

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 048212

(13) B1

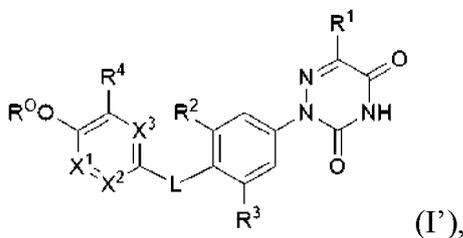
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|--|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.11.07</p> <p>(21) Номер заявки
202292110</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2021.01.13</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 253/075 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)</p> |
|--|---|

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ТРИАЗИНОНЫ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

- | | |
|--|--|
| <p>(31) PCT/CN2020/071741;
PCT/CN2020/107757</p> <p>(32) 2020.01.13; 2020.08.07</p> <p>(33) CN</p> <p>(43) 2022.11.07</p> <p>(86) PCT/CN2021/071381</p> <p>(87) WO 2021/143706 2021.07.22</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭККОДЖЕН ИНК. (US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Чжоу Цзиньге, Чжу Цзюсян, Чжэн Минвэй (CN)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2020169069
JP-A-2012106996
AMIT A. JOHARAPURKAR ET AL.: "Selective Thyromimetics Using Receptor and Tissue Selectivity Approaches: Prospects for Dyslipidemia", Journal of medicinal chemistry, vol. 55, no. 12, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 5649-5675, XP055545391, US, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm2004706, fig. 12, the whole document
DANZI S. AND I. KLEIN: "Cardiac specific effects of thyroid hormone analogues", Hormone and metabolic research, thieme-stratton, stuttgart, DE, vol. 43, no. 11, 31 October 2011 (2011-10-31), pages 737-742, XP009524228, ISSN: 0018-5043, DOI:10.1055/S-0031-1291177, fig. 6, the whole document
LIU ET AL.: "QSAR study of selective ligands for the thyroid hormone receptor @b", Bioorganic & Medicinal chemistry, elsevier, Amsterdam, NL, vol. 15, no. 15, 8 June 2007 (2007-06-08), pages 5251-5261, XP022110127, ISSN: 0968-0896, DOI:10.1016/J.BMC.2007.05.016, table 1, the whole document
EP-A2-1088819</p> |
|--|--|

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I')



или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, которые модулируют активность рецепторов тиреотропных гормонов, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I'), и способу лечения или профилактики заболевания или нарушения, регулируемого тиреотропным гормоном.

048212 B1

048212 B1

Родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет международной заявки № PCT/CN2020/071741, поданной 13 января 2020 г., и международной заявки № PCT/CN2020/107757, поданной 7 августа 2020 г., полное содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

Гормоны щитовидной железы имеют решающее значение для нормального роста и развития, а также для поддержания метаболического гомеостаза. Циркулирующие уровни тиреоидных гормонов жестко регулируются механизмами обратной связи по оси гипоталамус/гипофиз/щитовидная железа (НРТ). Дисфункция щитовидной железы, ведущая к гипотиреозу или гипертиреозу, ясно демонстрирует, что тиреоидные гормоны оказывают глубокое влияние на сердечную функцию, массу тела, обмен веществ, скорость метаболизма, температуру тела, уровень холестерина, поддержание костей и мышц и поведение. Тиреоидные гормоны стимулируют метаболизм холестерина в желчные кислоты и усиливают липолитические реакции клетки на другие гормоны. Тиреоидные гормоны также влияют на работу сердца. Например, у пациентов с гипертиреозом наблюдаются тахикардия, увеличение ударного объема, увеличение сердечного индекса, гипертрофия сердца, снижение сопротивления периферических сосудов и повышение пульсового давления.

Биологическая активность тиреоидных гормонов опосредована рецепторами тиреоидных гормонов (THR). THR образуют гетеродимеры с ретиноидным рецептором, которые действуют как индуцируемые лигандом факторы транскрипции. THR регулируют экспрессию генов посредством взаимодействия с элементами ответа ДНК и различными ядерными коактиваторами и корепрессорами. Рецепторы тиреоидных гормонов происходят из двух отдельных генов, α и β . Основными изоформами рецепторов щитовидной железы являются $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\beta 2$. Подтипы рецепторов тиреоидных гормонов могут различаться по своему вкладу в определенные биологические ответы. Изоформы THR β преимущественно экспрессируются в тканях головного мозга и печени и отвечают за регуляцию по принципу обратной связи оси НРТ и гиполипидемический эффект. Селективная активация изоформы THR α связана с неблагоприятными эффектами в сердце и костях. Соответственно, желательна селективная активация изоформы THR β в ткани печени.

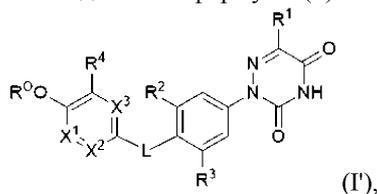
Терапевтически полезные эффекты тиреоидных гормонов включают увеличение скорости метаболизма, потребления кислорода и выработки тепла, что приводит к снижению массы тела, снижению уровня LDL и повышению уровня HDL. Нарушения щитовидной железы обычно лечат гормонозаместительной терапией, вводя либо встречающиеся в природе тиреоидные гормоны, либо аналоги тиреомиметиков, которые имитируют эффекты тиреоидных гормонов.

Разработка аналогов тиреоидных гормонов, которые позволяют избежать нежелательных эффектов гипертиреоза и гипотиреоза при сохранении полезных эффектов тиреоидных гормонов, откроет новые пути лечения пациентов с метаболическими заболеваниями, такими как ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, диабет и другие нарушения и заболевания, такие как стеатоз печени и NASH, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, гипотиреоз, рак щитовидной железы, заболевания щитовидной железы и связанные с ними нарушения и заболевания. Таким образом, существует потребность в новых соединениях - аналогах тиреоидных гормонов, которые обладают полезными эффектами тиреоидных гормонов, избегая при этом нежелательных эффектов. Настоящая заявка удовлетворяет такую потребность.

Сущность изобретения

В настоящей заявке предложены новые лиганды рецепторов тиреоидных гормонов, которые можно использовать для лечения заболеваний или нарушений, регулируемых тиреоидными гормонами, такими как описаны в настоящем документе, включая, но не ограничиваясь ими, ожирение, состояние с избыточным весом, гиперлипидемию (например, тяжелой высокой триглицеридемии (SHTG), семейную парциальную липодистрофию (FPLD), семейный синдром хиломикронемии (FCS), ксантомы, семейную дисбеталипопротеинемию/гиполипопротеинемию III типа, гиперлипопротеинемию, ситостеролемию), заболевания метаболизма сфинголипидов, заболевания щитовидной железы (например, болезнь Хашимото, тиреоидит, дисгенезию щитовидной железы, с врожденным гипотиреозом, наследственные аномалии белков, связывающих тиреоидные гормоны), гипотиреоз, рак щитовидной железы и родственные нарушения и заболевания, такие как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), стеатоз печени, фиброз печени, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия (HeFH/HoFH), X-связанная адренолейкодистрофия (X-ALD), диабет сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, депрессия, остеопороз, сердечная аритмия, глаукома, застойная сердечная недостаточность и панкреатит.

Первый аспект заявки относится к соединению формулы (I')



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L , X^1 , X^2 и X^3 являются такими, как подробно описано ниже.

Другой аспект заявки относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

Другой аспект заявки относится к способу лечения заболевания или нарушения, регулируемого тиреоидными гормонами, включая, но не ограничиваясь этим, заболевание печени, метаболическое заболевание, заболевание щитовидной железы и сердечно-сосудистое заболевание, такое как заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

В настоящей заявке дополнительно предлагаются способы лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией рецепторов тиреоидных гормонов, включая, но не ограничиваясь ими, заболевания печени, метаболические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, фиброз (например, фиброз печени), NAFLD, NASH, стеатоз печени, фиброз печени, атеросклероз, инсульт и его осложнения, инфаркт миокарда и другое заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе, включающий введение субъекту, страдающему, по меньшей мере, одним из заболеваний или нарушений, соединения формулы (I'), или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

В настоящей заявке предложены соединения, которые являются терапевтическими агентами при лечении таких заболеваний, как заболевания печени (например, NAFLD и NASH), метаболические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и другие заболевания, связанные с модуляцией рецепторов тиреоидных гормонов.

Краткое описание чертежей

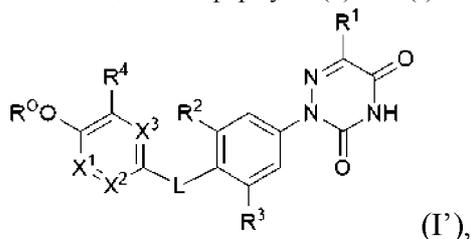
На чертеже представлен график, показывающий уровни мРНК *in vivo* для выбранных THR-чувствительных генов в печени (DIO1) и ткани сердца (α -MHC) для типовых соединений в зависимости от дозы (мг/кг), измеренной через 24 ч.

Подробное описание

Соединения заявки.

Настоящая заявка относится к соединениям и их композициям, которые способны модулировать активность рецепторов тиреоидных гормонов. В заявке описаны способы лечения, профилактики или улучшения состояния при заболевании или нарушении, в котором играет роль гормон щитовидной железы, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер. Соединения по настоящей заявке могут быть использованы для лечения различных заболеваний и нарушений, регулируемых тиреоидными гормонами, таких как описаны в настоящем документе, путем модулирования активности рецепторов тиреоидных гормонов, включая, но не ограничиваясь этим, заболевания печени (например, NAFLD и NASH), метаболические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и другие заболевания, связанные с модуляцией рецепторов тиреоидных гормонов.

В первом аспекте заявки описано соединение формулы (I') или (I)



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер,
 где R^0 представляет собой H или (C₁-C₄) алкил;
 X^1 , X^2 и X^3 , каждый, представляют собой CR^X; или X^2 представляет собой N, и X^1 и X^3 , каждый, представляют собой CR^X;
 каждый R^X независимо представляет собой H, CN, F или Cl;

L представляет собой CH_2 , S(O)_2 или O;

R^1 представляет собой CH_2F , CHF_2 , CF_3 , Cl или CN или когда X^2 представляет собой N, R^1 представляет собой H, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , Cl или CN;

R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой H, F, Cl или CH_3 ;

R^4 представляет собой $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{S(O)}_2\text{R}^4$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^4\text{R}^{4'}$, $\text{C(O)NR}^4\text{R}^{4'}$ или $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ циклоалкил, где когда X^2 представляет собой N и L представляет собой CH_2 , то R^4 не является $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ циклоалкилом;

R^4 и $\text{R}^{4'}$, каждый независимо, представляют собой H, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, $(\text{C}_3\text{-C}_{15})$ циклоалкил или 3-10-членный гетероциклический, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где алкил, циклоалкил или гетероциклический необязательно замещен одним или несколькими $(\text{CH}_2)_y\text{R}^5$, где если R^4 представляет собой $\text{S(O)}_2\text{R}^4$, $\text{R}^{4'}$ не является H; или

R^4 и $\text{R}^{4'}$, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержащее 1-3 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или несколькими $(\text{CH}_2)_y\text{R}^5$; каждый R^5 независимо представляет собой F, Cl, OH, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси, оксо, CN, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ циклоалкил, $\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $\text{NR}^6\text{S(O)}_2\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{C(O)R}^7$, C(O)R^7 , $\text{C(O)NR}^6\text{R}^{6'}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^7$ или $\text{S(O)}_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, где каждый циклоалкил необязательно замещен F, Cl, OH, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилом, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси, CN, $\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $\text{NR}^6\text{S(O)}_2\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{C(O)R}^7$, C(O)R^7 , $\text{C(O)NR}^6\text{R}^{6'}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^7$ или $\text{S(O)}_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$;

каждый R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой H, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил или $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен; или

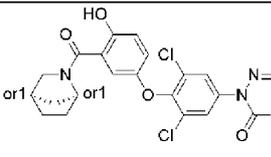
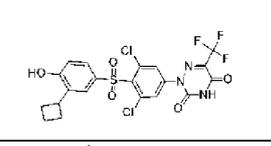
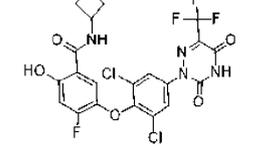
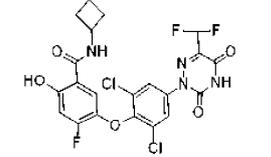
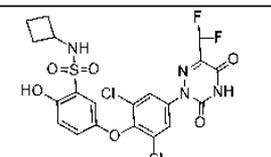
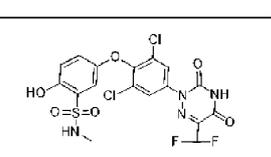
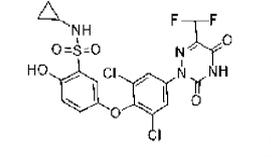
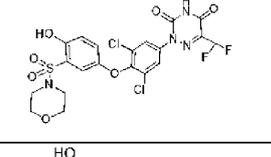
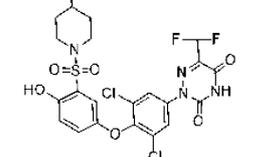
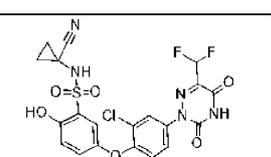
R^6 и $\text{R}^{6'}$, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S и необязательно замещенный;

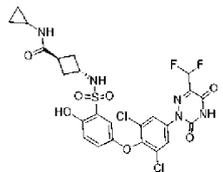
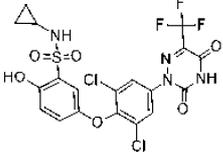
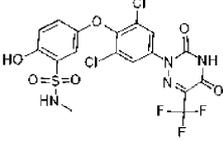
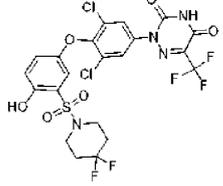
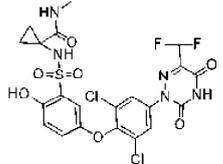
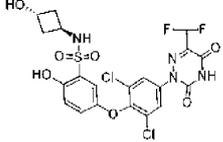
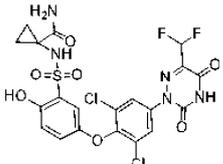
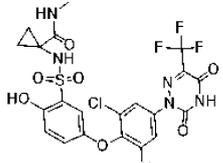
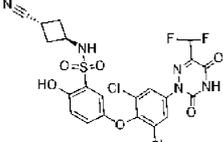
каждый R^7 независимо представляет собой H, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил или $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен, где если R^5 представляет собой $\text{S(O)}_2\text{R}^7$ или $\text{NR}^6\text{S(O)}_2\text{R}^7$, R^7 не является H; и

у равен 0 или 1, где один или несколько атомов водорода в соединении необязательно замещены одним или несколькими атомами дейтерия.

Неограничивающие иллюстративные соединения по заявке включают перечисленные в табл. 1.

Соед. №	Структура	Химическое наименование
1		N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензамид
2		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)бензамид
3		5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-2-гидроксибензамид
4		N-(трет-бутил)-5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензамид
5		N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензамид
6		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(3,5,7-трифторадамантан-1-ил)бензамид
7		2-(4-(3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-гидроксифенокси)-3,5-дихлорфенил)-6-хлор-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион

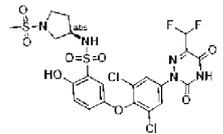
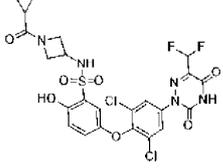
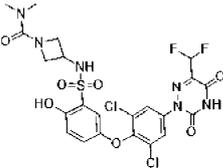
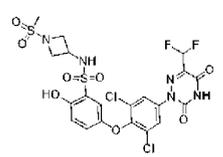
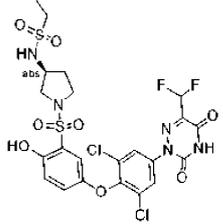
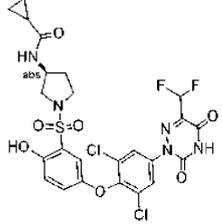
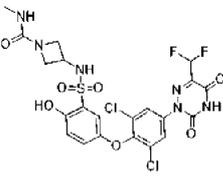
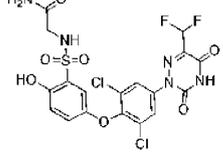
8		2-(4-(3-((1S,4R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-гидроксифенокси)-3,5-дихлорфенил)-6-хлор-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
9		2-(3,5-дихлор-4-((3-циклобутил-4-гидроксифенил)сульфонил)фенил)-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
10		N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-4-фтор-2-гидроксибензамид
11		N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-4-фтор-2-гидроксибензамид
12		N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид
13		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-метилбензолсульфонамид
14		N-циклопропил-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид
15		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-(морфолиносульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
16		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((4-гидроксипиперидин-1-ил)сульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
17		N-(1-суапоциклопропил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид

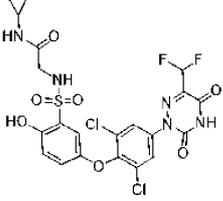
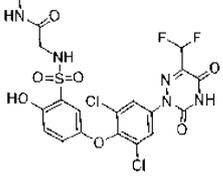
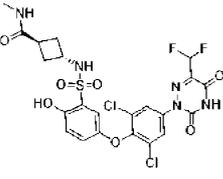
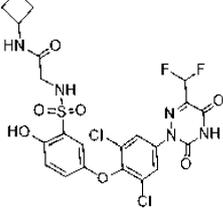
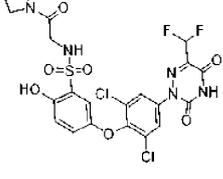
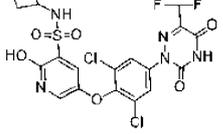
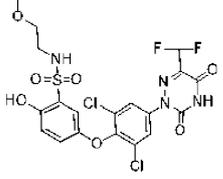
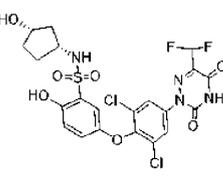
18		(1r,3r)-N-циклопропил-3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклобутан-1-карбоксамид
19		N-циклопропил-5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид
20		5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-метилбензолсульфонамид
21		2-(3,5-дихлор-4-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)-4-гидроксифенокси)фенил)-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
22		1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-метилциклопропан-1-карбоксамид
23		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид
24		1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид
25		1-((5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-метилциклопропан-1-карбоксамид
26		N-((1r,3r)-3-цианоциклобутил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид

