання сполуки формули V, її солі, таутомера або солі таутомера у присутності кислоти або основи.

144. Спосіб за п. 143, який **відрізняється** тим, що нагрівання сполуки формули V, її солі, таутомера або солі таутомера включає нагрівання сполуки до температури від 50 до 100 °C.

145. Спосіб за п. 143, який **відрізняється** тим, що нагрівання сполуки формули V, її солі, таутомера або солі таутомера включає нагрівання сполуки до температури від 60 до 85 °C.

146. Спосіб за будь-яким із пп. 141-145, який **відрізняється** тим, що циклізацію сполуки формули V, її солі, таутомера або солі таутомера проводять у присутності основи.

147. Спосіб за будь-яким із пп. 141-146, який **відрізняється** тим, що зазначена основа являє собою гідроксид металу.

148. Спосіб за п. 147, який **відрізняється** тим, що зазначений гідроксид металу вибраний із NaOH або LiOH.

149. Спосіб за будь-яким із пп. 146-148, який **відрізняється** тим, що циклізацію проводять у спиртовому розчиннику.

150. Спосіб за п. 149, який **відрізняється** тим, що зазначений спирт являє собою ізопропанол.

151. Спосіб за будь-яким із пп. 141-145, який **відрізняється** тим, що циклізація додатково включає нагрівання сполуки формули V, її солі, таутомера або солі таутомера у присутності кислоти.

152. Спосіб за п. 151, який **відрізняється** тим, що зазначена кислота вибрана з сульфокислоти, карбонової кислоти, поліфосфорної кислоти, фосфорної кислоти, сірчаної кислоти або хлороводневої кислоти.

153. Спосіб за п. 152, який **відрізняється** тим, що зазначена сульфокислота являє собою метансульфокислоту.

154. Спосіб за п. 152, який **відрізняється** тим, що зазначена кислота являє собою трифтороцтову кислоту, оцтову кислоту або трихлороцтову кислоту.

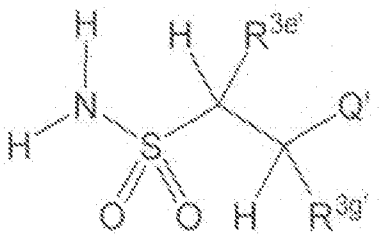
155. Спосіб за будь-яким із пп. 151-154, який **відрізняється** тим, що циклізацію проводять в циклічному простому ефірі, ациклічному простому ефірі, N,N-диметилформаміді або ацетонітрилі.

156. Спосіб за п. 155, який **відрізняється** тим, що циклізацію проводять в циклічному простому ефірі.

157. Спосіб за п. 156, який **відрізняється** тим, що зазначений циклічний простий ефір вибраний із тетрагідрофурану, тетрагідропірану або 1,4-діоксану.

158. Спосіб за п. 156, який **відрізняється** тим, що зазначений циклічний простий ефір являє собою 1,4-діоксан.

159. Сполука формули VII, її сіль, таутомер або сіль таутомера:



, VII

де:

$R^{3e'}$ являє собою -C_1-C_6алкіл;

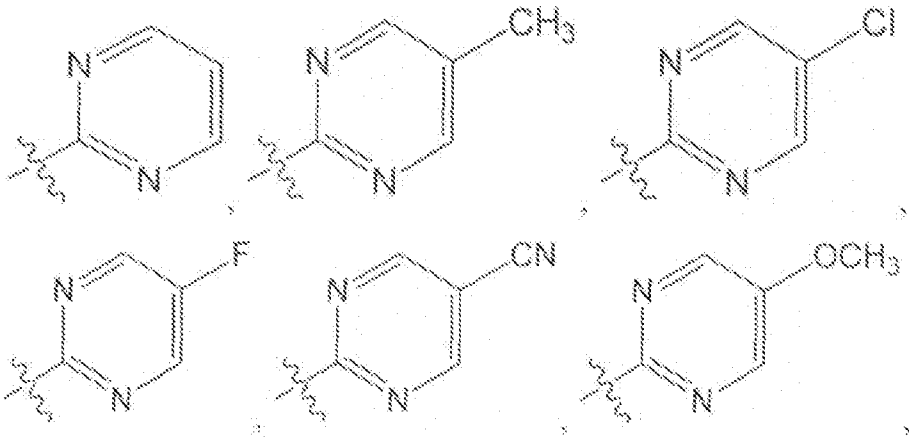
$R^{3g'}$ вибраний із -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -O-(C_1-C_6алкіл)-OH або -O-(C_1-C_6алкіл)-O-(C_1-C_6алкілу);