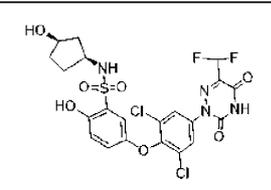
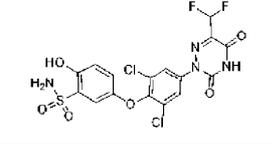
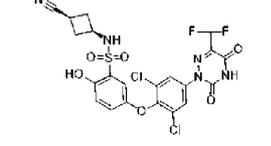
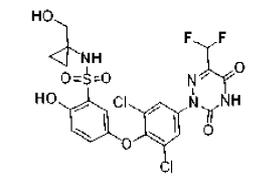
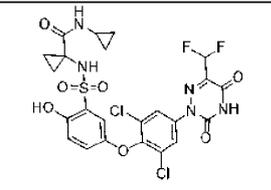
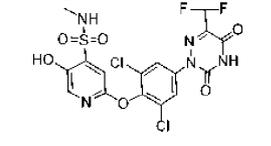
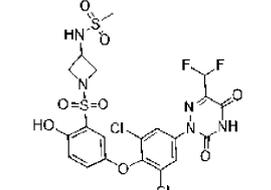
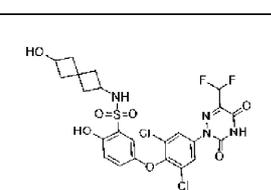
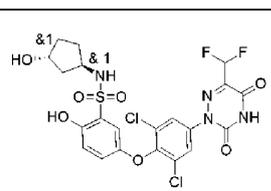
27		2-(3,5-дихлор-4-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)-4-гидроксифенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
28		2-(4-(3-(азетидин-1-илсульфонил)-4-гидроксифенокси)-3,5-дихлорфенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
29		(S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензолсульфонамид
30		(R)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензолсульфонамид
31		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-(пиперазин-1-илсульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
32		2-(3,5-дихлор-4-(3-((4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)сульфонил)-4-гидроксифенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
33		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)сульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
34		(S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)бензолсульфонамид

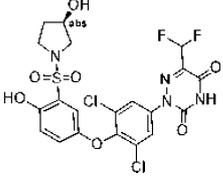
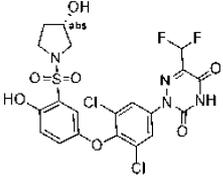
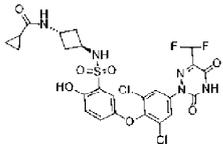
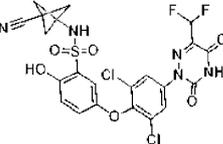
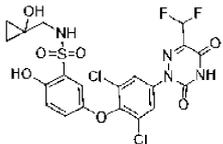
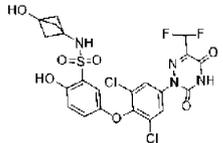
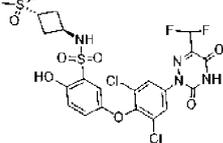
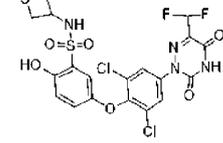
35		(R)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)бензолсульфонамид
36		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)бензолсульфонамид
37		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)бензолсульфонамид
38		N-(1-(азетидин-1-карбонил)циклопропил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид
39		(S)-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
40		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((3-гидроксиазетидин-1-ил)сульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
41		(S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамид
42		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид

43		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)метил)бензолсульфонамид
44		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)метил)бензолсульфонамид
45		(R)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамид
46		(S)-N-(1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид
47		(R)-N-(1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид
48		(R)-N-(1-(циклопропилсульфонил)пирролидин-3-ил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид
49		(S)-N-(1-(циклопропилсульфонил)пирролидин-3-ил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид
50		(S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамид

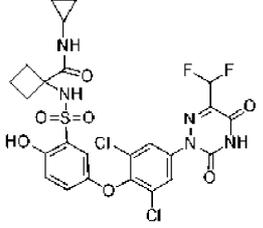
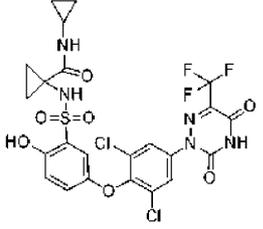
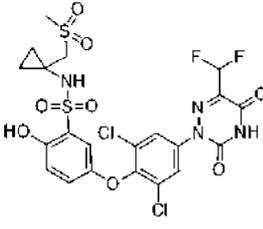
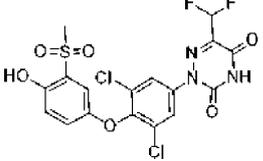
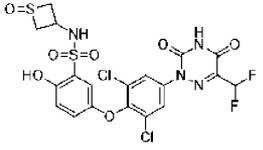
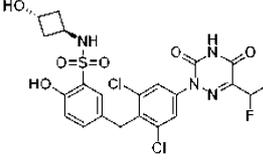
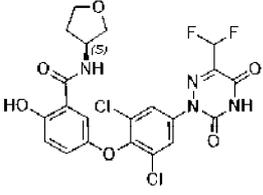
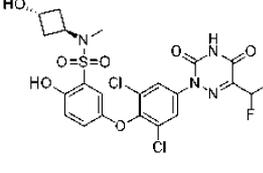
51		(R)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамид
52		N-(1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид
53		3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамид
54		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)бензолсульфонамид
55		(S)-N-(1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид
56		(S)-N-(1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
57		3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-метилазетидин-1-карбоксамид
58		2-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)ацетамид

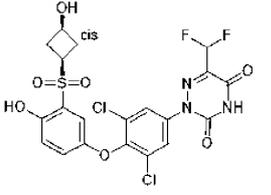
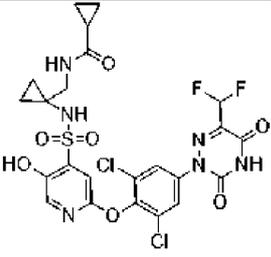
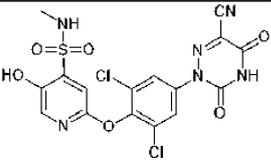
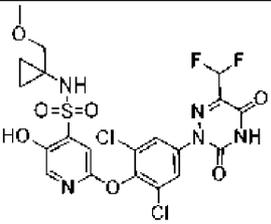
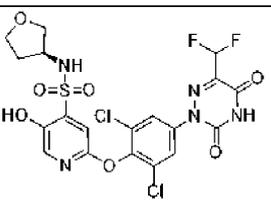
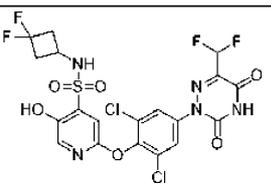
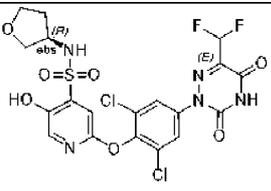
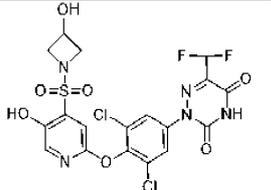
59		N-циклопропил-2-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)ацетамид
60		2-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-метилацетамид
61		(1r,3r)-3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид
62		N-циклобутил-2-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)ацетамид
63		N-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид
64		N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксипиридин-3-сульфонамид
65		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(2-метоксиэтил)бензолсульфонамид
66		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид

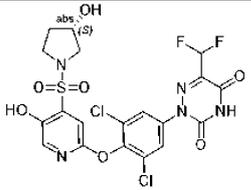
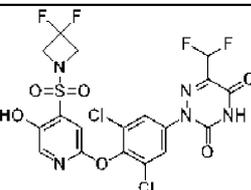
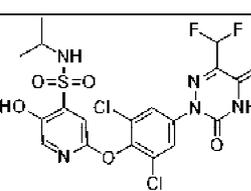
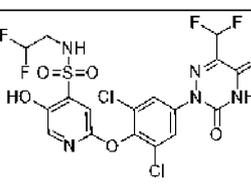
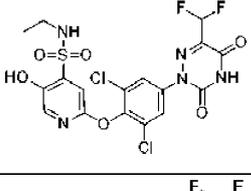
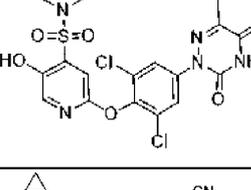
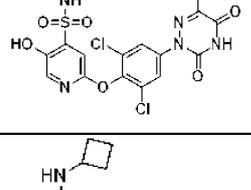
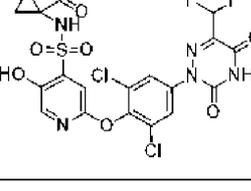
67		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид
68		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид
69		N-((1s,3s)-3-цианоциклобутил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид
70		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)бензолсульфонамид
71		N-циклопропил-1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид
72		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-метилпиридин-4-сульфонамид
73		N-(1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)метансульфонамид
74		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)бензолсульфонамид
75		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид

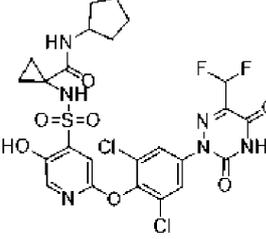
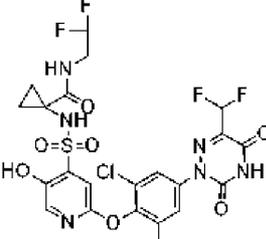
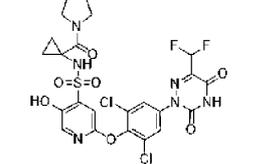
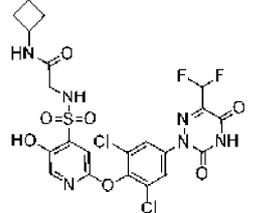
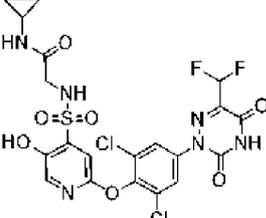
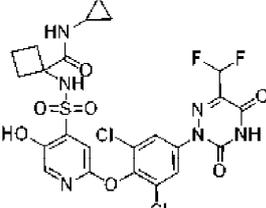
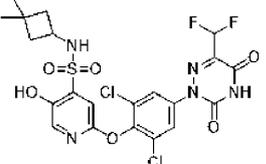
76		(R)-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
77		(S)-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
78		N-((1r,3r)-3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклобутил)циклопропанкарбоксамид
79		N-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид
80		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1-гидроксициклопропил)метил)бензолсульфонамид
81		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензолсульфонамид
82		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-(метилсульфонил)циклобутил)бензолсульфонамид
83		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-N-(1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-гидроксибензолсульфонамид

84		N-((1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропил)метил)циклопропанкарбоксамид
85		N-(3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)циклопропанкарбоксамид
86		N-((1s,3s)-3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклобутил)циклопропанкарбоксамид
87		1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-(2,2-дифторэтил)циклопропан-1-карбоксамид
88		2-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-(2,2-дифторэтил)ацетамид
89		N-циклобутил-1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид
90		N-циклопентил-1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид
91		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-(пирролидин-1-карбонил)циклопропил)бензолсульфонамид

92		N-циклопропил-1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклобутан-1-карбоксамид
93		N-циклопропил-1-((5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид
94		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-((метилсульфонил)метил)циклопропил)бензолсульфонамид
95		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-(метилсульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
96		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-оксидотиэтан-3-ил)бензолсульфонамид
97		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)бензил)-2-гидрокси-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид
98		(S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
99		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-N-метилбензолсульфонамид

100		2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)сульфонил)феноксифенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
101		N-((1-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)феноксифенокси)-5-гидрокси-4-сульфонамидо)циклопропил)метил)циклопропанкарбоксамид
102		2-(2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)феноксифенокси)-5-гидрокси-N-метилпиридин-4-сульфонамид
103		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)феноксифенокси)-5-гидрокси-N-(1-(метоксиметил)циклопропил)пиридин-4-сульфонамид
104		(S)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)феноксифенокси)-5-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-4-сульфонамид
105		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)феноксифенокси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-гидрокси-4-сульфонамид
106		(R)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)феноксифенокси)-5-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-4-сульфонамид
107		2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион

108		(S)-2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
109		2-(3,5-дихлор-4-((4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)-5-гидрокси-пиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
110		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-изопропилпиридин-4-сульфонамид
111		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-гидрокси-пиридин-4-сульфонамид
112		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-N-этил-5-гидрокси-пиридин-4-сульфонамид
113		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N,N-диметилпиридин-4-сульфонамид
114		N-циклопропил-2-(2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-пиридин-4-сульфонамид
115		N-циклобутил-1-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-пиридин-4-сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид

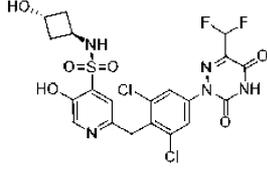
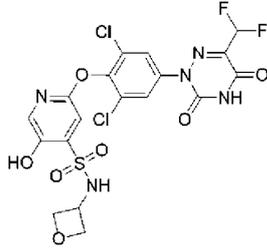
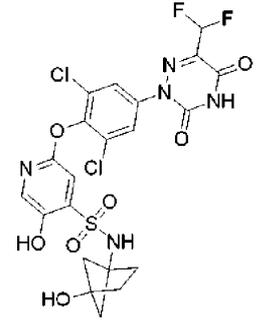
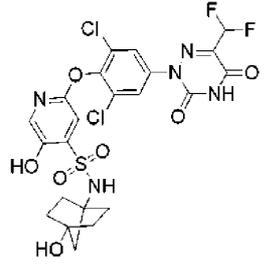
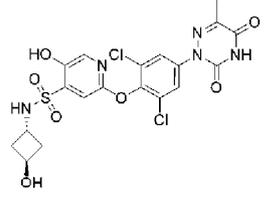
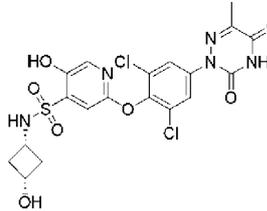
116		N-циклопентил-1-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин)-4-сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид
117		1-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин)-4-сульфонамидо)-N-(2,2-дифторэтил)циклопропан-1-карбоксамид
118		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(1-(пирролидин-1-карбонил)циклопропил)пиридин-4-сульфонамид
119		N-циклобутил-2-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин)-4-сульфонамидо)ацетамид
120		N-циклопропил-2-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин)-4-сульфонамидо)ацетамид
121		N-циклопропил-1-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин)-4-сульфонамидо)циклобутан-1-карбоксамид
122		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-N-(3,3-диметилциклобутил)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид

123		N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид
124		N-циклопентил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид
125		N-((1s,3s)-3-цианоциклобутил)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид
126		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
127		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-метокси-N-метилпиридин-4-сульфонамид
128		2-(3,5-дихлор-4-((4-(циклопропилсульфонил)-5-гидроксипиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
129		2-(3,5-дихлор-4-((4-(циклопропилсульфонил)-5-гидроксипиридин-2-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
130		N-((1r,3r)-3-цианоциклобутил)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид
131		N-циклопропил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид

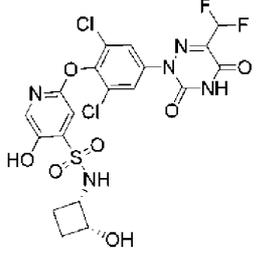
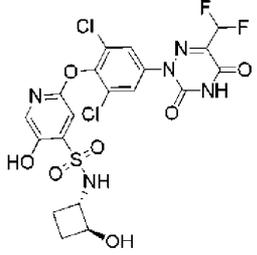
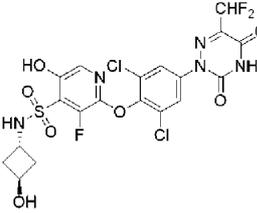
132		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
133		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)метил)пиридин-4-сульфонамид
134		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)метил)пиридин-4-сульфонамид
135		N-(1-цианоциклопропил)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид
136		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-4-сульфонамид
137		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-4-сульфонамид
138		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)пиридин-4-сульфонамид

139		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
140		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
141		(R)-2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
142		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(3-гидроксибисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридин-4-сульфонамид
143		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)пиридин-4-сульфонамид
144		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)пиридин-4-сульфонамид
145		N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксиизоникотинамид
146		2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион

147		2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
148		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-N-(1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид
149		4-циано-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид
150		N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид
151		2-(3,5-дихлор-4-((4-(этилсульфонил)-5-гидроксипиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
152		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)бензил)-N-(1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-гидроксибензолсульфонамид
153		2-(3,5-дихлор-4-((4-(циклобутилсульфонил)-5-гидроксипиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
154		2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-((метилсульфонил)метил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион

156		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)бензил)-5-гидрокси-N-((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
158		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(оксетан-3-ил)пиридин-4-сульфонамид
159		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(4-гидроксибицикло[2.1.1]гексан-1-ил)пиридин-4-сульфонамид
160		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)пиридин-4-сульфонамид
161		2-(2,6-дихлор-4-(6-метил-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
162		2-(2,6-дихлор-4-(6-метил-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид

163		(R)-2-(2,6-дихлор-4-(6-метил-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-4-сульфонамид
164		(S)-2-(2,6-дихлор-4-(6-метил-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-4-сульфонамид
165		2-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
166		2-(4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)-2,6-диметилфенокси)-5-гидрокси-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
167		2-(2-хлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)-6-метилфенокси)-5-гидрокси-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
168		2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-N-(3-гидрокси-1-метил-циклобутил)пиридин-4-сульфонамид
169		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-4-сульфонамид

170		2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклобутил]пиридин-4-сульфонамид
171		2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклобутил]пиридин-4-сульфонамид
172		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-3-фтор-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид

В одном варианте осуществления соединения по заявке (например, соединение в соответствии с формулой (I') или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) дейтерировано, т.е. один или несколько атомов водорода в соединении заменены одним или несколькими атомами дейтерия.

Соединение по заявке (например, соединение в соответствии с формулой (I') или любое отдельное соединение, описанное в данном документе) может быть дейтерировано в любой части молекулы, например, один или несколько атомов водорода в любой из групп X^1 , X^2 , X^3 , L, R^x , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , R^6 , $R^{6'}$ и R^7 заменены одним или несколькими атомами дейтерия.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один атом водорода в R^1 и/или R^4 заменен, по меньшей мере, одним атомом дейтерия.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один атом водорода в R^1 заменен, по меньшей мере, одним атомом дейтерия. В одном варианте осуществления, R^1 представляет собой CH_2F или CHF_2 , и один или оба атома водорода заменены атомом(ами) дейтерия. В одном варианте осуществления, R^1 представляет собой CH_2F , и один или оба атома водорода заменены атомом(ами) дейтерия. В одном варианте осуществления, R^1 представляет собой CHF_2 , и атом водорода заменен атомом дейтерия.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один атом водорода в R^4 заменен, по меньшей мере, одним атомом дейтерия.

В одном варианте осуществления, R^4 представляет собой $S(O)_2NR^{4'}R^{4''}$, и, по меньшей мере, один атом водорода в $R^{4'}$ или $R^{4''}$ заменен, по меньшей мере, одним атомом дейтерия. В одном варианте осуществления, один из $R^{4'}$ или $R^{4''}$ представляет собой H, и другой представляет собой моноциклический или полициклический спиро, конденсированный или мостиковый (C_3 - C_{15}) циклоалкил, где, по меньшей мере, один из атомов водорода моноциклического или мультициклического спиро, конденсированного или мостикового (C_3 - C_{15}) циклоалкила заменен, по меньшей мере, одним атомом дейтерия.