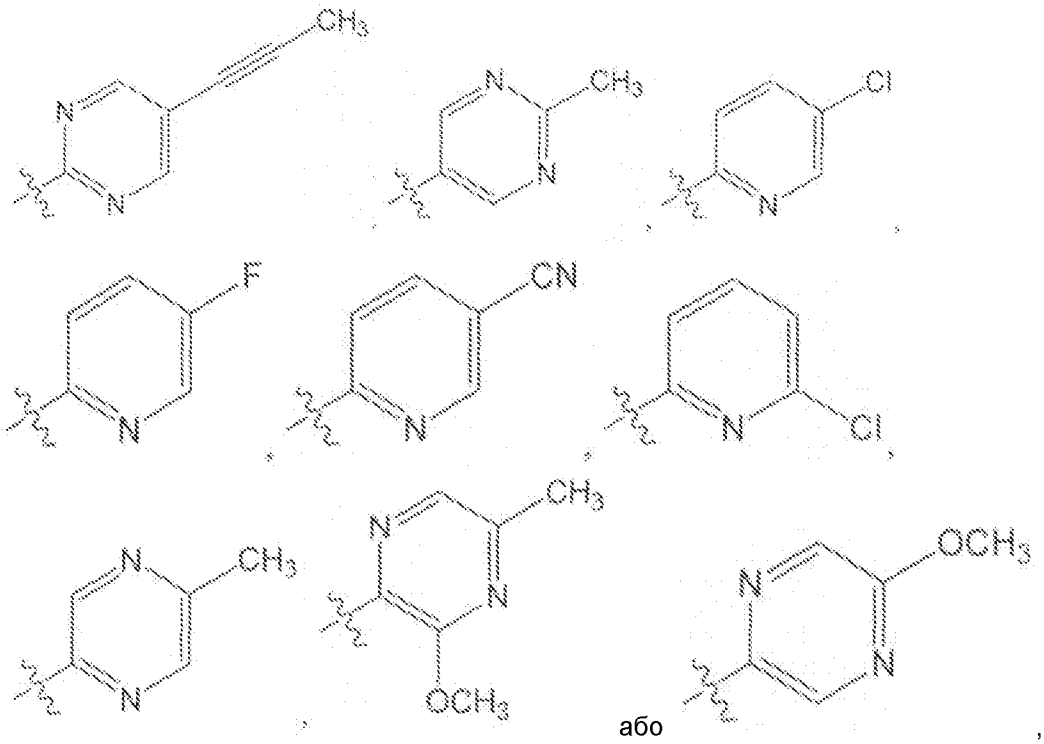
Q' являє собою моноциклічну 6-членну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми N, де гетероарильна група є незаміщеною або заміщеною 1, 2, 3 або 4 замісниками R^Q;

$R^{Q'}$ у кожному випадку незалежно вибраний із -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6алкілу, -C_1-C_6галогеналкілу, -C_1-C_6пергалогеналкілу, -C_2-C_6алкенілу, -C_2-C_6алкінілу, -OH, -O-(C_1-C_6алкілу), -O-(C_1-C_6галогеналкілу), -O-(C_1-C_6пергалогеналкілу), -NH_2, -NH(C_1-C_6алкілу), -N(C_1-C_6алкілу)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6алкілу), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6алкілу), -C(=O)N(C_1-C_6алкілу)$_2$ або -S(=O)$_2$-(C_1-C_6алкілу).

160. Сполука за п. 159, її сіль, таутомер або сіль таутомера, яка **відрізняється** тим, що Q вибраний із піридинільної, піримідинільної або піразинільної групи, яка є незаміщеною або заміщеною 1 або 2 замісниками R^Q.

161. Сполука за п. 159, її сіль, таутомер або сіль таутомера, яка **відрізняється** тим, що Q вибраний із

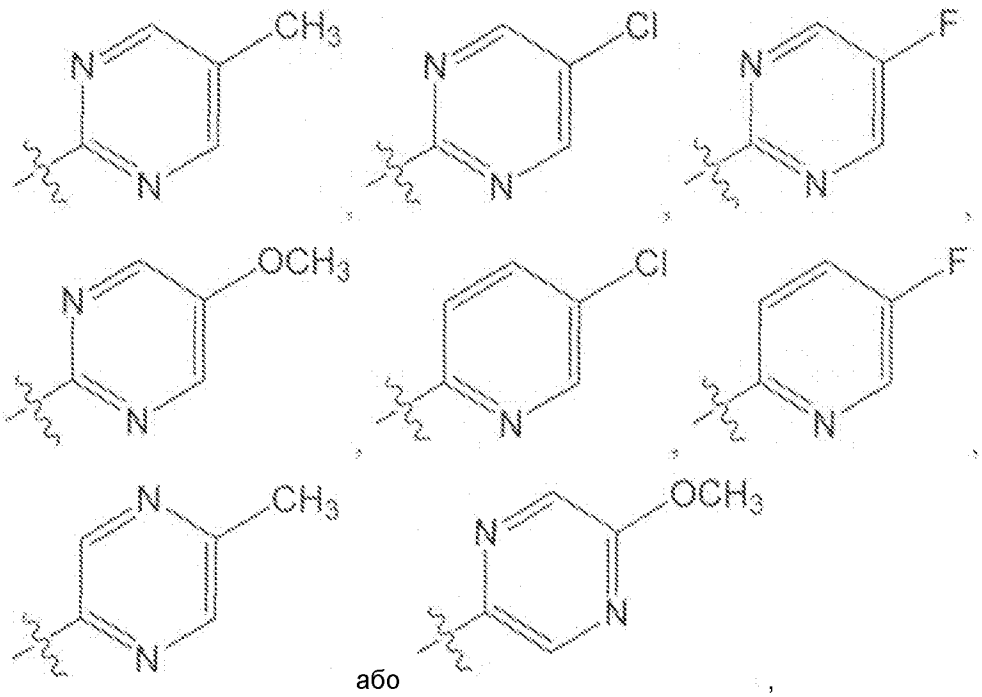




або

де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

162. Сполука за п. 159, її сіль, таутомер або сіль таутомера, яка **відрізняється** тим, що Q вибраний із



або

де символ , якщо він зображений упоперек зв'язку, означає місце приєднання до залишку молекули.

163. Сполука за будь-яким із пп. 159-162, її сіль, таутомер або сіль таутомера, яка **відрізняється** тим, що $R^{3e'}$ являє собою $-CH_3$.