В одном варианте осуществления, R^4 представляет собой $C(O)NR^{4'}R^{4''}$, и, по меньшей мере, один атом водорода в $R^{4'}$ или $R^{4''}$ заменен, по меньшей мере, одним атомом дейтерия. В одном варианте осуществления, один из $R^{4'}$ или $R^{4''}$ представляет собой H, и другой представляет собой моноциклический или полициклический спиро, конденсированный или мостиковый (C_3 - C_{15}) циклоалкил, где, по меньшей мере, один из атомов водорода моноциклического или мультициклического спиро, конденсированного или мостикового (C_3 - C_{15}) циклоалкила заменен, по меньшей мере, одним атомом дейтерия.

В одном варианте осуществления, R^4 представляет собой $S(O)_2R^4$, и, по меньшей мере, один атом водорода в R^4 заменен, по меньшей мере, одним атомом дейтерия. В одном варианте осуществления, R^4 представляет собой моноциклический или полициклический спиро, конденсированный или мостиковый (C_3 - C_{15}) циклоалкил, где, по меньшей мере, один из атомов водорода моноциклического или мультициклического спиро, конденсированного или мостикового (C_3 - C_{15}) циклоалкила заменен, по меньшей мере, одним атомом дейтерия.

В одном варианте осуществления одно или несколько из трех 6-членных колец в формуле (I') или любом из отдельных соединений, описанных в настоящем документе, являются дейтерированными. В

одном варианте осуществления, фенильное кольцо, к которому присоединены R^2 и R^3 , является дейтерированным.

Неограничивающие иллюстративные дейтерированные соединения по заявке включают те, которые представлены в табл. 1d.

Таблица 1d

173		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил-3-d)бензолсульфонамид
174		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил-1-d)бензолсульфонамид
175		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси-3,5-d2)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид

176		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил-d)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид
177		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил-3-d)бензолсульфонамид
178		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил-1-d)бензолсульфонамид
179		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси-3,5-d2)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид
180		5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил-d)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид
181		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил-3-d)пиридин-4-сульфонамид
182		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил-1-d)пиридин-4-сульфонамид
183		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси-3,5-d2)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
184		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил-d)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-

		сульфонамид
185		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил-3-d)пиридин-4-сульфонамид
186		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил-1-d)пиридин-4-сульфонамид
187		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси-3,5-d2)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
188		2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил-d)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид
189		N-(циклобутил-3,3-d2)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид
190		N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси-3,5-d2)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид
191		N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил-d)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид

Благодаря наличию двойных связей, соединения по настоящей заявке могут иметь цис или транс, Z- или E-конфигурацию. Понятно, что хотя в структуре соединений или формул по настоящей заявке может быть изображена одна конфигурация, настоящая заявка также охватывает другую конфигурацию.

В одном варианте осуществления соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

Детали применения изложены в сопроводительном описании ниже. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут использоваться на практике или при тестировании настоящей заявки, теперь описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества заявки будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа также включают формы множественного числа, если контекст явно не требует иного. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данная заявка. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

Определения

Например, "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

Термин "и/или" используется в настоящей заявке для обозначения либо "и", либо "или", если не указано иное.

Заявка также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I) или любых индивидуальных соединений, описанных в настоящем документе) и фармацевтически приемлемый носитель.

Используемый здесь термин "алкил" относится к насыщенным углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью, содержащим, в некоторых вариантах осуществления, от одного до шести атомов углерода. Примеры C₁-C₈алкильных радикалов включают, но не ограничены ими, метильные, этильные, пропильные, изопропильные, н-бутильные, трет-бутильные, неопентильные, н-гексильные, н-гептильные и н-октильные радикалы. Примеры C₁-C₆ алкильных радикалов включают, но не ограничены ими, метильные, этильные, пропильные, изопропильные, н-бутильные, трет-бутильные, неопентильные и н-гексильные радикалы.

Термин "алкенил", используемый в настоящем документе, обозначает одновалентную группу, полученную из углеводородной группы, содержащей, в некоторых вариантах осуществления, от двух до шести атомов углерода, имеющих, по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод. Двойная связь может быть или не быть точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы включают, но не ограничены ими, например, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил и подобные.

Термин "алкокси" относится к -О-алкильному радикалу.

Термины "галоген", "гало" и "галоген" в настоящем документе относятся к атому, выбранному из фтора, хлора, брома и йода.

Термин "арил", используемый в настоящем документе, относится к моно- или полициклической карбоциклической системе колец, имеющей одно или несколько ароматических колец, конденсированных или неконденсированных, включая, но не ограничиваясь ими, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил, инденил и подобные.

Термин "аралкил", используемый в настоящем документе, относится к алкильному остатку, присоединенному к арильному кольцу. Примеры включают, но не ограничены ими, бензил, фенетил и подобные.

Термин "циклоалкил", используемый в настоящем документе, обозначает одновалентную группу, полученную из моноциклического или полициклического, насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольцевого соединения (конденсированного, мостикового или спирокольца). "Циклоалкил", используемый в настоящем документе, включает моноциклические циклоалкильные группы и мультициклические (т.е. полициклические) циклоалкильные группы, содержащие две или несколько кольцевых групп, которые могут образовывать спиро, конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Эти циклоалкилы могут иметь от 3 до 15 атомов углерода в кольце. Примеры C₃-C₁₀ циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.2.1]гептил, спиро[3.3]гептанил, бицикло[2.2.2]октил и адамантил. Также рассматривается одновалентная группа, полученная из моноциклического или полициклического карбоциклического кольцевого соединения, имеющего, по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод путем удаления одного атома водорода. Примеры таких групп включают, но не ограничены ими, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и подобные.

Термин "гетероарил", используемый в настоящем документе, относится к моно- или полициклической (например, би- или трициклической или более) конденсированной или неконденсированной радикальной или кольцевой системе, имеющей, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо, имеющее от пяти до десяти кольцевых атомов, из которых один кольцевой атом выбран из S, O и N; ноль, один или два кольцевых атома представляют собой дополнительные гетероатомы, независимо выбранные из S, O и N; и остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Гетероарил включает, но не ограничен ими, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изооксазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензооксазолил, хиноксалинил и подобные.

Термин "гетероаралкил", используемый в настоящем документе, относится к алкильному остатку, присоединенному к гетероарильному кольцу. Примеры включают, но не ограничены ими, пиридинилметил, пиримидинилэтил и подобные.

Термин "гетероциклил" или "гетероциклоалкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенным или ненасыщенным неароматическим 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членным моноциклическим, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членным бициклическим (конденсированным, мостиковым или спирокольцам) или 11-, 12, 13 или 14-членным трициклическим системам колец (конденсированным, мостиковым или спирокольцам), где:

(i) каждое кольцо содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота,

(ii) каждое 5-членное кольцо имеет от 0 до 1 двойных связей и каждое 6-членное кольцо имеет от 0 до 2 двойных связей,

(iii) гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и

(iv) гетероатом азота может необязательно быть кватернизованным.

Типовые гетероциклоалкильные группы включают, но не ограничены ими, [1,3]диоксоланил, пирролидинил, пиразолидинил, пиразолинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 2-пиридон, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тетрагидропиранил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофурил, диоксанил, оксетанил, азетидинил, тиетанил, оксиранил, азиридинил, тиранил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, (1S,4R)-2λ²-азабицикло[2.2.1]гептанил, (1R,4S)-2λ²-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 2-азаспиро[3.3]гептан-5-амин, 1-азаспиро[3.3]гептан-5-амин, 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-3-амин, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-амин, 1-азаспиро[3.3]гептан-6-амин, 6-азаспиро[3.4]октан-2-амин, 5-азаспиро[3.4]октан-2-амин, 6-азаспиро[3.4]октан-1-амин, 5-азаспиро[3.4]октан-1-амин, 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-7-амин, 7-амино-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан 5,5-диоксид, 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-8-амин, 8-амино-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан 5,5-диоксид и подобные.

Термин "алкиламино" относится к группе, имеющей структуру, например, NH(C₁-C₆ алкил), где C₁-C₆ алкил такой, как определен ранее.

Термин "диалкиламино" относится к группе, имеющей структуру, например, N(C₁-C₆ алкил)₂, где C₁-C₆ алкил такой, как определен ранее.

В соответствии с заявкой, любой из арилов, замещенных арилов, гетероарилов и замещенных гетероарилов, описанных в настоящем документе, может представлять собой любую ароматическую группу. Ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

Как описано в настоящем документе, соединения по заявке могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, как показано в целом выше, или как проиллюстрировано конкретными классами, подклассами и видами заявки. Следует понимать, что фраза "необязательно замещенный" используется взаимозаменяемо с фразой "замещенный или незамещенный". В общем, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, относится к замещению водородных радикалов в настоящей структуре радикалом определенного заместителя. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем одно положение в любой настоящей структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть либо одинаковыми, либо разными в каждом положении. Термины "необязательно замещенный", "необязательно замещенный алкил", "необязательно замещенный алкенил", "необязательно замещенный циклоалкил", "необязательно замещенный циклоалкенил", "необязательно замещенный арил",

"необязательно замещенный гетероарил", "необязательно замещенный аралкил", "необязательно замещенный гетероаралкил", "необязательно замещенный гетероциклил" и любая другая необязательно замещенная группа, используемые в настоящем документе, относятся к группам, которые замещены или не замещены независимым замещением одного, двух, трех или нескольких их атомов водорода заместителями, включая, но не ограничиваясь ими: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, защищенный гидроксил, -NO₂, -CN, -NH₂, защищенный амино, -NH-C₁-C₁₂-алкил, -NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкил, -диалкиламино, -диариламино, -дигетероариламино, -O-C₁-C₁₂-алкил, -O-C₂-C₁₂-алкенил, -O-C₂-C₁₂-алкенил, -O-C₃-C₁₂-циклоалкил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₁₂-алкил, -C(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -C(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкил, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-алкил, -CONH-C₂-C₁₂-алкенил, -CONH-C₂-C₁₂-алкенил, -CONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкил, -OCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -OCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -OCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -OCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCO₂-арил, -OCO₂-гетероарил, -OCO₂-гетероциклоалкил, -OCONH₂, -OCONH-C₁-C₁₂-алкил, -OCONH-C₂-C₁₂-алкенил, -OCONH-C₂-C₁₂-алкенил, -OCONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкил, -NHC(O)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHCO₂-арил, -NHCO₂-гетероарил, -NHCO₂-гетероциклоалкил, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)NH-арил, NHC(O)NH-гетероарил, NHC(O)NH-гетероциклоалкил, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-алкил, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)-арил,

-NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, C(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C₁-C₁₂-алкил, -S(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -S(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -S(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-алкил, -SO₂NH-C₂-C₁₂-алкенил, -SO₂NH-C₂-C₁₂-алкенил, -SO₂NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -SO₂NH-арил, -SO₂NH-гетероарил, -SO₂NH-гетероциклоалкил, -NHSO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHSO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHSO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHSO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHSO₂-арил, -NHSO₂-гетероарил, -NHSO₂-гетероциклоалкил, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -гетероциклоалкил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, полиалкоксиалкил, полиалкокси, -метоксиметокси, -метоксиэтокси, -SH, -S-C₁-C₁₂-алкил, -S-C₂-C₁₂-алкенил, -S-C₁-C₁₂-алкенил, -S-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил.

Термин "носитель", используемый в настоящей заявке, охватывает носители, эксципиенты и разбавители, и означает материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

Соединения по настоящей заявке могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящей заявки. Предполагается, что ссылка на соединение формул в настоящем документе включает ссылку на его соли, если не указано иное.

Типовые "фармацевтически приемлемые соли" включают, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларият, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумерат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магний, малат, малеат, миндалят, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевая соль N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, p-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтидид и валерат.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и подобные) соединений по настоящему изобретению (включая фармацевтически приемлемые соли), такие как те, которые могут существовать из-за асимметричных атомов углерода при различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются в объеме настоящей заявки, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Например, если соединение формулы (I) включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем заявки входят как цис-, так и транс-формы, а также их смеси. Отдельные стереоизомеры соединения по заявке могут, например, по существу не содержать других изомеров или могут быть смешанными, например, в виде рацематов или со всеми другими или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры настоящей заявки могут иметь S- или R-конфигурацию, как определено в Рекомендациях IUPAC 1974. Использование термина "соль" и подобных в равной степени относится к соли энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, позиционных изомеров, рацематов соединений по изобретению.

"Изомерия" означает соединения, которые имеют идентичные молекулярные формулы, но различаются последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, различающиеся расположением атомов в пространстве, называются стереоизомерами. Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются "диастереоизомерами", и стереоизомеры, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга, называются "энантиомерами" или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащая равные количества отдельных энантиомерных форм противоположной хиральности, называется "рацемической смесью".

Соединения заявки могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений заявки, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящей заявки. Кроме того, настоящая заявка охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по заявке включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем заявки входят как цис-, так и транс-формы, а также их смеси. Каждое описанное в настоящем документе соединение включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединение может быть в рацемической или энантиомерно чистой форме или в любой другой форме с точки зрения стереохимии. Результаты анализа могут отражать данные, собранные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы с точки зрения стереохимии.

Атом углерода, связанный с четырьмя не идентичными заместителями, называется "хиральным центром".

"Хиральный изомер" означает соединение, по меньшей мере, с одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельного диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой "смесь диастереомеров". Когда присутствует один хиральный центр, стереоизомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией (R или S) этого хирального центра. Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжируются в соответствии с Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., *Angew. Chem. Intern. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn et al, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

"Геометрический изомер" означает диастереомеры, которые обязаны своим существованием затрудненному вращению вокруг двойных связей. Эти конфигурации различаются в своих названиях префиксами цис и транс, или Z и E, которые указывают на то, что группы находятся на одной или противоположных сторонах двойной связи в молекуле в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

В другом варианте осуществления заявки, соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляет собой энантиомер. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой (S)-энантиомер. В других вариантах осуществления, соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I') или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) могут быть (+) или (-) энантиомерами. Соединение может содержать более одного стереоцентра.

В другом варианте осуществления заявки, соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I') или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляют собой диастереомеры. В некоторых вариантах осуществления, соединения представляют собой суп диастереомеры. В других вариантах соединения представляют собой анти диастереомеры.

Диастереомерные смеси можно разделить на их индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролизом) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также можно разделить с помощью хиральной колоночной ВЭЖХ.

Настоящая заявка относится к соединению по настоящей заявке (например, соединению формулы (I') или любым отдельным соединениям, описанным в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, способным модулировать рецепторы гормонов щитовидной железы, которые полезны для лечения заболеваний и нарушений, связанных с модуляцией рецепторов гормонов щитовидной железы. Заявка также относится к соединениям по настоящей заявке (например, соединению формулы (I') или любым отдельным соединениям, описанным в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, которые применимы для модулирования рецепторов тиреоидного гормона.

В некоторых вариантах осуществления, заявка предлагает соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе), где соединение обладает преимущественными характеристиками по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецептора гормонов щитовидной железы, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141.

В некоторых вариантах осуществления, заявка предлагает соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе), где соединение обладает, по меньшей мере, такой же активностью, как один или несколько известных лигандов рецептора тиреоидных гормонов, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141, при модуляции активности рецепторов тиреоидных гормонов и обладает дополнительными благоприятными характеристиками по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецепторов тиреоидных гормонов, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141.

В некоторых вариантах осуществления, заявка предлагает соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе), где соединение является более активным, чем один или несколько известных лигандов рецептора тиреоидного гормона, включая, но не ограничиваясь MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141, при модулировании активности рецепторов тиреоидных гормонов.

В некоторых вариантах осуществления, заявка предлагает соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе), где соединение является более активным, чем один или несколько известных лигандов рецептора тиреоидного гормона, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141,

при модуляции активности рецепторов тиреоидных гормонов, и обладает дополнительными благоприятными характеристиками по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецепторов тиреоидных гормонов, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141.

В некоторых вариантах осуществления заявка предлагает соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе), где соединение имеет более высокую изоформную селективность по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецептора тиреоидного гормона, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141.

В некоторых вариантах осуществления, заявка предлагает соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любые индивидуальные соединения, описанные в настоящем документе), где соединение имеет более высокую изоформную селективность по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецептора тиреоидных гормонов, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141, при модуляции активности рецепторов тиреоидных гормонов, и обладает дополнительными благоприятными характеристиками по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецепторов тиреоидных гормонов, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141.

В некоторых вариантах осуществления, заявка предлагает соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе), где соединение обладает более высокой селективностью к ткани по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецептора тиреоидного гормона, включая, но не ограничиваясь, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141.

В некоторых вариантах осуществления, заявка предлагает соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе), где соединение обладает более высокой селективностью к ткани по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецептора тиреоидного гормона, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141, при модуляции активности рецепторов тиреоидных гормонов, и обладает дополнительными благоприятными характеристиками по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецепторов тиреоидных гормонов, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141.

В некоторых вариантах осуществления, заявка предлагает соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе), где соединение обладает более высокой селективностью в отношении ткани печени по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецептора тиреоидного гормона, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141.

В некоторых вариантах осуществления заявка предлагает соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе), где соединение обладает более высокой селективностью в отношении ткани печени по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецептора тиреоидного гормона, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141, при модуляции активности рецепторов тиреоидных гормонов, и обладает дополнительными благоприятными характеристиками по сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецепторов тиреоидных гормонов, включая, но не ограничиваясь ими, MGL-3196, VK-2809, эпротиром, собетиром и KB-141.

Эффективность агониста или активатора можно определить по величине EC_{50} . Соединение с более низким значением EC_{50} , определенным в по существу аналогичных условиях, является более сильным агонистом или активатором по сравнению с соединением с более высоким значением EC_{50} .

Соединения по настоящей заявке можно превратить в N-оксиды обработкой окислителем (например, 3-хлорпероксибензойной кислотой (м-ХПБК) и/или перекисью водорода) с получением других соединений по настоящей заявке. Таким образом, считается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения, если это допускается валентностью и структурой, включают как показанное соединение, так и его N-оксидное производное (которое может быть обозначено как N \rightarrow O или N $^+$ -O $^-$). Кроме того, в других случаях, атомы азота в соединениях по настоящей заявке могут быть превращены в N-гидрокси- или N-алкоксисоединения. Например, N-гидроксисоединения могут быть получены путем окисления исходного амина окислителем, таким как м-ХПБК. Также считается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения, если это допускается валентностью и структурой, охватывают как показанные соединения, так и их N-гидрокси (т.е. N-OH) и N-алкокси (т.е. N-OR, где R представляет собой замещенные или незамещенные (C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкенил, C₁-C₆ алкинил, 3-14-членный карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл) производные.

Заявка также охватывает изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, указанным в каждой из формул, описанных в настоящем документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, наиболее часто встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые мо-

гут быть включены в соединения по заявке, включают изотопы водорода, углерода, азота, фтора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^2H и ^{18}F .

Соединения по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов входят в объем настоящей заявки. Меченые изотопами соединения по настоящей заявке, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{14}C , можно использовать в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , полезны из-за простоты их получения и обнаружения. Изотопы ^{11}C и ^{18}F используются в ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии). ПЭТ используется для визуализации мозга. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах, может быть предпочтительнее, меченые изотопами соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I') или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры, как правило, могут быть получены путем проведения процедур, описанных на схемах и/или в примерах, описанных в настоящем документе, путем замены реагента, не меченного изотопом, легкодоступным реагентом, меченным изотопом. В одном варианте осуществления, соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I') или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры не мечены изотопами.

Термин "вводить", "введение" или "введение", используемый в настоящей заявке, относится либо к непосредственному введению описанного соединения или фармацевтически приемлемой соли описанного соединения или композиции субъекту, либо к введению пролекарства, производного или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например, человека, мышшь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как обезьяна, шимпанзе, бабуин или резус.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" при использовании в связи с соединением или фармацевтической композицией представляет собой количество, эффективное для лечения или профилактики заболевания у субъекта, как описано в настоящем документе.

Термин "лечение" применительно к субъекту относится к улучшению, по меньшей мере, одного симптома нарушения субъекта. Лечение включает излечение, улучшение или, по меньшей мере, частичное облегчение нарушения.

Соединения по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры также могут быть использованы для профилактики заболевания, состояния или нарушения. Используемый в настоящем документе термин "профилактика" или "предотвращать" описывает уменьшение или устранение появления симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

Термин "нарушение" используется в настоящей заявке для обозначения терминов "заболевание", "состояние" или "заболевание" и используется взаимозаменяемо с ними, если не указано иное.

Используемый в настоящем документе термин "заболевания или нарушения, регулируемые тиреоидным гормоном" означает любое заболевание или другое болезнетворное состояние, в котором, как известно, играет роль тиреоидный гормон. Соответственно, другой вариант осуществления настоящей заявки относится к лечению или уменьшению тяжести одного или нескольких заболеваний, в которых, как известно, играет роль тиреоидный гормон. В частности, настоящая заявка относится к способу лечения или уменьшения тяжести заболевания или состояния, регулируемого тиреоидным гормоном, выбранного из заболевания печени (например, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), стеатоза печени, фиброза печени, гепатита, цирроза печени или гепатоцеллюлярного рака (HCC)/рака печени), метаболического заболевания (например, дислипидемии, гиперлипидемии, тяжелой высокой триглицеридемии (SHTG), семейной парциальной липодистрофии (FPLD), семейного синдрома хиломикронемии (FCS), ксантом, семейной дисбеталипопротеинемии/гиполипопротеинемии III типа), гиперхолестеринемии, семейной гиперхолестеринемии (HeFH/HoFH), метаболического нарушения, ожирения или диабета (например, сахарного диабета II типа), заболевания щитовидной железы (например, гипотиреоза, синдрома резистентности к тиреоидному гормону (RTH), рака щитовидной железы, синдрома Аллана-Хердона-Дадди, болезни Грейвса, болезни Хашимото, тиреоидита, дисгенезии щитовидной железы, врожденного гипотиреоза или наследственных аномалий белков, связывающих тиреоидные гормоны), сердечно-сосудистых заболеваний (например, гипертонии, атеросклероза, сердечной недостаточности, сердечной аритмии, ишемической болезни сердца) или гипертрофии сердца), редкого заболевания, регулируемого тиреоидными гормонами (например, X-сцепленной адренолейкодистрофии (X-ALD), болезни накопления гликогена (GSD), андрогенетической алопеции (AGA) или рассеянного склероза), панкреатита и других заболеваний, регулируемых ти-

реидным гормоном (например, фиброза, такого как фиброз легких и фиброз почек, или кожное заболевание). В одном варианте осуществления, заболевание или состояние, регулируемое тиреоидным гормоном, выбрано из заболевания печени, воспаления печени, фиброза (например, фиброза печени), NAFLD, NASH, атеросклероза, инсульта и его осложнений, болезни Альцгеймера, сердечно-сосудистого заболевания, метаболического заболевания, атеросклероза, инфаркта миокарда. В одном варианте осуществления, заболевание или состояние, регулируемое тиреоидным гормоном, представляет собой заболевание печени, выбранное из NAFLD, NASH, стеатоза печени, фиброза печени, гепатита, цирроза печени и HCC/рака печени. В одном варианте осуществления, заболевание печени выбрано из NAFLD, NASH, стеатоза печени и фиброза печени. В одном варианте осуществления, заболевание или состояние, регулируемое тиреоидным гормоном, представляет собой метаболическое заболевание, выбранное из дислипидемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, семейной гиперхолестеринемии (HeFH/HoFH), метаболического нарушения, ожирения и диабета (например, сахарного диабета II типа). В одном варианте осуществления, метаболическое заболевание выбрано из гиперлипидемии, гиперхолестеринемии и семейной гиперхолестеринемии (HeFH/HoFH). В одном варианте осуществления, заболевание или состояние, регулируемое тиреоидным гормоном, представляет собой заболевание щитовидной железы, выбранное из гипотиреоза, синдрома RTH, рака щитовидной железы, синдрома Аллана-Хердона-Дадли и болезни Грейвса. В одном варианте осуществления, заболевание или состояние, регулируемое тиреоидным гормоном, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, выбранное из гипертонии, атеросклероза, сердечной недостаточности, сердечной аритмии, ишемической болезни сердца и гипертрофии сердца. В одном варианте осуществления, заболевание или состояние, регулируемое тиреоидным гормоном, представляет собой редкое заболевание, регулируемое тиреоидным гормоном, выбранным из X-ALD, GSD, AGA и рассеянного склероза. В одном варианте осуществления, заболевание или состояние, регулируемое тиреоидным гормоном, выбрано из фиброза, такого как фиброз легких и фиброз почек, и кожного заболевания. В одном варианте осуществления, заболевание или состояние, регулируемое тиреоидным гормоном, выбрано из NAFLD, NASH, стеатоза печени, фиброза печени, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, семейной гиперхолестеринемии (HeFH/HoFH) и X-ALD.

Способы получения соединений

Соединения по настоящей заявке могут быть получены различными способами, включая стандартную химию. Подходящие пути синтеза показаны на схемах, приведенных ниже.

Соединения по настоящей заявке (например, соединение формулы (I) или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, как изложено частично с помощью следующих схем синтеза. В схеме, описанной ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами или химией. С защитными группами манипулируют в соответствии со стандартными методами органического синтеза (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием способов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Процессы выбора, а также условия реакции и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений по настоящей заявке.

Специалистам в данной области техники будет понятно, существует ли стереоцентр в соединениях по настоящей заявке (например, в соединении формулы (I) или любых отдельных соединениях, описанных в настоящем документе). Соответственно, настоящая заявка включает оба возможных стереоизомера (если иное не указано в синтезе), и включает не только рацемическое соединение, но также и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда желательно соединение в виде отдельного энантиомера или диастереомера, его можно получить стереоспецифическим синтезом или разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. На разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного материала можно повлиять любым подходящим способом, известным в данной области техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Описанные в настоящем документе соединения могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

Соединения по настоящей заявке могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Например, соединения по настоящей заявке могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые известны специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но не ограничены ими, способы, описанные ниже. Соединения по настоящей заявке (т.е. соединения по настоящей заявке (например, соединение формулы (I) или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе)) можно синтезировать, следуя стадиям, описанным в общих схемах, описанных в примерах. Исходные материалы либо коммерчески доступны, либо их получают известными способами, описанными в опубликованной литературе, или как показано.

Аналитические способы, материалы и приборы.

Если не указано иное, реагенты и растворители используют в том виде, в каком они получены от коммерческих поставщиков. Спектры протонного и фторного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получают либо на спектрометрах Bruker, либо на спектрометрах Varian при 400 МГц и 376 МГц, соответственно. Спектры даны в ч./млн. (δ), и константы связи, J, указаны в герцах. В качестве внутреннего стандарта используют тетраметилсилан (ТМС). Жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (ЖХ/МС) собирают с использованием SHIMADZU LCMS-2020EV или Agilent 1260-6125B LCMS. Чистоту и данные масс-спектра низкого разрешения измеряют с использованием системы Agilent 1260-6125B LCMS (с детектором с диодной матрицей и масс-спектрометром Agilent G6125BA) или с использованием системы УЭЖХ Waters Acquity (с диодно-матричным детектором и масс-детектором Waters 3100). Чистота характеризуется длиной волны УФ 214 нм, 220 нм, 254 нм и ИЭР. Колонка: аналитическая колонка Waters CORTECS C18 2,7 мкм 4,6×30 мм; скорость потока 1,8 мл/мин; растворитель А (100/0,1 вода/муравьиная кислота), растворитель В (100 ацетонитрил); градиент: удержание 5% В до 0,3 мин, 5-95% В от 0,3 до 2 мин, удержание 95% В до 4,8 мин, 95-5% В от 4,8 до 5,4 мин, затем удержание 5% В до 6,5 мин. Или колонка: Acquity UPLC VEN C18 1,7 мкм 2,1×50 мм; скорость потока 0,5 мл/мин; растворитель А (0,1% муравьиной кислоты в воде), растворитель В (ацетонитрил); градиент: удержание 5% В в течение 0,2 мин, 5-95% В от 0,2 до 2,0 мин, удержание 95% В до 3,1 мин, затем 5% В в течение 3,5 мин.

Сокращения, используемые в следующих примерах и в других местах в настоящем документе:

ДИПЭА: N,N-диизопропилэтиламин,
 ДМФ: N,N-диметилформамид,
 ДМСО: диметилсульфоксид,
 ИПС: изопропиловый спирт,
 ИПЭ: диизопропиловый эфир,
 MeCN: ацетонитрил,
 АММН: аммиак, 7,0 М раствор в MeOH,
 ТГФ: тетрагидрофуран,
 м-ХПБК: 3-хлорбензолкарбоновая кислота,
 ФКХ: флэш-колоночная хроматография,
 ДХМ: дихлорметан,
 ЖХ-МС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия,
 MeOH: метанол,
 МС: масс-спектрометрия,
 n-BuOH: n-бутиловый спирт,
 NMP: N-метилпирролидинон,
 ЯМР: ядерный магнитный резонанс,
 ч./млн.: части на миллион,
 ТЭА: триэтиламин,
 ЭА (EtOAc): этилацетат,
 ПЭ: петролейный эфир,
 BAST: трифторид [бис-(2-метоксиэтил)аминосера,
 НАТУ: 3-оксид гексафторфосфата 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния,
 гексафторфосфат,
 азабензотриазол,
 тетраметилуроний,
 ТСХ: тонкослойная хроматография.
 Биологические анализы.

Биологическую активность соединений по настоящей заявке можно оценить способами и анализами, известными в данной области техники. Способы использования соединений.

Соединения по настоящей заявке полезны для модулирования (например, активации) рецепторов тиреоидных гормонов. Относительную модулирующую эффективность соединений можно определить по количеству, необходимому для модулирования активности связывания тиреоидного гормона с рецепторами тиреоидного гормона различными способами, например, в анализах *in vitro* с рекомбинантным человеческим белком или с рекомбинантным нечеловеческим ферментом, в клеточных анализах, экспрессирующих нормальный фермент, или в тестах *in vivo*. Соответственно, настоящая заявка относится к способам модулирования (например, активации) рецепторов тиреоидных гормонов для лечения заболевания или нарушения.

Соединения по настоящей заявке полезны для лечения заболевания или нарушения, регулируемого тиреоидным гормоном. Заболевание или нарушение, регулируемое тиреоидным гормоном, включает, но не ограничено ими, нарушения тиреоидного гормона, фиброз или фиброзное заболевание, заболевание печени, сердечно-сосудистое заболевание и метаболическое заболевание.

Воспаление или воспалительное заболевание (например, воспаление или воспалительное заболевание, регулируемое тиреоидным гормоном) включает, но не ограничено ими, артрит, синовит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, болезнь раздраженного кишечника, астму (например, эозинофильную астму, тяжелую астму, астму с вирусным обострением), хроническую боль, хроническую боль при остеоартрите, хроническую обструктивную болезнь легких, муковисцидоз, бронхоэктазы, аутоиммунное заболевание печени, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит, алкогольную болезнь печени, NAFLD, NASH, нейровоспаление, цирроз, атеросклероз, хроническую сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь, инсульт и его осложнения, инфаркт миокарда и его осложнения, воспалительную клеточно-опосредованную деструкцию тканей после инсульта, псориаз, контактный дерматит, воспаление вследствие диабета, воспаление кожи, воспаление легких, воспаление печени и подобные.

Фиброз или фиброзное заболевание (например, фиброзное заболевание, регулируемое тиреоидным гормоном) включает, но не ограничено ими, кистозный фиброз, легочный фиброз (например, идиопатический легочный фиброз), фиброз печени, фиброз почек, фиброз легких, фиброз других органов и тканей, радиационно-индуцированный фиброз и другие заболевания, при которых чрезмерный фиброз способствует патологии заболевания, и подобные.

Заболевание печени (например, заболевание печени, регулируемое тиреоидным гормоном) включает, но не ограничено ими, воспаление печени, фиброз печени, стеатоз печени, NASH, NAFLD, цирроз, аутоиммунные заболевания печени, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит, алкогольную болезнь печени и печеночно-клеточный рак.

Респираторное заболевание (например, респираторное заболевание, регулируемое тиреоидным гормоном) включает, но не ограничено ими, фиброз легких, воспаление легких, астму (например, эозинофильную астму, тяжелую астму, астму с вирусным обострением), хроническую обструктивную болезнь легких, кистозный фиброз, бронхоэктазы.

Метаболическое заболевание включает, но не ограничено ими, дислипидемию, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, семейную гиперхолестеринемию (HeFH/HoFH), метаболическое нарушение, ожирение или диабет (например, сахарный диабет II типа).

Заболевания щитовидной железы включают, но не ограничены ими, гипотиреоз, синдром резистентности к тиреоидному гормону (RTH), рак щитовидной железы, синдром Аллана-Хердона-Дадли или болезнь Грейвса.

Сердечно-сосудистое заболевание включает, но не ограничено ими, гипертонию, атеросклероз, сердечную недостаточность, сердечную аритмию, ишемическую болезнь сердца или гипертрофию сердца.

Редкое заболевание, регулируемое тиреоидным гормоном, включает, но не ограничено ими, X-сцепленную адренолейкодистрофию (X-ALD), болезнь накопления гликогена (GSD), андрогенетическую алопецию (AGA) или рассеянный склероз.

Другие заболевания, регулируемые тиреоидным гормоном, включают, но не ограничены ими, фиброз, такой как фиброз легких и фиброз почек, или кожное заболевание.

Другой аспект заявки относится к способу лечения, профилактики, ингибирования или ликвидации заболевания или нарушения, регулируемого тиреоидным гормоном. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией рецепторов тиреоидных гормонов, эффективного количества соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I) или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера или фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I) или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе).

Другой аспект заявки относится к способу модулирования рецепторов тиреоидных гормонов, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I) или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, или фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I) или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе).

Другой аспект заявки относится к соединению по настоящей заявке (например, соединению формулы (I) или любым отдельным соединениям, описанным в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру для применения в способе лечения заболевания или нарушения, регулируемого тиреоидным гормоном. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение, регулируемое тиреоидным гормоном, представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе.

В другом аспекте, настоящая заявка относится к фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I) или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или к его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру для применения в способе лечения заболевания или нарушения, регулируемого тиреоидным гормоном. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение, регулируемое тиреоидным гормоном, представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе.

Другой аспект заявки относится к соединению по настоящей заявке (например, соединению формулы (I) или любым отдельным соединениям, описанным в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру для применения в модуляции рецепторов тиреоидных гормонов.

В другом аспекте, настоящая заявка относится к фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I) или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или к его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру для применения в модулировании рецепторов тиреоидных гормонов.

Другой аспект заявки относится к применению соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I) или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, регулируемого тиреоидным гормоном. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение, регулируемое тиреоидным гормоном, представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе.

В другом аспекте настоящая заявка относится к применению фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I) или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, регулируемого тиреоидным гормоном. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение, регулируемое тиреоидным гормоном, представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе.

Другой аспект заявки относится к применению соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I) или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера в производстве лекарственного средства для модуляции рецепторов тиреоидных гормонов.

В другом аспекте, настоящая заявка относится к применению фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (например, соединения формулы (I) или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера при производстве лекарственного средства для модулирования рецепторов тиреоидных гормонов.

Описанное в заявке соединение можно вводить в эффективных количествах для лечения или профилактики нарушения и/или профилактики его развития у субъектов.

Фармацевтические композиции.

В настоящей заявке также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I) или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, в комбинации, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем.

"Фармацевтическая композиция" представляет собой состав, содержащий соединение по настоящей заявке в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция находится в массе или в стандартной дозированной форме. Стандартная дозированная форма представляет собой любую из множества форм, включая, например, капсулу, пакет для внутривенного вливания, таблетку, одиночную помпу на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава описанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера) в стандартной дозе композиции является эффективным количеством и варьируется в зависимости от конкретного лечения. Специалисту в данной области техники понятно, что иногда необходимо вносить рутинные изменения в дозировку в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также будет зависеть от способа введения. Предусмотрено множество путей, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, трансбуккальный, сублингвальный, внутриплевральный, интратекальный, интраназальный и подобные. Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения по настоящей заявке включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. В одном варианте осуществления, активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

Используемая в настоящем документе фраза "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, материалам, композициям, носителям и/или дозированным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями человека и животных, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" означает эксципиент, который можно использовать при приготовлении фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не является нежелательной ни с биологической, ни иной точки зрения, и включает эксципиент, приемлемый для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у человека. "Фармацевтически приемлемый эксципиент", используемый в описании и формуле изобретения, включает как один, так и более чем один такой эксципиент.

Фармацевтические композиции по заявке составлены таким образом, чтобы быть совместимыми с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (например, ингаляцией), трансдермальное (местное) введение и введение через слизистую оболочку. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы из стекла или пластика.