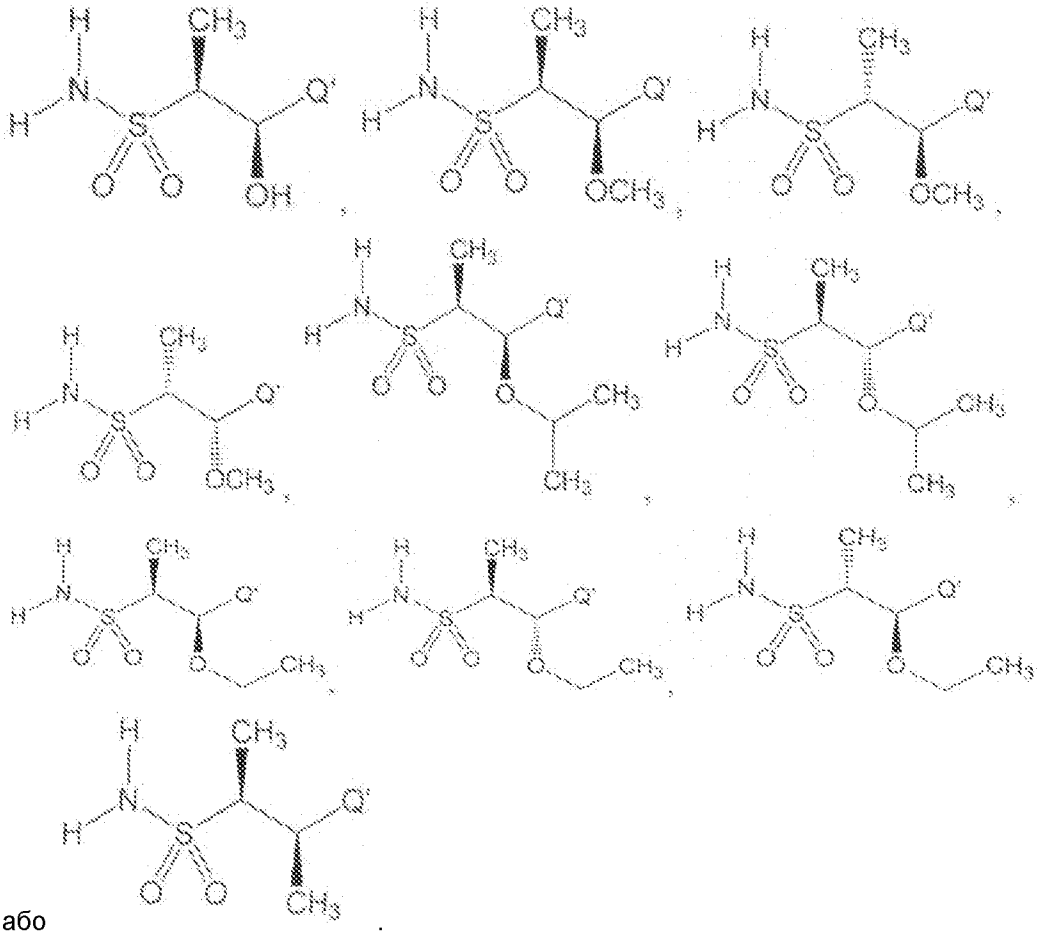
164. Сполука за будь-яким із пп. 159-163, її сіль, таутомер або сіль таутомера, яка **відрізняється** тим, що $R^{3g'}$ являє собою $-C_1$-C_6алкіл.

165. Сполука за п. 164, її сіль, таутомер або сіль таутомера, яка **відрізняється** тим, що $R^{3g'}$ являє собою $-CH_3$.

166. Сполука за будь-яким із пп. 159-163, її сіль, таутомер або сіль таутомера, яка **відрізняється** тим, що $R^{3g'}$ являє собою -O-(C_1-C_6алкіл).

167. Сполука за п. 166, її сіль, таутомер або сіль таутомера, яка **відрізняється** тим, що $R^{3g'}$ вибраний із -O-CH_3, -O-CH_2CH_3 або -O-$CH(CH_3)_2$.

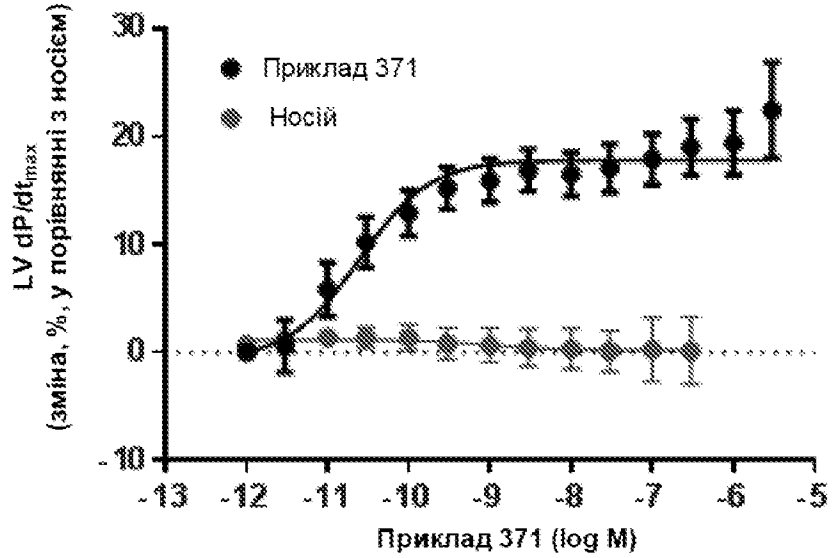
168. Сполука за будь-яким із пп. 159-162, її сіль, таутомер або сіль таутомера, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука вибрана із



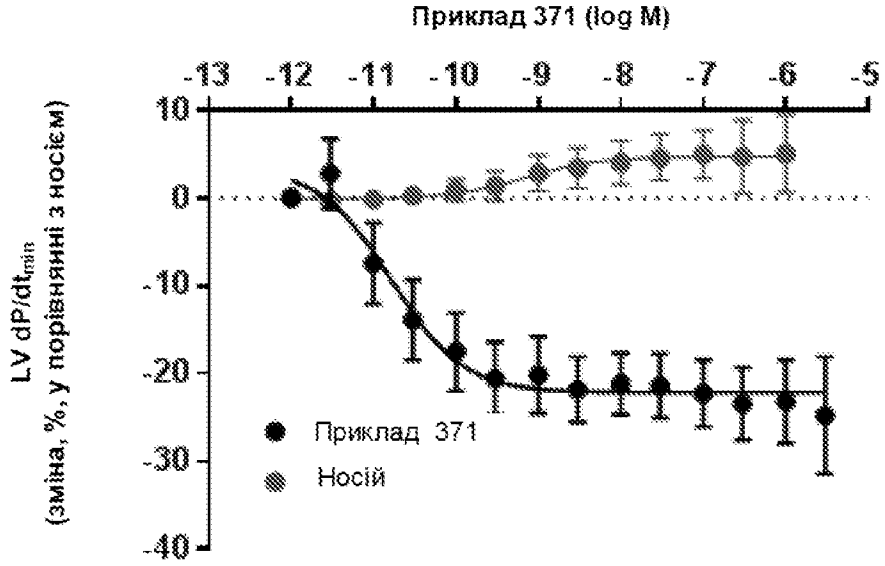
або

.

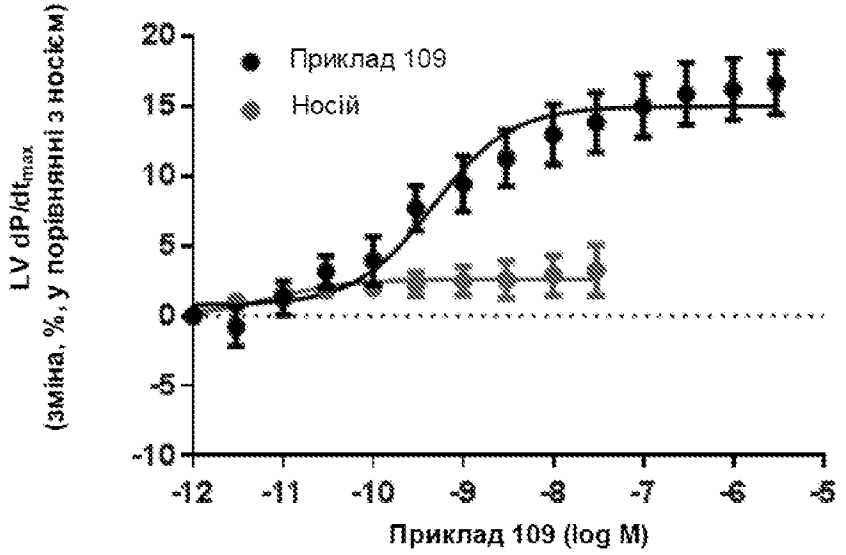
ФІГ. 1A


LV dP/dtmax
(зміна, %, у порівнянні з носієм)
30
20
10
0
-10
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Приклад 371
Носій
Приклад 371 (log M)

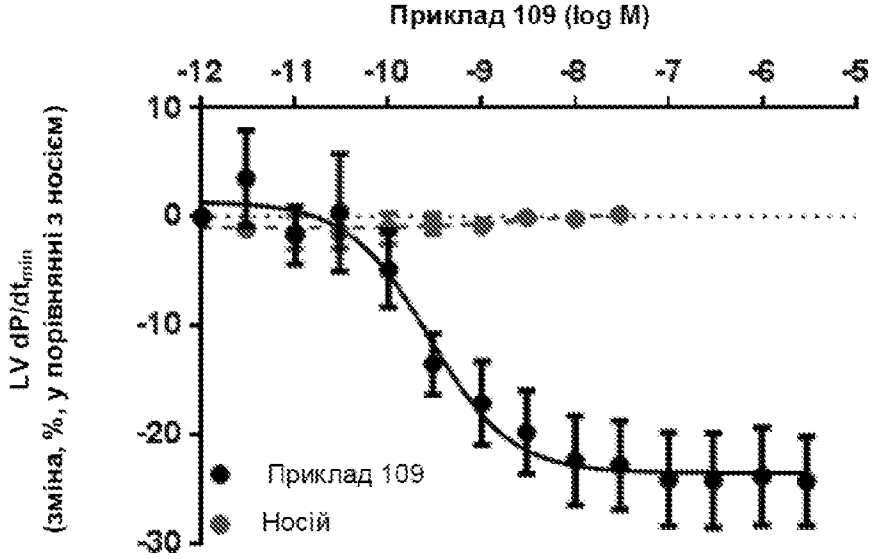
ФІГ. 1B


Приклад 371 (log M)
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
10
0
-10
-20
-30
-40
LV dP/dtmin
(зміна, %, у порівнянні з носієм)
Приклад 371
Носій