Соединение или фармацевтическую композицию по заявке можно вводить субъекту многими хорошо известными способами, используемыми в настоящее время для химиотерапевтического лечения. Выбранная доза должна быть достаточной для эффективного лечения, но не настолько высокой, чтобы вызвать неприемлемые побочные эффекты. Статус болезненного состояния и состояние здоровья пациента желательно тщательно контролировать во время и в течение разумного периода после лечения.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в настоящем документе, относится к количеству фармацевтического агента для лечения, облегчения или профилактики идентифицированного заболевания или состояния, или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего действия. Эффект может быть обнаружен любым способом анализа, известным в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и здоровья субъекта; характера и степени состояния; и терапевтического агента или комбинации терапевтических агентов, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества для настоящей ситуации могут быть определены с помощью рутинных экспериментов, которые находятся в компетенции и суждениях клинициста. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе.

Для любого соединения, терапевтически эффективное количество может быть первоначально оценено либо в анализах клеточных культур, либо в моделях на животных, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно использовать для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Затем такую информацию можно использовать для определения полезных доз и способов введения людям. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами в культурах клеток или на экспериментальных животных, например, ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции) и LD₅₀ (доза, смертельная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD₅₀/ED₅₀. Фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы, чувствительности пациента и пути введения.

Дозировку и введение корректируют для обеспечения достаточных уровней активного(ых) агента(ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, диету, время и частоту введения, комбинацию(ии) лекарственных средств, чувствительность реакции и переносимость/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полужизни и скорости клиренса конкретного состава.

Фармацевтические композиции, содержащие активное соединение (т.е. соединение по настоящей заявке (например, соединение формулы (I) или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе)) по настоящей заявке, могут быть изготовлены общеизвестным способом, например, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, взбалтывания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть составлены обычным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активного соединения в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. Конечно, подходящий состав зависит от выбранного пути введения.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекций, включают стерильные водные растворы (если они растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Для внутривенного введения, подходящие носители включают солевой раствор, бактериостатическую воду, Stomphor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях, композиция должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести шприцем. Она должна быть стабильной в условиях про-

изводства и хранения, и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае диспергирования и за счет использования поверхностно-активных веществ. Профилактика действия микроорганизмов может быть достигнута различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и подобными. Во многих случаях, будет предпочтительнее включать в композицию изотонические агенты, например сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть обеспечено включением в композицию агента, замедляющего всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, способы получения включают сушку в вакууме и сушку вымораживанием, которые дают порошок активного ингредиента плюс любого дополнительного желаемого ингредиента из предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для перорального терапевтического введения, активное соединение может быть объединено с эксципиентами и использовано в форме таблеток, пастилок или капсул. Композиции для перорального применения также могут быть приготовлены с использованием жидкого носителя для применения в виде ополаскивателя для рта, где соединение в жидком носителе наносится перорально и ополаскивается, отхаркивается или проглатывается. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адьювантные материалы могут быть включены как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и подобные могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующий агент, такой как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающий агент, такой как стеарат магния или Sterotes; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

Для введения путем ингаляции, соединение доставляется в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением или дозатора, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или небулайзера.

Системное введение также может осуществляться трансмукозальным или трансдермальным способом. Для трансмукозального или трансслизистого введения в препарате используются пенетранты, соответствующие барьеру, через который необходимо проникнуть. Такие пенетранты широко известны в данной области техники и включают, например, агенты для трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидиевой кислоты. Трансмукозальное введение можно осуществлять с помощью назальных спреев или суппозиторий. Для трансдермального введения, активное соединение составляют в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как это обычно известно в данной области техники.

Активное соединение может быть получено с фармацевтически приемлемыми носителями, которые защитят соединение от быстрого выведения из организма, такими как состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полиглицолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы приготовления таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники. Материалы также могут быть получены коммерчески от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (включая липосомы, таргетирующие инфицированные клетки с моноклональными антителами к вирусным антигенам) также могут быть использованы в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811.

Особенно выгодно составлять композиции для перорального или парентерального введения в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и однородности дозировки. Единичная дозированная форма, используемая в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъекта, подлежащего лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого тера-

певтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация стандартных дозированных форм заявки диктуется и напрямую зависит от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут.

В терапевтических применениях, дозировки фармацевтических композиций, используемых по заявке, варьируются в зависимости от агента, возраста, веса и клинического состояния пациента-реципиента, а также от опыта и суждений клинициста или практикующего врача, проводящего терапию, среди других факторов, влияющих на выбранную дозировку. Дозировки могут варьироваться от примерно 0,01 мг/кг в сутки до примерно 5000 мг/кг в сутки. Эффективным количеством фармацевтического агента является такое количество, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение, отмеченное клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Используемый в настоящем документе термин "эффективная дозировка" относится к количеству активного соединения, которое вызывает желаемый биологический эффект у субъекта или клетки.

Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями по применению.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным соединения по настоящей заявке, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены ими, соли минеральных или органических кислот или основных остатков, таких как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и подобные. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничены ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбонатной, карбонатной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюконовой, глютамической, гликолевой, гликольарсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтоевой, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой и обычно встречающейся аминокислоты, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т.д.

Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают гексановую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, 3-(4-гидроксибензоил)бензойную кислоту, коричную кислоту, 4-хлорбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, 4-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонатную кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, триметилуксусную кислоту, трет-бутилуксусную кислоту, муконовую кислоту и подобные. Настоящая заявка также охватывает соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, N-метилглюкамин и подобные.

Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), как определено в настоящем документе, одной и той же соли.

Соединение или его фармацевтически приемлемые соли вводят перорально, назально, трансдермально, легочно, ингаляционно, трансбуккально, сублингвально, внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, внутривенно, интратекально и парентерально. В одном варианте осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер вводят перорально. Специалисту в данной области техники известны преимущества определенных путей введения.

Схему дозирования с использованием соединения выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; почечную и печеночную функцию больного; и конкретное используемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер. Обычно квалифицированный врач или ветеринар может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для профилактики, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

Способы составления и введения описанного соединения по заявке можно найти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном варианте осуществления, описанное в настоящем документе соединение и его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры используют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают

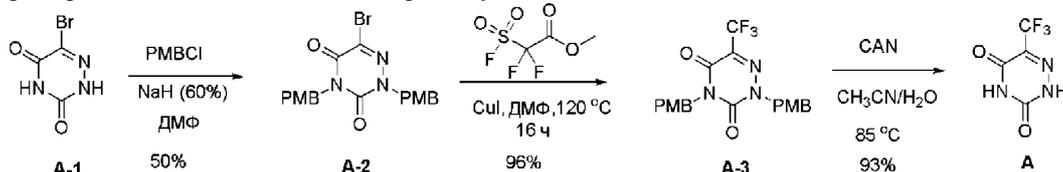
инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения требуемой дозировки в диапазоне, описанном в настоящем документе.

Все используемые в настоящем документе доли и отношения, если не указано иное, даны по массе. Другие особенности и преимущества настоящей заявки очевидны из различных примеров. Представленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, полезные при практическом применении настоящей заявки. Примеры не ограничивают заявленную заявку. Основываясь на настоящей заявке, специалист в данной области техники может определить и использовать другие компоненты и методологию, полезные для практической реализации настоящей заявки.

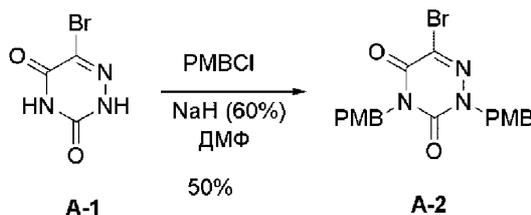
Примеры

Заявка дополнительно проиллюстрирована следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие эту заявку по объему или духу конкретными процедурами, описанными в настоящем документе. Следует понимать, что примеры предоставлены для иллюстрации некоторых вариантов осуществления, и что они не предполагают ограничения объема заявки. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистам в данной области техники без отклонения от сущности настоящей заявки и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1. Общая схема А. Синтез промежуточного соединения А

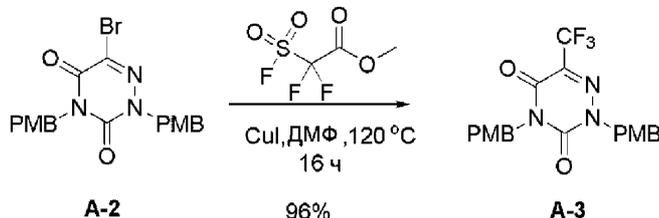


Стадия 1. А-2



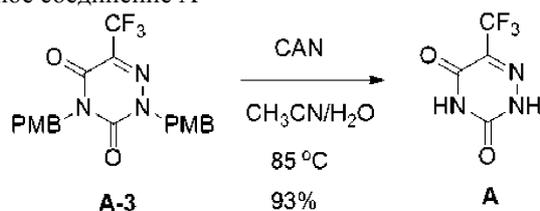
К раствору 6-бром-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона А-1 (10 г, 52,09 ммоль) в ДМФ (100 мл) при 0°С добавляют гидрид натрия (8,33 г, 208,36 ммоль, 60% чистота) порциями. Реакционную смесь перемешивают при 0°С в течение 30 мин. 1-(Хлорметил)-4-метоксibenзол (20,39 г, 130,23 ммоль) добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (500 мл) и экстрагируют ЭА (3×200 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1) с получением 6-бром-2,4-бис-(4-метоксibenзил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона А-2 (12 г, 26,37 ммоль, 50% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=454,0.

Стадия 2. А-3



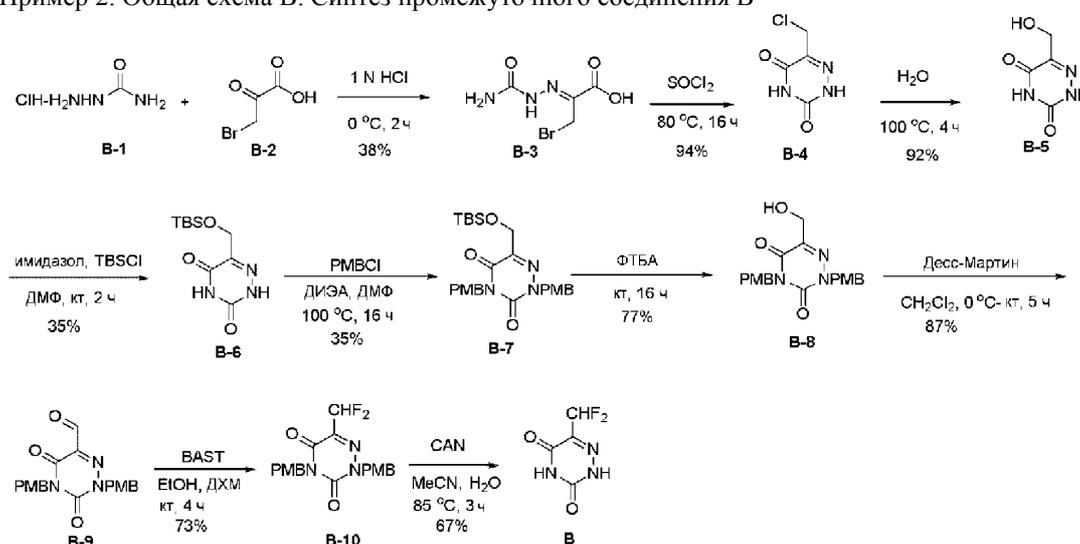
Смесь 6-бром-2,4-бис-(4-метоксibenзил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона А-2 (3,0 г, 6,94 ммоль), метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил) ацетата (5,33 г, 27,76 ммоль, 3,51 мл) и йодида меди(І) (2,64 г, 13,88 ммоль) в ДМФ (50 мл) перемешивают под защитой N₂(g) при 120°С в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют ЭА (2×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=2:1) с получением 2,4-бис-(4-метоксibenзил)-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона А-3 (2,8 г, 6,65 ммоль, 96% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=444,0.

Стадия 3. Промежуточное соединение А

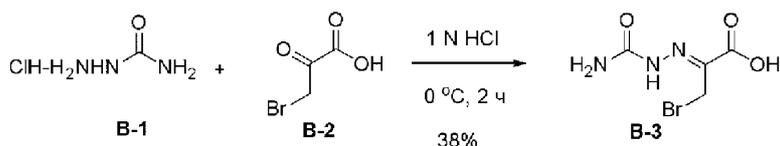


Смесь 2,4-бис-(4-метоксибензил)-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона А-3 (2,1 г, 4,98 ммоль) и нитрата церия аммония (27,32 г, 49,84 ммоль) в MeCN (57 мл) и воде (19 мл) перемешивают при 85°C под защитой N₂(г) в течение 3,5 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют ЭА (2×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1) с получением 6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона, промежуточного соединения А (880 мг, 4,62 ммоль, 93% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=182,0.

Пример 2. Общая схема В. Синтез промежуточного соединения В

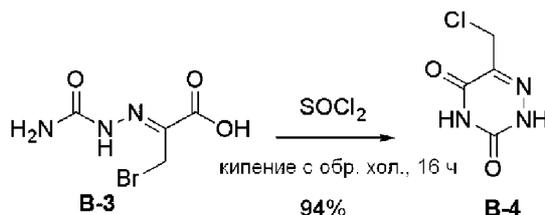


Стадия 1. В-3



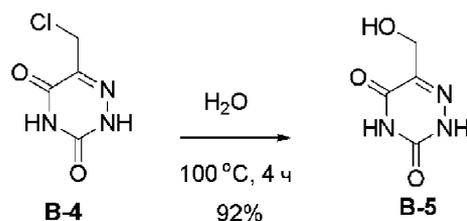
К смеси гидрохлорида аминочевинны В-1 (7,5 г, 67,25 ммоль) в 1N HCl (50 мл) при 0°C добавляют 3-бром-2-оксо-пропановую кислоту В-2 (7,50 г, 44,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют с получением белого твердого вещества. Белое твердое вещество сушат под вакуумом с получением (2Z)-3-бром-2-(карбамоилгидразо)пропановой кислоты В-3 (6,0 г, 38% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,5 (с, 1H), 7,35 (шс, 1H), 6,97 (шс, 1H), 4,46 (с, 2H).

Стадия 2. В-4



Смесь (Z)-3-бром-2-(2-карбамоилгидразо)пропановой кислоты В-3 (6,0 г, 26,78 ммоль) в SOCl₂ (60 мл) перемешивают при 80°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением 6-(хлорметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона В-4 (4,3 г, 94% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=162,0.

Стадия 3. В-5



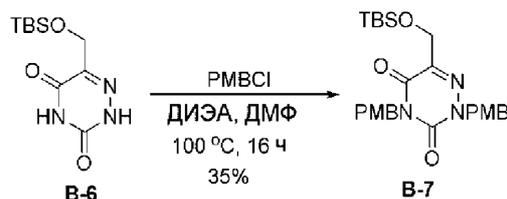
Смесь 6-(хлорметил)-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона В-4 (5,5 г, 34,05 ммоль) в воде (80 мл) перемешивают при 100°С в течение 4 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка 6-(гидроксиметил)-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона В-5 (4,7 г, 92% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=144,0$.

Стадия 4. В-6



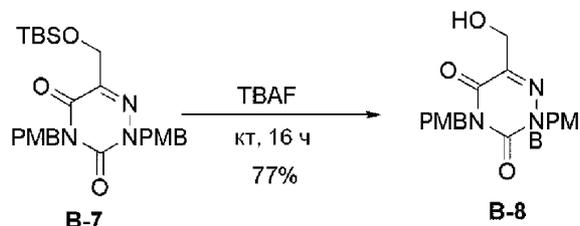
К смеси 6-(гидроксиметил)-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона В-5 (4,85 г, 33,89 ммоль) и имидазола (6,92 г, 101,68 ммоль) в ДМФ (50 мл) при кт добавляют трет-бутилдиметилсилил хлорид (7,66 г, 50,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1) с получением 6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона В-6 (3,2 г, 35% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=258,1$.

Стадия 5. В-7



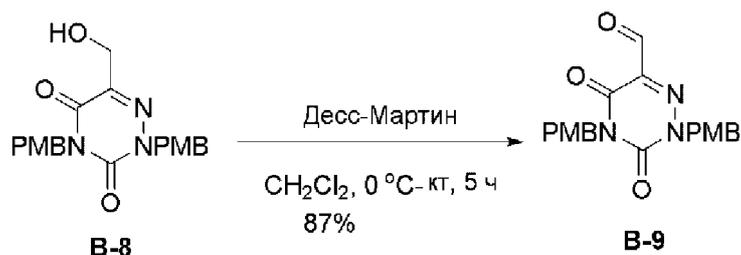
Смесь 6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона В-6 (1,0 г, 3,89 ммоль), N,N -диизопропилэтиламина (3,01 г, 23,31 ммоль, 4,06 мл) и 4-метоксифенилхлорид (1,83 г, 11,66 ммоль) в ДМФ (50 мл) перемешивают при 100°С в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1-3:1) с получением 6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,4-бис-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,4-триазин-3,5-диона В-7 (1,7 г, 35% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+Na]^+=520,2$.

Стадия 6. В-8



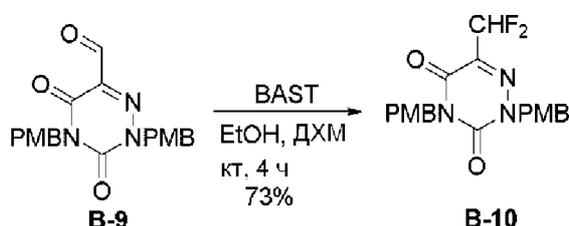
К раствору 6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,4-бис-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,4-триазин-3,5-диона В-7 (1,91 г, 3,84 ммоль) в ТГФ (20 мл) при кт добавляют фторид тетрабутиламмония (1 М, 3,84 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток растворяют в EtOAc (50 мл) и промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1) с получением 6-(гидроксиметил)-2,4-бис-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,4-триазин-3,5-диона В-8 (1,2 г, 77% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХМС: $[M+H]^+=384,1$.

Стадия 7. В-9



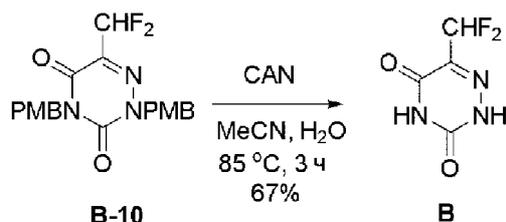
К раствору 6-(гидроксиметил)-2,4-бис-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,4-триазин-3,5-диона В-8 (700 мг, 1,83 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0°C добавляют Десс-Мартин (1,55 г, 3,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 5 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1) с получением 2,4-бис-[(4-метоксифенил)метил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбальдегида В-9 (634 мг, 87% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=382,1$.