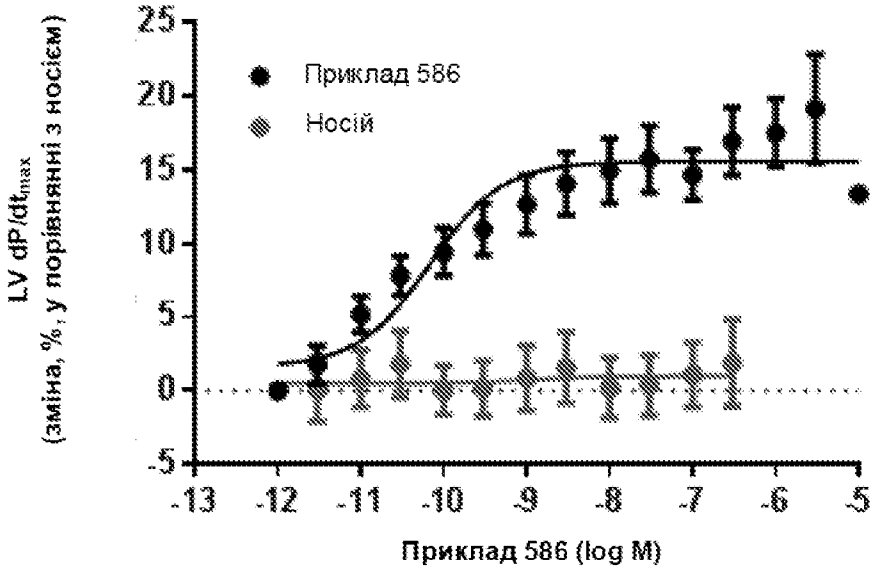
ФІГ. 2А


LV dP/dtmax
(зміна, %, у порівнянні з носієм)
20
15
10
5
0
-5
-10
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Приклад 109 (log M)
Приклад 109
Носій

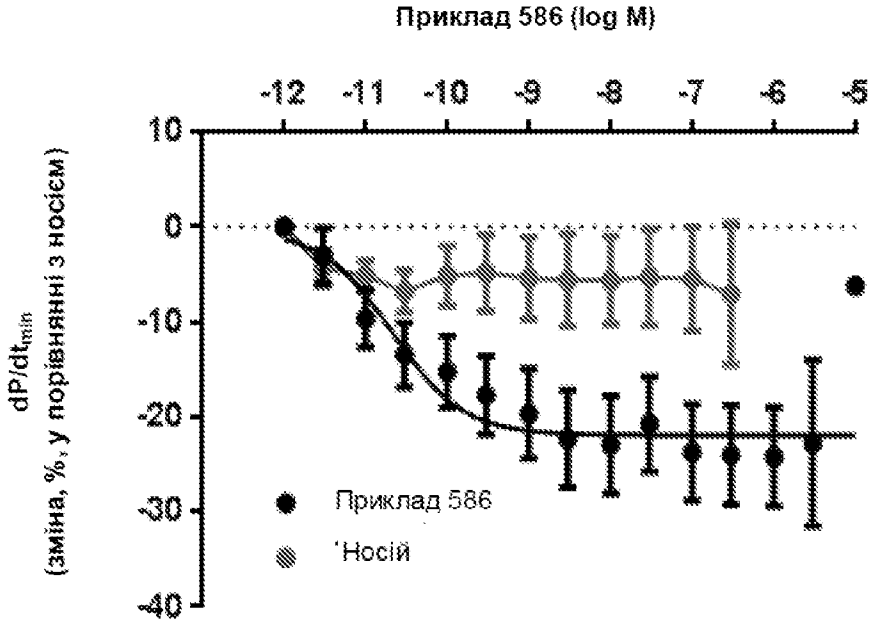
ФІГ. 2В


Приклад 109 (log M)
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
LV dP/dtmin
(зміна, %, у порівнянні з носієм)
10
0
-10
-20
-30
Приклад 109
Носій

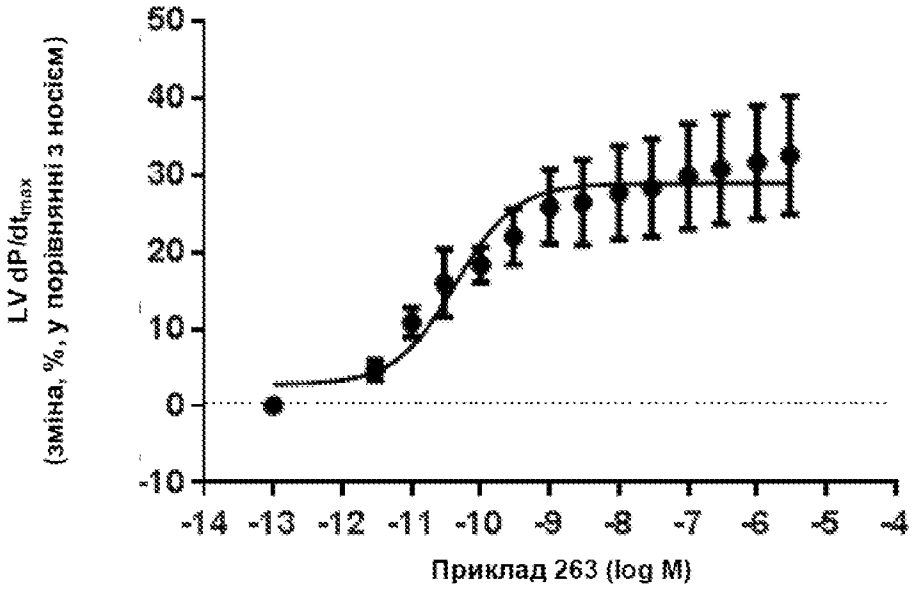
ФІГ. 3А


LV dP/dtmax
(зміна, %, у порівнянні з носієм)
25
20
15
10
5
0
-5
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Приклад 586
Носій
Приклад 586 (log M)