Стадия 8. В-10



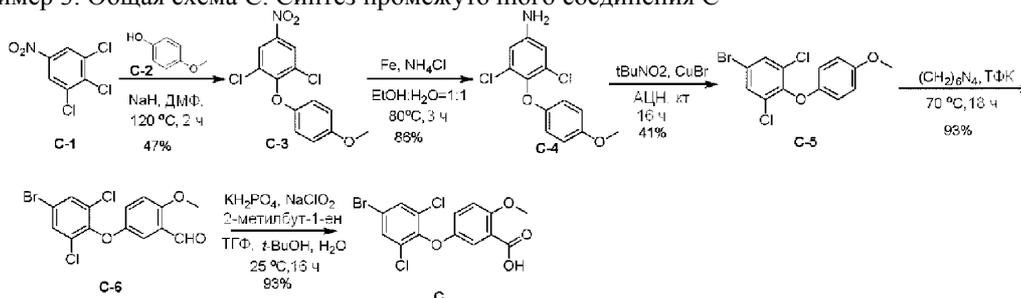
К раствору 2,4-бис-[(4-метоксифенил)метил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбальдегида В-9 (814 мг, 2,13 ммоль) и этанола (19,67 мг, 426,87 мкмоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при кт добавляют BAST (802,75 мг, 3,63 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NaHCO_3 (50 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1) с получением 6-(дифторметил)-2,4-бис-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,4-триазин-3,5-диона В-10 (660 мг, 73% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=426,0$.

Стадия 9. Промежуточное соединение В

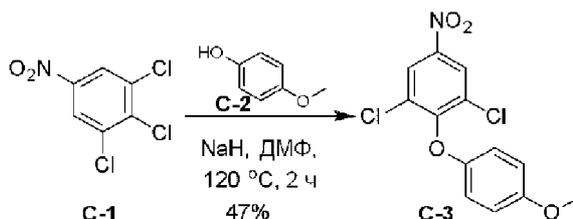


Смесь 6-(дифторметил)-2,4-бис-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,4-триазин-3,5-диона В-10 (660 мг, 1,64 ммоль) и CAN (8,97 г, 16,36 ммоль) в CH_3CN (30 мл) и воде (10 мл) перемешивают при 85°C в течение 3 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме для удаления большей части CH_3CN с получением остатка. Остаток экстрагируют ЭА (3×40 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1) с получением 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (200 мг, 67% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=164,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_6SO) δ 12,74 (с, 1H), 12,29(с, 1H), 6,77 (т, $J=52,8$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_6SO) δ -122,2 (с, 2F).

Пример 3. Общая схема С. Синтез промежуточного соединения С

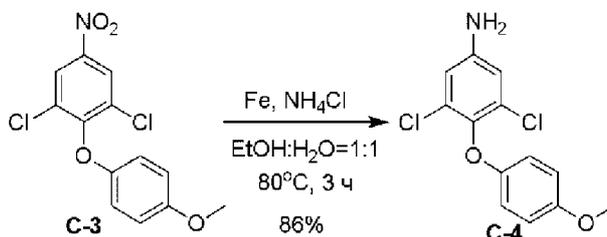


Стадия 1. С-3



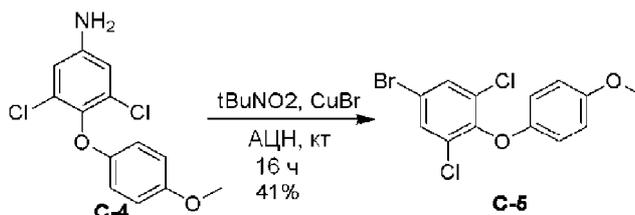
К раствору 4-метоксифенола С-2 (15 г, 120,83 ммоль) в ДМФ (150 мл) добавляют NaH (7,25 г, 181,25 ммоль, 60% чистота) при 0°C и перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют 1,2,3-трихлор-5-нитробензол С-1 (27,36 г, 120,83 ммоль) добавляют и смесь перемешивают при 120°C под защитой N₂ (г) в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=20:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (500 мл) и экстрагируют ЭА (3×200 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc:ДХМ=50:1:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирают с ПЭ при кт в течение 16 ч и фильтруют. Твердое вещество сушат в вакууме с получением 1,3-дихлор-2-(4-метоксифенокси)-5-нитробензола С-3 (18 г, 57,30 ммоль, 47% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. С-4



К раствору 1,3-дихлор-2-(4-метоксифенокси)-5-нитробензола С-3 (18 г, 57,30 ммоль) в этаноле (100 мл) и воде (100 мл) добавляют порошок железа (32,00 г, 573,03 ммоль) и NH₄Cl (15,33 г, 286,51 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C под защитой N₂ (г) в течение 3 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Остаток разбавляют водой (150 мл), экстрагируют ЭА (3×100 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток растирают с (ПЭ:EtOAc=20:1) при кт в течение 1 ч и фильтруют. Твердое вещество сушат в вакууме с получением 3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)анилина С-4 (14 г, 49,27 ммоль, 86% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=284,0/286,0.

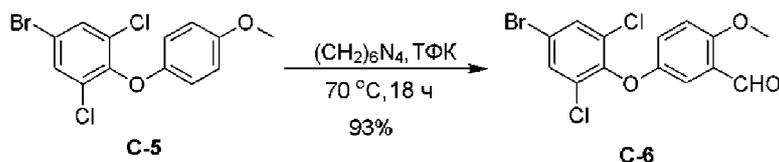
Стадия 3. С-5



К суспензии CuBr (6,06 г, 42,23 ммоль) в MeCN (80 мл) добавляют ^tBuONO (5,81 г, 56,31 ммоль) при 0°C и перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют 3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)анилин С-4 (8 г, 28,16 ммоль), и полученную смесь перемешивают при 10°C под защитой N₂ (г) в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=5:1) показала, что реакция почти завершена. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-колоночной хроматографи-

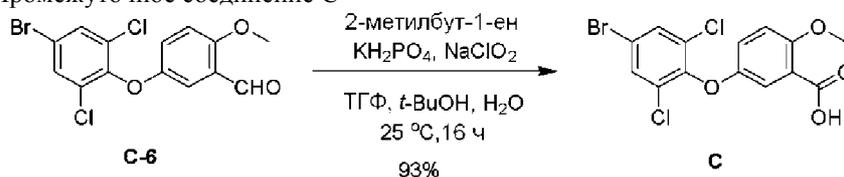
ей (ПЭ:ЭА=50:1) с получением 5-бром-1,3-дихлор-2-(4-метоксифенокси)бензола С-5 (4 г, 11,49 ммоль, 41% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. С-6



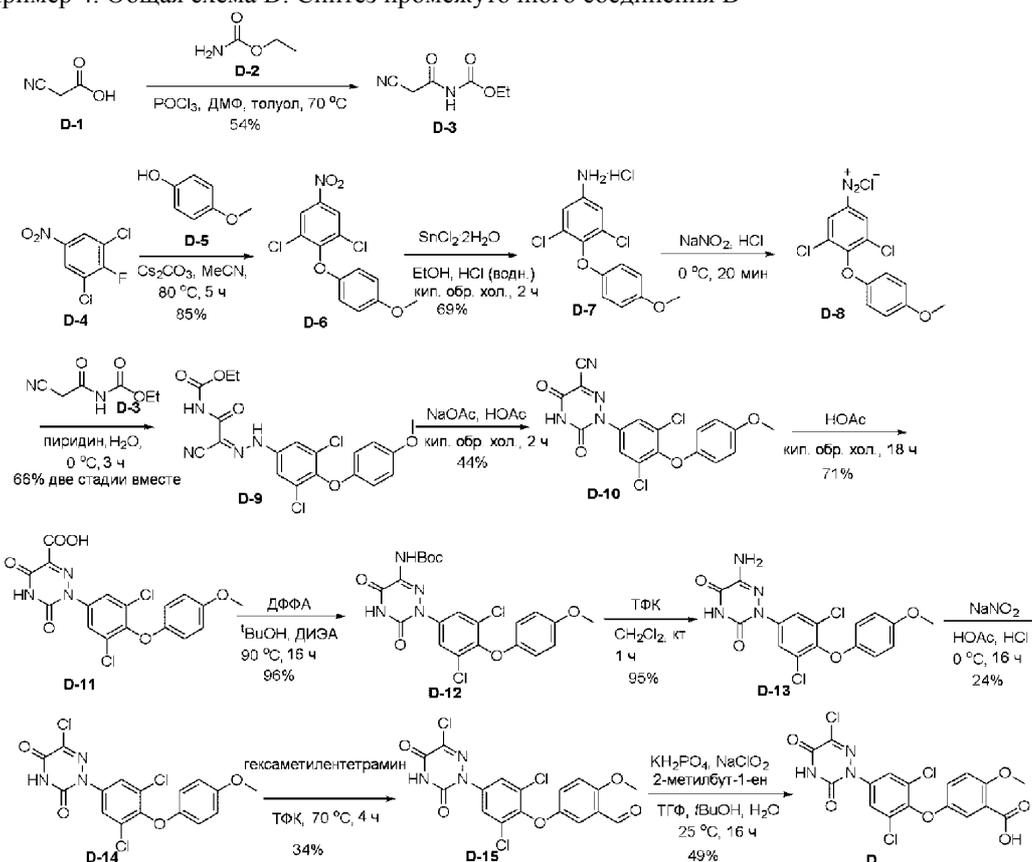
К раствору 5-бром-1,3-дихлор-2-(4-метоксифенокси)бензола С-5 (3 г, 8,62 ммоль) в ТФК (30 мл) добавляют $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ (3,02 г, 21,55 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C под защитой N_2 (г) в течение 3 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют. Остаток выливают в водн. насыщ. NaHCO_3 (100 мл) и экстрагируют ДХМ (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением неочищенного 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензальдегида С-6 (3 г, 7,98 ммоль, 93% выход) в виде желтого твердого вещества, которое используют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

Стадия 5. Промежуточное соединение С

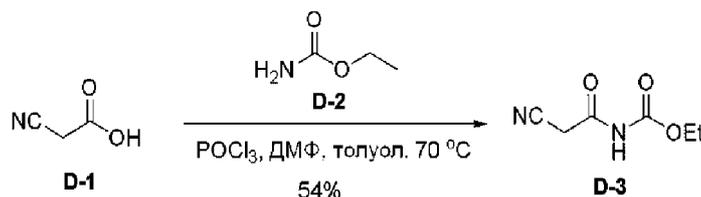


К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензальдегида С-6 (3 г, 7,98 ммоль) в ТГФ (20 мл), $t\text{BuOH}$ (60 мл) и 2-метилбут-1-ена (10 мл) добавляют раствор NaClO_2 (7,22 г, 79,78 ммоль) VNaH_2PO_4 (0,6М, 106,37 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь экстрагируют ЭА (3×100 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-колоночной хроматографией (ДХМ) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензойной кислоты, промежуточного соединения С (2,9 г, 7,40 ммоль, 93% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=390,9/392,9/394,9$.

Пример 4. Общая схема D. Синтез промежуточного соединения D

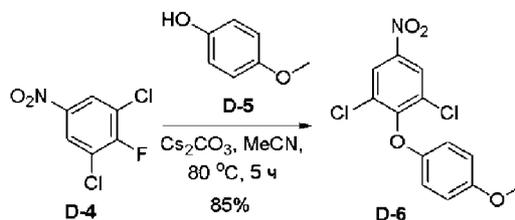


Стадия 1. D-3



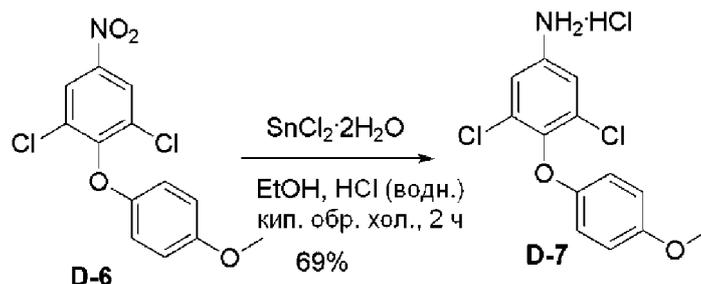
К раствору 2-цианоуксусной кислоты D-1 (10 г, 11,76 ммоль), этилкарбамата D-2 (10,47 г, 11,76 ммоль) в сухом толуоле (50 мл) медленно добавляют ДМФ (0,5 мл, 0,588 ммоль). Затем добавляют по каплям POCl₃ (5,5 мл, 5,88 ммоль) при 0 °C под азотом. Реакционную смесь нагревают до 70 °C и перемешивают в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель и POCl₃ удаляют при пониженном давлении. Остаток выливают в ледяную воду (300 мл). Осадок фильтруют с получением этил (2-цианоацетил)карбамата D-3 (10 г, 54%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 4,12 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. D-6



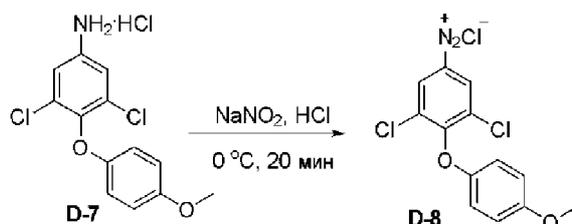
К раствору 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензола D-4 (19,5 г, 0,09 моль) в ДМФ (800 мл) добавляют 4-метоксифенол D-5 (14,0 г, 0,129 моль) и Cs₂CO₃ (60,0 г, 0,184 моль). Реакционную смесь нагревают до 80 °C и перемешивают в течение 5 ч. После охлаждения до 25 °C, реакционную смесь разбавляют водой (500 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои промывают H₂O (3×200 мл) и насыщенным раствором соли (3×200 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ с получением 1,3-дихлор-2-(4-метоксифенокси)-5-нитробензола D-6 (24,8 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (с, 2H), 6,86-6,82 (м, 2H), 6,79-6,75 (м, 2H), 3,78 (с, 3H).

Стадия 3. D-7



К раствору дигидрата двухлористого олова (35,6 г, 157,6 ммоль) в концентрированном хлороводороде (15 мл) добавляют 1,3-дихлор-2-(4-метоксифенокси)-5-нитробензол D-6 (10,998 г, 35,02 ммоль) в EtOH (100 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждают до 25°C и разбавляют этилацетатом (200 мл). Смесь подщелачивают 10% NaOH (водн.). Органическую фазу промывают водой (3×20 мл), насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)анилина (7,0 г, 70%) в виде желтого масла. К раствору 3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)анилина (7,0 г, 27,45 ммоль) в этилацетате добавляют концентрированный хлороводород медленно при pH 1. Суспензию отбрасывают при 4°C в течение ночи и продукт собирают фильтрацией и промывают ПЭ с получением гидрохлорида 3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)анилина D-7 (7,8 г, 69%) в виде белого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284,0$.

Стадия 4. D-8



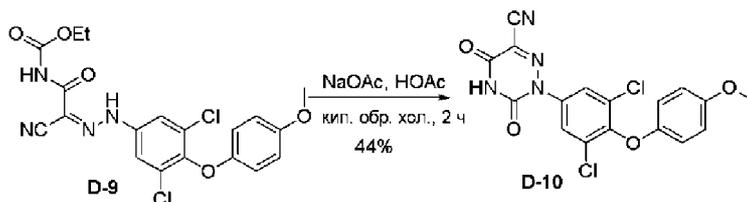
К раствору гидрохлорида 3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)анилина D-7 (5,78 г, 16,22 ммоль) в H_2O (200 мл) и конц. HCl (724,08 ммоль, 33 мл) добавляют раствор NaNO_2 (1,25 г, 18,12 ммоль) в H_2O (2,5 мл) при -5°C до 0°C по каплям. Через 20 мин, желтый раствор хлорида 3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)бензолдиазония D-8 фильтруют, и фильтрат используют сразу на следующей стадии.

Стадия 5. D-9



К раствору этил этил(2-цианоацетил)карбамата D-3 (3,10 г, 17,84 ммоль) в 100 мл пиридина и 300 мл H_2O добавляют хлорид 3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)бензолдиазония D-8 при 0°C . Через 40 мин, красное твердое вещество собирают, промывают водой и сушат на воздухе с получением этил (Z)-2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил)гидразоно)ацетил)карбамата D-9 (5,5 г, 66%) в виде красного твердого вещества. Продукт используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451,0$.

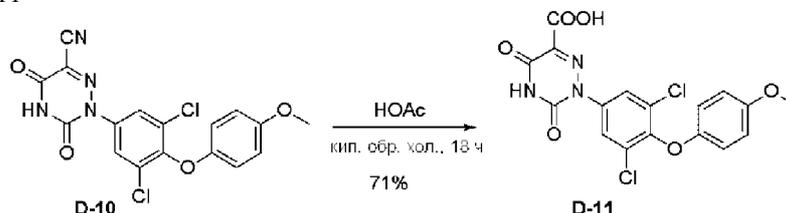
Стадия 6. D-10



Суспензию этил (Z)-2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил)гидразоно)ацетил)карбамата D-9 (2,5 г, 5,54 ммоль), безводного ацетата натрия (2,27 г, 27,7 ммоль) в HOAc (50 мл) пе-

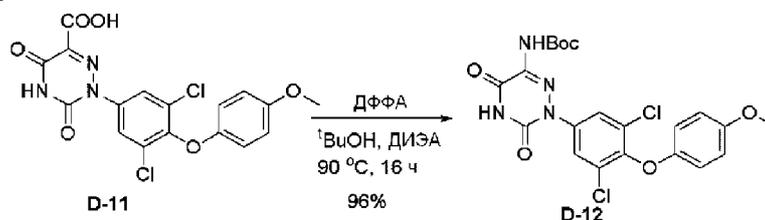
ремешивают при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. После этого, полученный желтый раствор концентрируют при пониженном давлении. К остатку, по каплям добавляют воду. Полученное твердое вещество фильтруют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (1:3) с получением 2-(3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила D-10 (1,0 г, 44%) в виде красного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6) δ 7,79 (с, 2H), 6,91 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,81 (д, J=9,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H). ЖХМС: $[\text{M}-\text{H}]^- = 403,0$.

Стадия 7. D-11



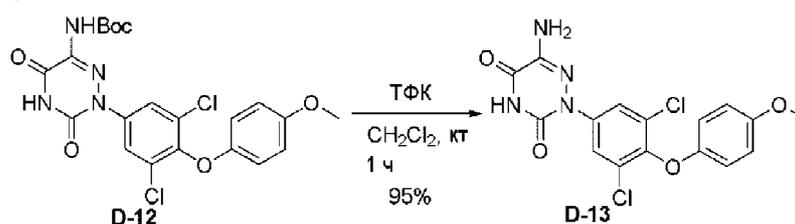
Суспензию 2-(3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила D-10 (1,0 г, 2,47 ммоль) в HOAc (20 мл) и конц. HCl (5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Полученный прозрачный раствор концентрируют и растирают с водой. Твердое вещество фильтруют и сушат с получением неочищенной 2-(3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты D-11 (0,75 г, 71%) в виде желтого твердого вещества, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[\text{M}-\text{H}]^- = 422,1$.