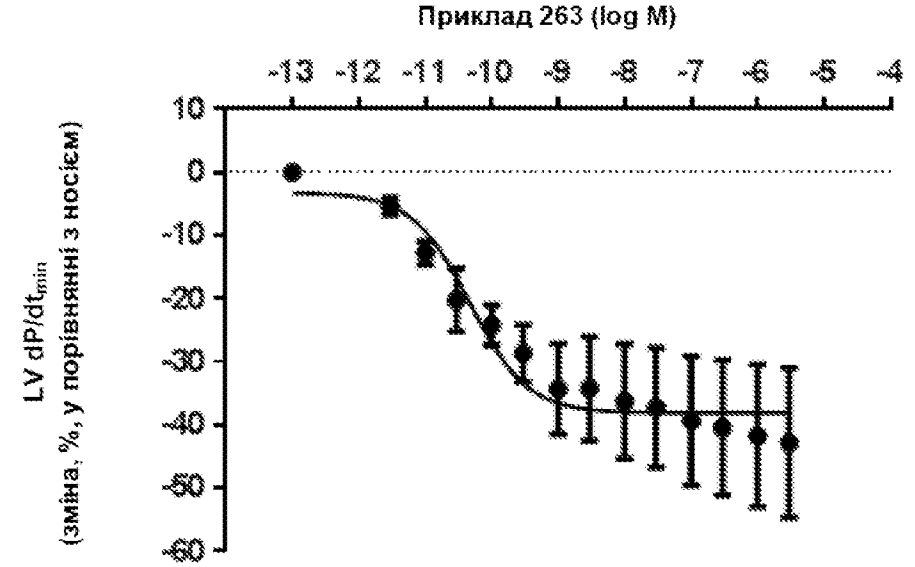
ФІГ. 3В


Приклад 586 (log M)
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
10
0
-10
-20
-30
-40
dP/dtmin
(зміна, %, у порівнянні з носієм)
Приклад 586
Носій

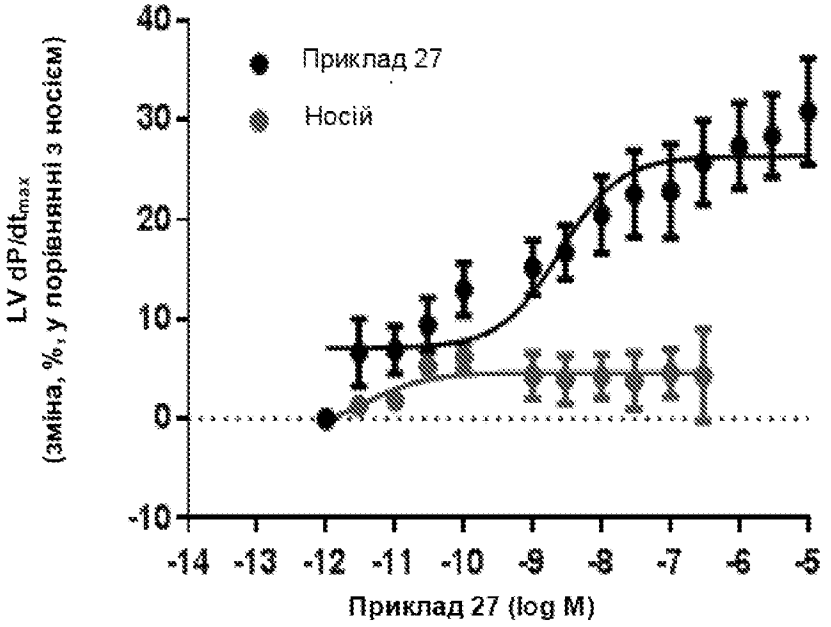
ФІГ. 4A


LV dP/dtmax
(зміна, %, у порівнянні з носієм)
50
40
30
20
10
0
-10
-14 -13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5 -4
Приклад 263 (log M)

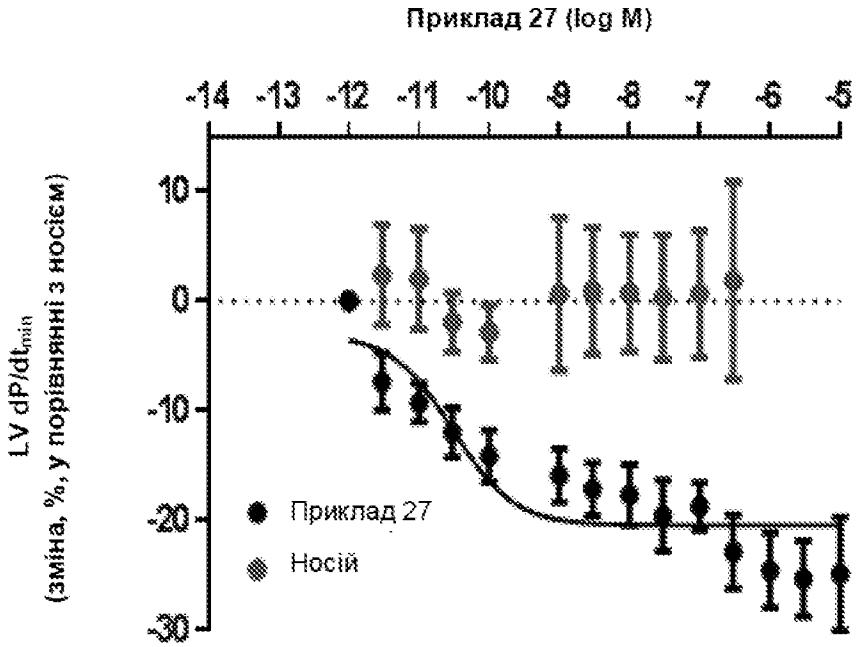
ФІГ. 4B


Приклад 263 (log M)
-13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5 -4
LV dP/dtmin
(зміна, %, у порівнянні з носієм)
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60

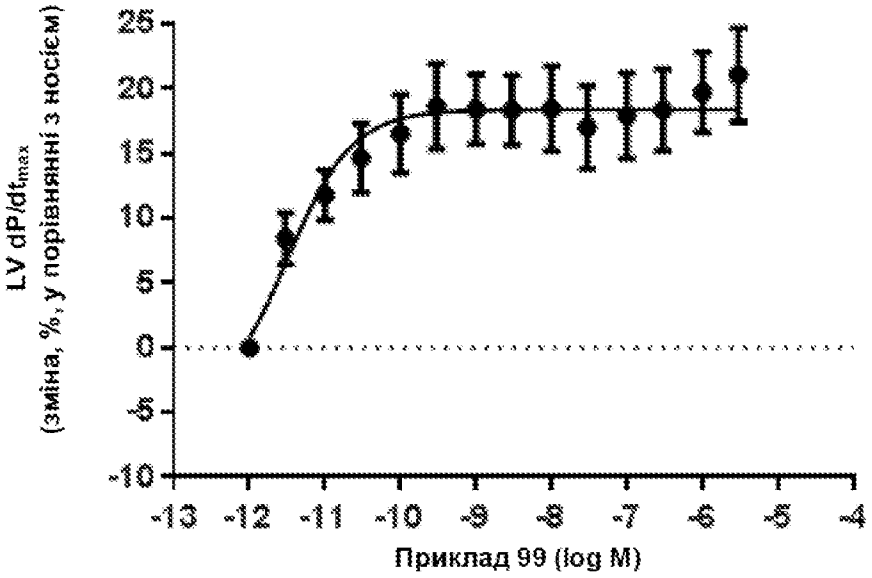
ФІГ. 5A


40
30
20
10
0
-10
-14 -13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5
Приклад 27
Носій
LV dP/dtmax
(зміна, %, у порівнянні з носієм)
Приклад 27 (log M)

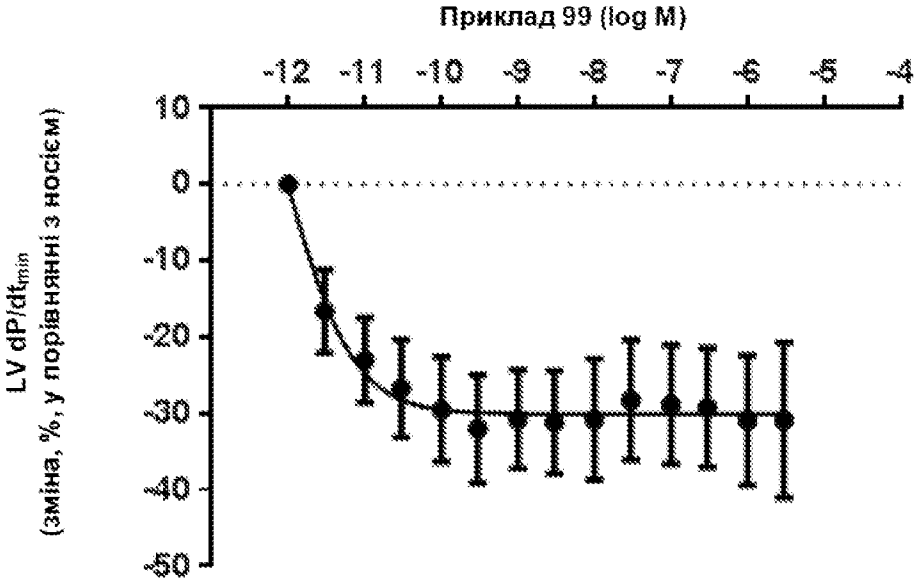
ФІГ. 5B


Приклад 27 (log M)
-14 -13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5
10
0
-10
-20
-30
Приклад 27
Носій
LV dP/dtmin
(зміна, %, у порівнянні з носієм)