Стадия 8. D-12



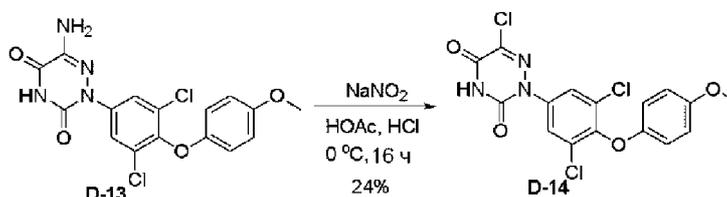
К раствору 2-[3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты D-11 (16,0 г, 37,72 ммоль) в 2-метилпропан-2-оле (300 мл) добавляют N,N-диэтилэтанамин (5,73 г, 56,58 ммоль) и [азидо(фенокси)фосфорил]оксибензол (15,57 г, 56,58 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до 25°C, и растворитель удаляют под вакуумом. Остаток затем очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1) с получением трет-бутил N-[2-[3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата D-12 (18,0 г, 96%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495,3$.

Стадия 9. D-13



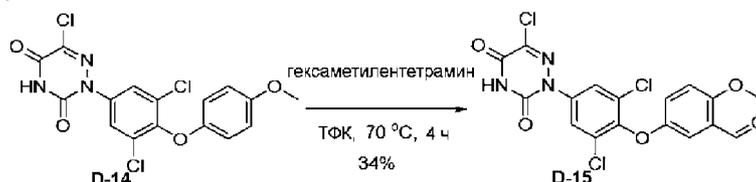
К раствору трет-бутил N-[2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата D-12 (18,0 г, 34,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляют 2,2,2-трифторуксусную кислоту (60 мл). Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь гасят H_2O (100 мл) и экстрагируют ЭА (3×300 мл). Затем смесь промывают NaHCO_3 (3×100 мл) и насыщенным раствором соли (300 мл). Органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1) с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона D-13 (13,0 г, 95%). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395,2$.

Стадия 10. D-14



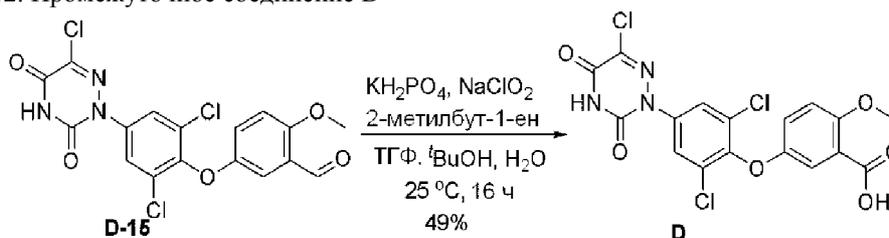
Смесь 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона D-13 (1,5 г×6,2,53 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (30 мл) и хлористоводородной кислоте (30 мл) перемешивают при 0°C в течение 10 мин. Затем нитрит натрия (261,88 мг, 3,80 ммоль) добавляют к этому раствору и смесь перемешивают при 0°C в течение 16 ч. ТСХ показывает образование нового пятна. Затем нитрит натрия (261,88 мг, 3,80 ммоль) добавляют к смеси, которую затем перемешивают в течение 4 ч. Смесь концентрируют и остаток промывают NaHCO₃ (3×50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл). Органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=8:1) с получением 6-хлор-2-[3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона D-14 (2,5 г, 24%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=414,6.

Стадия 11. D-15



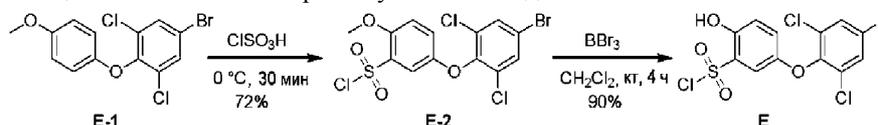
Смесь 6-хлор-2-[3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона D-14 (2,5 г, 6,03 ммоль) в ТФК (30 мл) перемешивают при 25°C в течение 10 мин. Затем 1,3,5,7-тетразатрицикло[3,3,1,1]декан (1,27 г, 9,04 ммоль) добавляют к этому раствору, и смесь перемешивают при 70°C в течение 4 ч. Смесь концентрируют и остаток промывают NaHCO₃ (3×50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл). Органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1) с получением 5-[2,6-дихлор-4-(6-хлор-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-2-метоксибензальдегида D-15 (910 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=442,6.

Стадия 12. Промежуточное соединение D

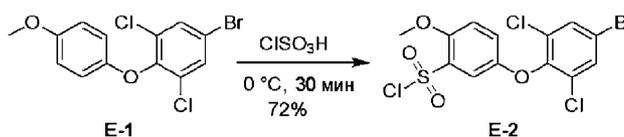


К смеси 5-(2,6-дихлор-4-(6-хлор-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-метоксибензальдегида D-15 (410 мг, 926,27 мкмоль) и 2-метилпропан-2-ола (10 мл) в ТГФ (3 мл), перемешиваемой при 25°C, добавляют дигидрофосфат калия (126,05 мг, 926,27 мкмоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч и затем концентрируют. Остаток промывают NaHCO₃ (3×50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл). Органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1) с получением 5-(2,6-дихлор-4-(6-хлор-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-метоксибензойной кислоты, Промежуточного соединения D (210 мг, 49% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=458,6.

Пример 5. Общая схема E. Синтез промежуточного соединения E



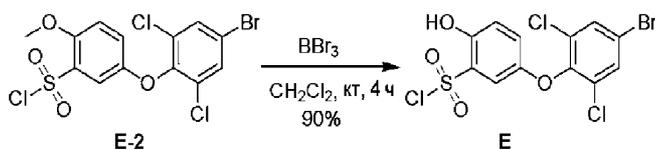
Стадия 1. E-2



5-Бром-1,3-дихлор-2-(4-метоксифенокси)бензол E-1 (4,1 г, 11,78 ммоль) добавляют в хлористосерную кислоту (17,50 г, 150,19 ммоль, 10 мл) при 0°C медленно. Смесь перемешивают при 0°C под защитой N₂ (г) в течение 0,5 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=10:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в лед (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=20:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорида E-2

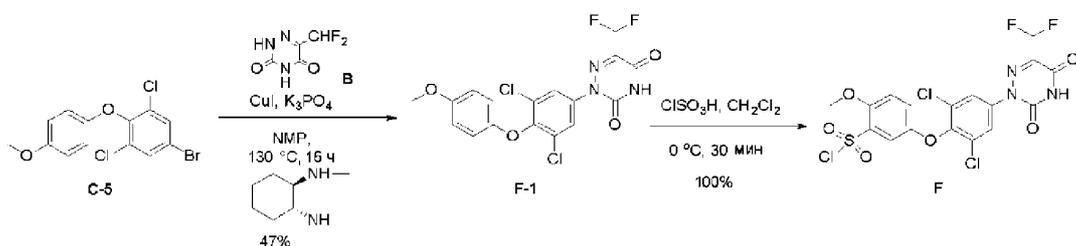
(3,8 г, 72% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,58 (с, 2H), 7,39 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=9,2$, 3,2 Гц, 1H), 7,08 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,04 (с, 3H).

Стадия 2. Промежуточное соединение E

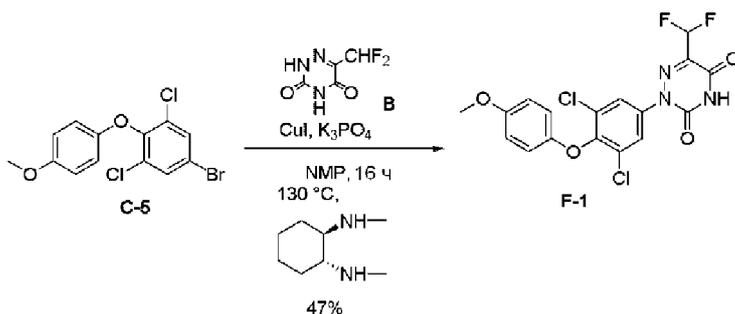


К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензол сульфонила E-2 (400 мг, 895,80 мкмоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют BBr_3 (4,49 г, 17,92 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C под защитой N_2 (г) в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=5:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксибензолсульфонилхлорида, промежуточного соединения E (350 мг, 90% выход) в виде желтого масла, которое используют непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Пример 6. Общая схема F. Синтез промежуточного соединения F

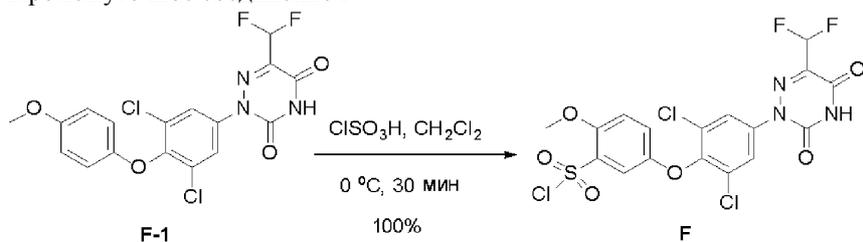


Стадия 1. F-1



Смесь 5-бром-1,3-дихлор-2-(4-метоксифенокси)бензола C-5 (2,8 г, 8,05 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (801,08 мг, 5,63 ммоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения B (пример 2) (2,62 г, 16,09 ммоль), фосфата калия (5,12 г, 24,14 ммоль) и CuI (3,83 г, 20,11 ммоль) в NMP (1,5 мл) перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 . Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH}=20:1$) с получением 2-(3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона F-1 (1,7 г, 47% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=430,0$.

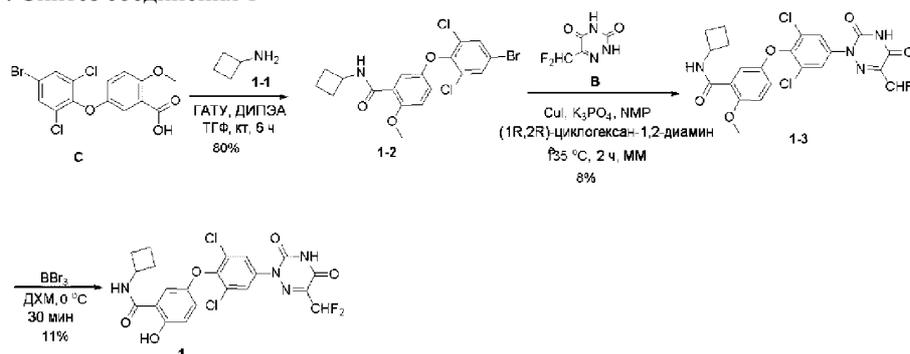
Стадия 2. Промежуточное соединение F



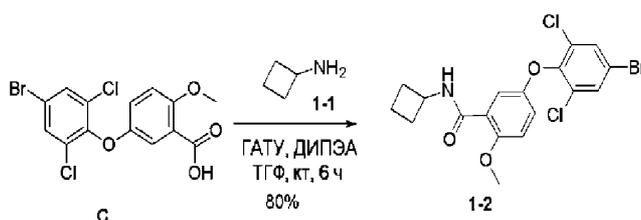
К раствору 2-(3,5-дихлор-4-(4-метоксифенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона F-1 (1,0 г, 2,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют ClSO_3H (2 мл) при 0°C . Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 . Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт, хлорид 5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорида,

промежуточное соединение F (1,0 г, неочищенный) применяют на следующей стадии без очистки. ЖХМС: $[M+Na]^+=550,0$.

Пример 7. Синтез соединения 1

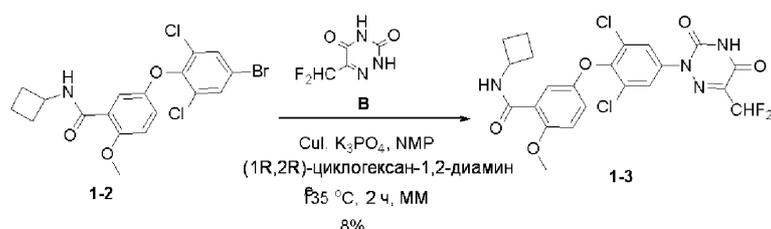


Стадия 1. 1-2



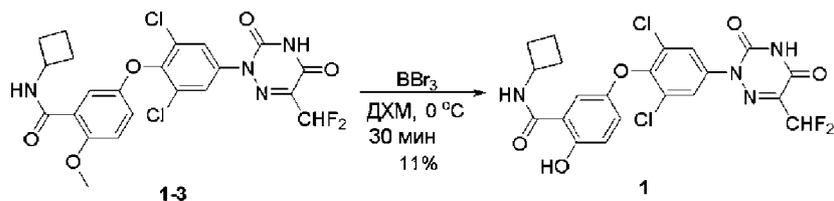
К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метокси-бензойной кислоты, промежуточного соединения С (пример 3) (200 мг, 510,17 мкмоль) в ТГФ (50 мл) добавляют ГАТУ (290,97 мг, 765,25 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 5 мин и затем добавляют циклобутанамин 1-1 (72,57 мг, 1,02 ммоль, 87,12 мкл). Затем реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин, добавляют N,N-диизопропилэтиламин (197,80 мг, 1,53 ммоль, 266,58 мкл). Реакционную смесь перемешивают в течение еще 6 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток растворяют в ЕЮАс (20 мл), промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:2) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-2-метокси-бензамида 1-2 (203 мг, 80% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=443,9$.

Стадия 2. 1-3



Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-2-метоксибензамида 1-2 (100 мг, 224,65 мкмоль), 6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (73,27 мг, 449,30 мкмоль), йодида меди(I) (85,57 мг, 449,30 мкмоль), фосфата калия (143,06 мг, 673,95 мкмоль) и (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина (25,65 мг, 224,65 мкмоль) в NMP (4 мл) перемешивают при 135 °C под микроволнами в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:MeOH=1:50) с получением N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксибензамида 1-3 (11 мг, 8% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=527,0$.

Стадия 3. Соединение 1



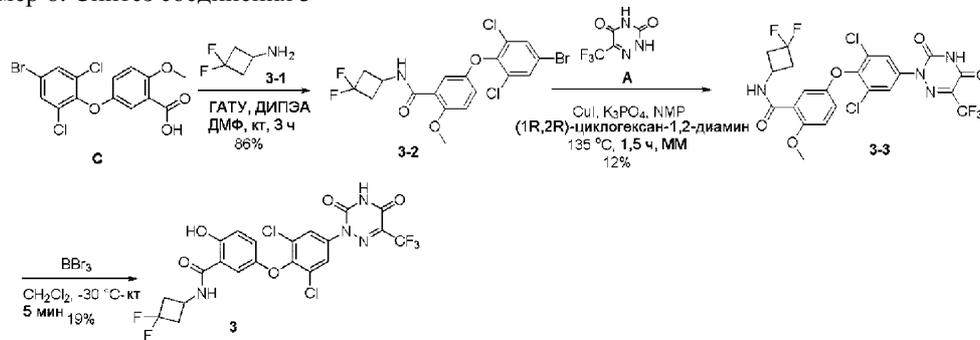
К раствору N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]феноксид]-2-метоксибензамида 1-3 (11 мг, 20,86 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют трибромид бора, CH_2Cl_2 раствор (1 М, 104,3 мкл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NaHCO_3 (50 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, АЦН- H_2O (0,05% NH_3); градиент: 20-30.) с получением N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]феноксид]-2-гидроксибензамида, соединения 1 (1,2 мг, 11% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=513,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 2H), 7,37 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=8,0, 4,0$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,52-4,41 (м, 1H), 2,39-2,30 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 2H), 1,81-1,72 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 2 ниже получают согласно примеру 7 для соединения 1.

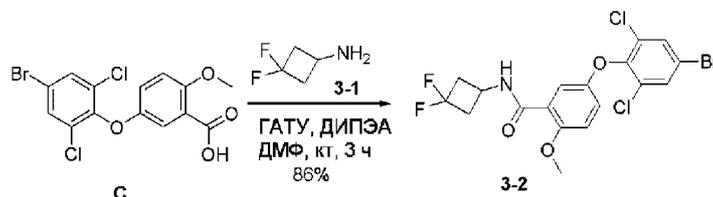
Таблица 2

Соед. №	ЖХ-МС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
2	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=529,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (с, 2H), 7,39 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,57-4,49 (м, 1H), 4,54-4,40 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,3 (с, 2F).

Пример 8. Синтез соединения 3

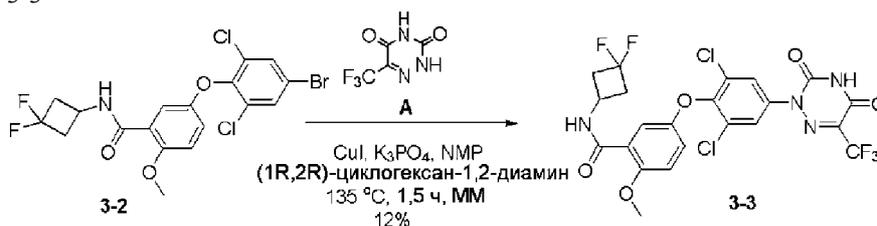


Стадия 1. 3-2



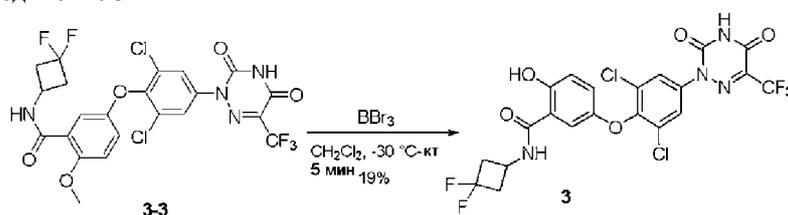
К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфеноксид)-2-метоксибензойной кислоты, промежуточного соединения С (пример 3) (225 мг, 573,94 мкмоль) в ДМФ (3 мл) добавляют 3,3-дифторциклобутанамин 3-1 (61,47 мг, 573,94 мкмоль), ГАТУ (436,46 мг, 1,15 ммоль) и ДИПЭА (222,53 мг, 1,72 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ: EtOAc =3:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфеноксид)-N-(3,3-дифторциклобутил)-2-метоксибензамида 3-2 (240 мг, 86% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=479,9/482,0$.

Стадия 2. 3-3



Раствор 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-2-метоксибензамида 3-2 (240 мг, 498,84 мкмоль), 6-(трифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения А (пример 1) (180,65 мг, 997,68 мкмоль), (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина (56,96 мг, 498,84 мкмоль), CuI (190,01 мг, 997,68 мкмоль) K₃PO₄ (317,26 мг, 1,50 ммоль) в NMP (2 мл) под защитой N₂ (g) обрабатывают микроволнами при 135 °C в течение 1,5 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=20:1) с получением 5-[2,6-дихлор-4-[3,5-диоксо-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(3,3-дифторциклобутил)-2-метоксибензамида 3-3 (35 мг, 12% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: [M+H]⁺=581,0/583,0.