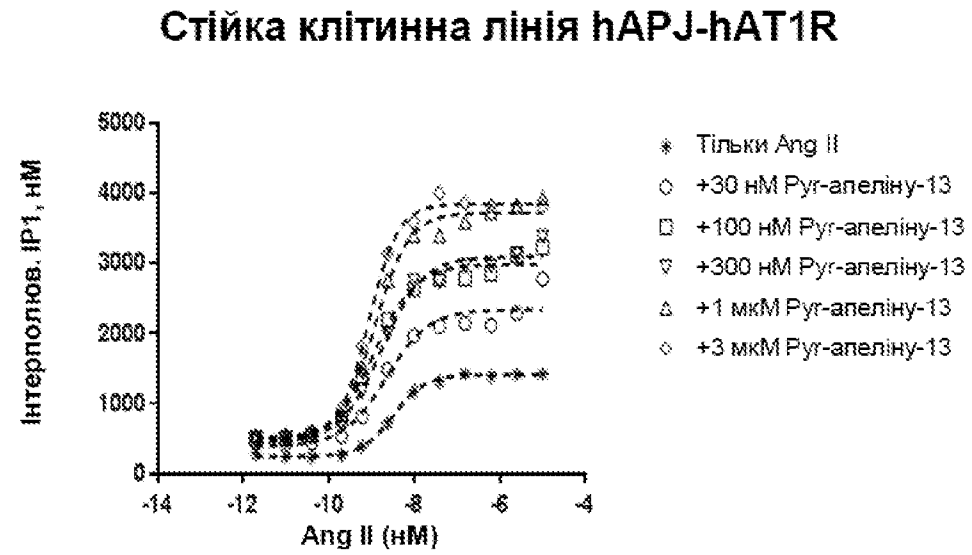
ФІГ. 6A


LV dP/dtmax
(зміна, %, у порівнянні з носієм)
25
20
15
10
5
0
-5
-10
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
Приклад 99 (log M)

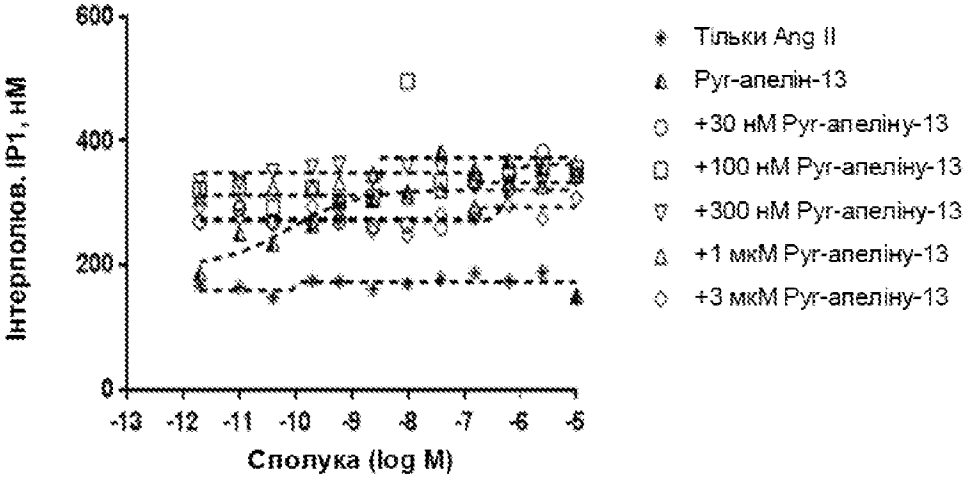
ФІГ. 6B


Приклад 99 (log M)
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
LV dP/dtmin
(зміна, %, у порівнянні з носієм)
10
0
-10
-20
-30
-40
-50

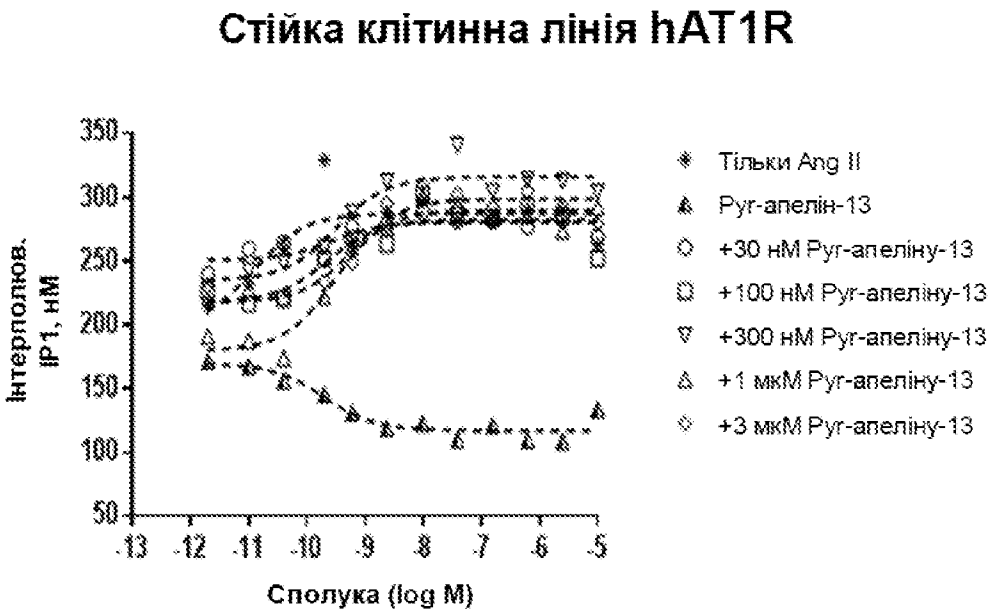
ФІГ. 7


Стійка клітинна лінія hAPJ-hAT1R
Інтерполюв. IP1, нМ
5000
4000
3000
2000
1000
0
-14
-12
-10
-8
-6
-4
Ang II (нМ)
Тільки Ang II
+30 нМ Pyr-апеліну-13
+100 нМ Pyr-апеліну-13
+300 нМ Pyr-апеліну-13
+1 мкМ Pyr-апеліну-13
+3 мкМ Pyr-апеліну-13

ФІГ. 8


Стійка клітинна лінія hAPJ
Інтерполюв. IP1, нМ
600
400
200
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Сполука (log M)
Тільки Ang II
Pyr-апелін-13
+30 нМ Pyr-апеліну-13
+100 нМ Pyr-апеліну-13
+300 нМ Pyr-апеліну-13
+1 мкМ Pyr-апеліну-13
+3 мкМ Pyr-апеліну-13

ФІГ. 9



Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601