Стадия 3. Соединение 3



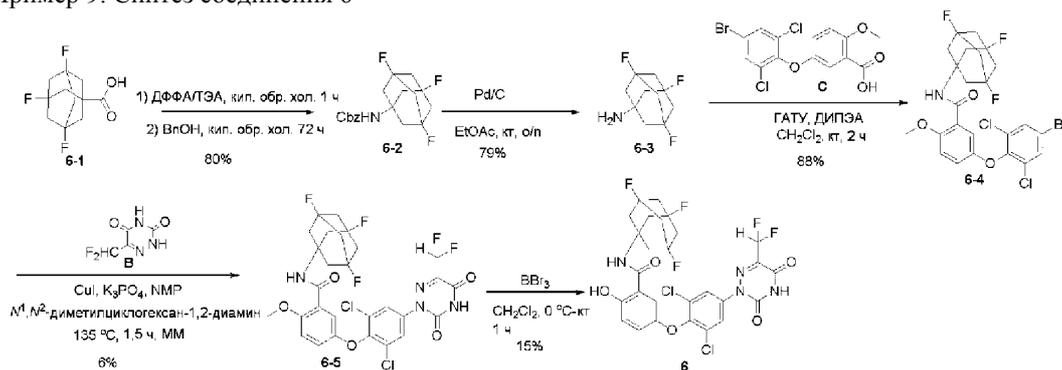
К раствору 5-[2,6-дихлор-4-[3,5-диоксо-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(3,3-дифторциклобутил)-2-метоксибензамида 3-3 (35 мг, 60,21 мкмоль) при -30 °C добавляют BBr₃ (75,40 мг, 300,63 мкмоль). Смесь перемешивают при -30 °C в течение 5 мин. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150×19 мм, подвижная фаза: АЦН-Н₂O (0,05% NH₃), градиент: 15-25) с получением 5-[2,6-дихлор-4-[3,5-диоксо-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(3,3-дифторциклобутил)-2-гидроксибензамида, соединения 3 (6,8 мг, 19% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=567,0 /569,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,77 (с, 2H), 7,34 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,34-4,30 (м, 1H), 3,03-2,90 (м, 2H), 2,76-2,61 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -69,3 (с, 3F), δ -85,4 (д, J=198,8 Гц, 1F), -100,4 (д, J=199,2 Гц, 1F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 3 ниже получают согласно примеру 8 для соединения 3.

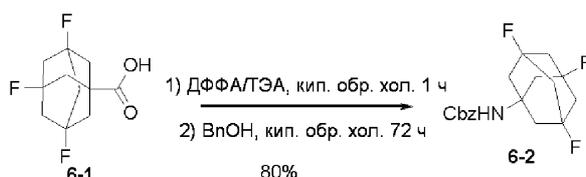
Таблица 3

Соед. №	ЖХ-МС, ¹ H и ¹⁹ F-ЯМР данные
4	ЖХМС: [M+H] ⁺ =533,1/534,9. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,77-7,77 (м, 2H), 7,39-7,38 (м, 1H), 6,93-6,86 (м, 2H), 1,44 -1,43 (м, 9H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -69,3 (с).
5	ЖХМС: [M+H] ⁺ = 531,0/533,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,79 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,51-4,42 (м, 1H), 2,37-2,29 (м, 2H), 2,10-2,03 (м, 2H), 1,81-1,72 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, MeOD) δ -69,28 (с).

Пример 9. Синтез соединения 6

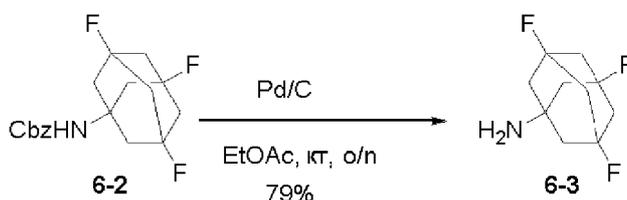


Стадия 1. 6-2



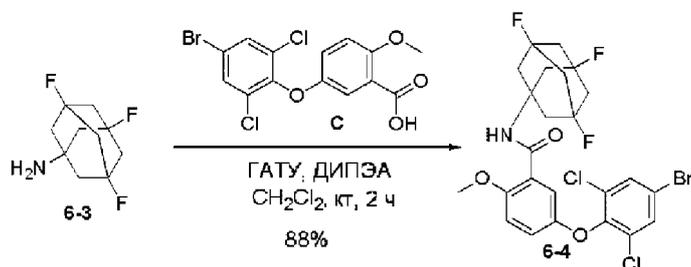
Смесь 3,5-дифторадамантан-1-карбоновой кислоты 6-1 (2,0 г, 9,25 ммоль), триэтиламина (940,65 мг, 9,30 ммоль, 1,30 мл) и дифенилфосфорилазида (2,56 г, 9,30 ммоль, 2,01 мл) в толуоле (50 мл) перемешивают при 85°C в течение 1,0 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до кт, и бензиловый спирт (1,01 г, 9,30 ммоль, 957,37 мкл) добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 72 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=4:1) с получением бензил N-(3,5,7-трифтор-1-адамантил)карбамата 6-2 (2,5 г, 80% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2. 6-3



К раствору бензил N-(3,5,7-трифтор-1-адамантил)карбамата 6-2 (2,5 г, 7,37 ммоль) в EtOAc (50 мл) при кт добавляют 10% палладий на угле, влажный (500 мг). Реакционную смесь перемешивают при кт под защитой H₂ (г) в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением 3,5,7-трифторадамантан-1-амина 6-3 (1,2 г, 79% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=206,2.

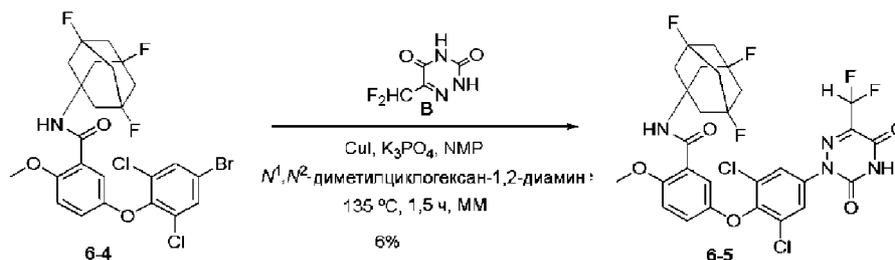
Стадия 3. 6-4



К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензойной кислоты, промежуточного соединения С (пример 3) (199,94 мг, 510,02 мкмоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляют ГАТУ (290,89 мг, 765,03 мкмоль) и 3,5,7-трифторадамантан-1-амин 6-3 (157 мг, 765,03 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 10 мин. Затем N,N-диизопропилэтиламин (131,83 мг, 1,02 ммоль, 177,67 мкл) добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2,0 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют CH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-

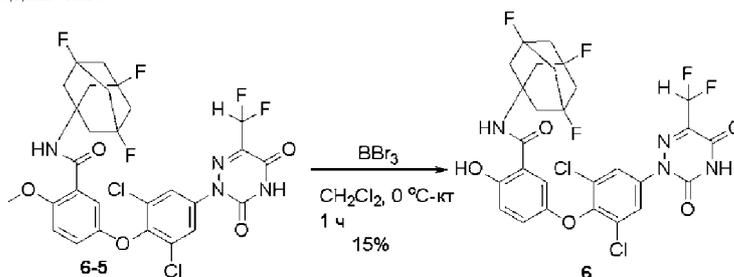
2-метокси-N-(3,5,7-трифтор-1-адамантил)бензамида 6-4 (260 мг, 88% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=578,0/580,0$.

Стадия 4. 6-5



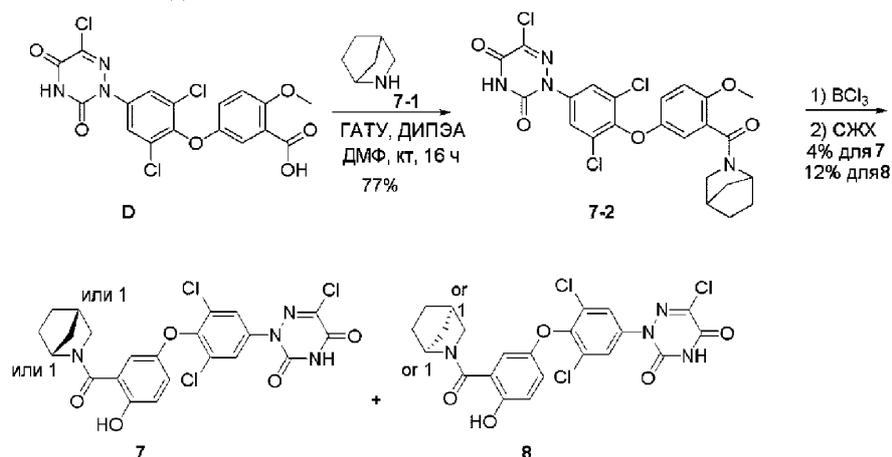
Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метокси-N-(3,5,7-трифтор-1-адамантил)бензамида 6-4 (200 мг, 345,28 мкмоль), 6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (84,46 мг, 517,93 мкмоль), CuI (65,76 мг, 345,28 мкмоль), N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (39,29 мг, 276,23 мкмоль) и фосфата калия (219,88 мг, 1,04 ммоль) в NMP (4 мл) перемешивают при 135°C под микроволнами в течение 1,5 ч. ЖХ-МС показала, что реакция сработала. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:MeOH=50:1) с получением 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метокси-N-(3,5,7-трифтор-1-адамантил)бензамида 6-5 (15 мг, 6% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=661,1/663,1$.

Стадия 5. Соединение 6

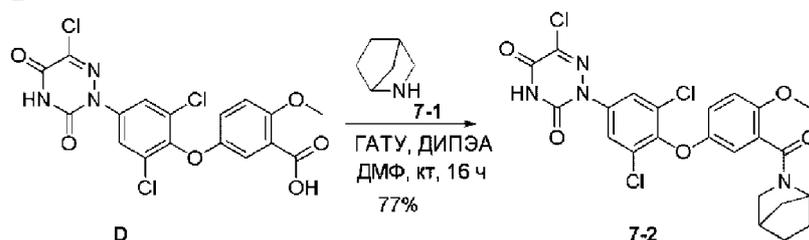


К раствору 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метокси-N-(3,5,7-трифтор-1-адамантил)бензамида 6-5 (13 мг, 19,66 мкмоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) при 0°C добавляют трибромид бора, CH₂Cl₂ раствор (1 М, 98,28 мкл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагируют CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,05% NH₃), градиент: 20-30) с получением 5-(2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил]фенокси)-2-гидрокси-N-(3,5,7-трифторадамантан-1-ил)бензамида 6 (2 мг, 15% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=647,0/649,1$. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,78 (с, 2H), 7,39 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,93-6,84 (м, 2H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,12 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,2 (с), δ -146,8 (с).

Пример 10. Синтез соединений 7 и 8

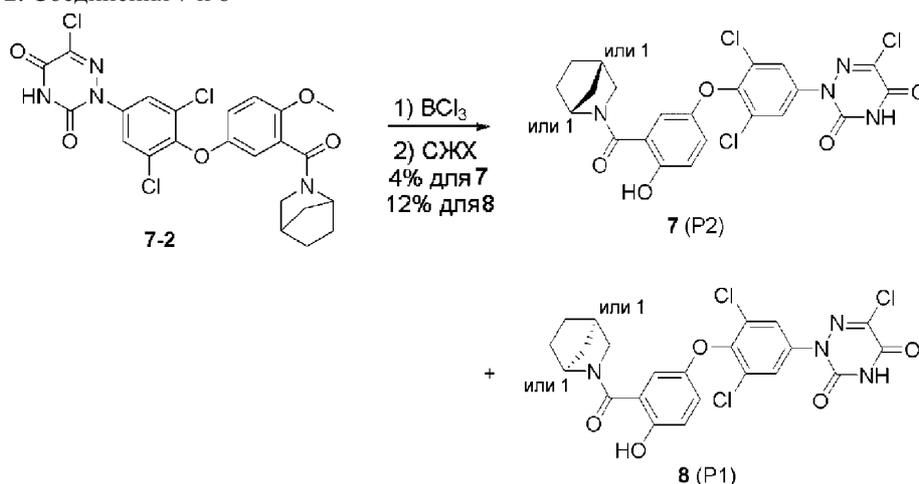


Стадия 1. 7-2



К раствору 5-[2,6-дихлор-4-(6-хлор-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-2-метоксибензойной кислоты, промежуточного соединения D (пример 4) (51 мг, 111,20 мкмоль), 2-азабицикло[2,2,1]гептана 7-1 (11,88 мг, 122,32 мкмоль) и ГАТУ (63,76 мг, 166,80 мкмоль) в ДМФ (2,6 мл) добавляют ДИПЭА (43,12 мг, 333,60 мкмоль, 58,11 мкл) и смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. Смесь разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (0-10% MeOH в ДХМ) с получением 2-[4-[3-(2-азабицикло[2,2,1]гептан-2-карбонил)-4-метоксифенокси]-3,5-дихлорфенил]-6-хлор-1,2,4-триазин-3,5-диона 7-2 (47 мг, 77% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: [M+H]⁺=537,1.

Стадия 2. Соединения 7 и 8



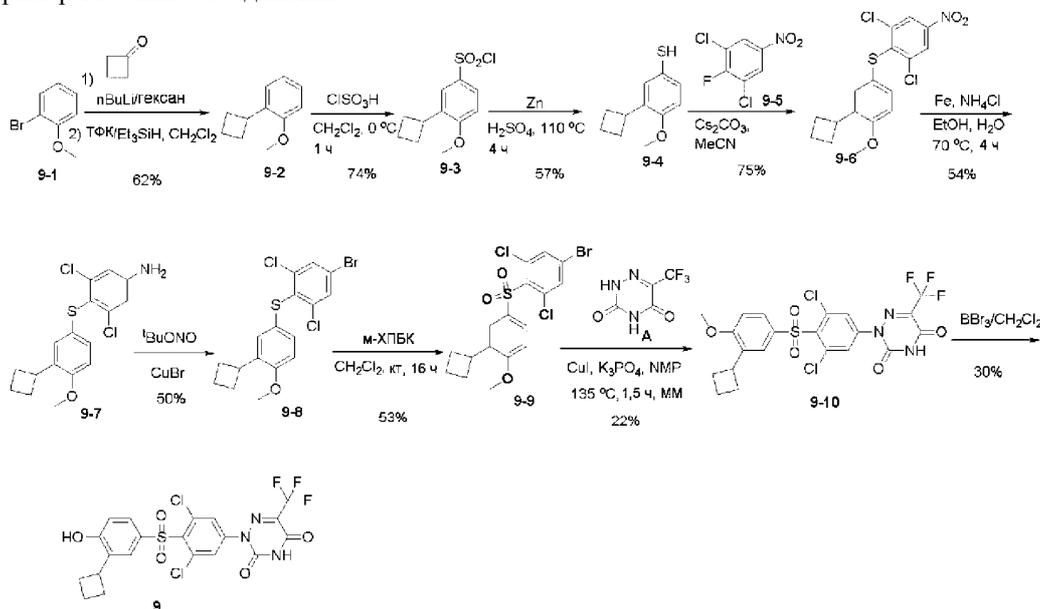
К раствору 2-[4-[3-(2-азабицикло[2,2,1]гептан-2-карбонил)-4-метоксифенокси]-3,5-дихлорфенил]-6-хлор-1,2,4-триазин-3,5-диона 7-2 (47 мг, 87,40 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляют по каплям трихлорид бора, CH₂Cl₂ раствор (1 М, 873,96 мкл) при 0°C, и смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь гасят насыщ. NaHCO₃ (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток разделяют СЖХ (хроматографические колонки: chiralpak-OZ, подвижная фаза: CO₂-MeOH (0,1% DEA)). Разделенный хиральный продукт (P1 4,697 мин и P2 5,320 мин) затем очищают, соответственно, преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil-C18 100x21,2 мм 5 мкм, подвижная фаза: АЦН-Н₂O (0,05% NH₃); градиент: 25-35) с получением 2-[4-[3-[(1R,4S)-2-азабицикло[2,2,1]гептан-2-карбонил]-4-гидроксифенокси]-3,5-дихлорфенил]-6-хлор-1,2,4-триазин-3,5-диона, соединения 7 (5,6 мг, 12% выход) в

виде белого твердого вещества, и 2-[4-[3-[(1S,4R)-2-азабицикло[2,2,1]гептан-2-карбонил]-4-гидроксифенокси]-3,5-дихлорфенил]-6-хлор-1,2,4-триазин-3,5-диона, соединения 8 (1,6 мг, 4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 523,1$.

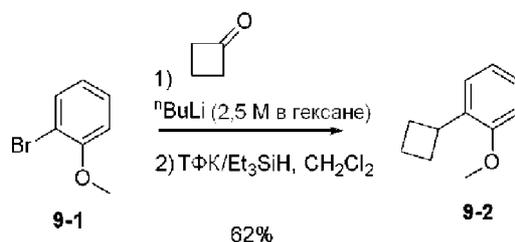
^1H ЯМР для соединения 7: (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 2H), 6,96-6,77 (м, 2H), 6,70-6,62 (м, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,49-3,46 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,60-2,57 (м, 1H), 1,78-1,58 (м, 4H), 1,54-1,45 (м, 2H).

^1H ЯМР для соединения 8 (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 2H), 6,95-6,77 (м, 2H), 6,70-6,62 (м, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,50-3,47 (м, 1H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,61-2,57 (м, 1H), 1,86-1,57 (м, 4H), 1,55-1,46 (м, 2H).

Пример 11. Синтез соединения 9



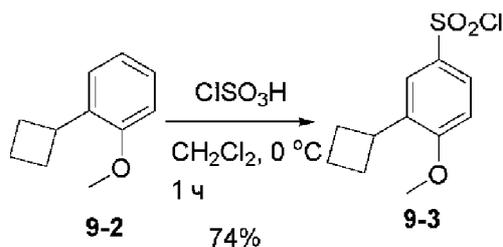
Стадия 1. 9-2



Раствор 1-бром-2-метоксибензол 9-1 (3,0 г, 16,04 ммоль, 2,00 мл) в ТГФ (20 мл) охлаждают на холодной бане сухой лед-ацетон. После перемешивания смеси в течение 10 мин, $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане) (12 мл) добавляют по каплям шприцем. Холодную баню удаляют, и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. ЖХМС показала отсутствие исходного материала. Затем циклобутанон (1,24 г, 17,64 ммоль, 1,32 мл) добавляют шприцем к смеси на холодной бане сухой лед-ацетон. Затем реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 14 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=20:1) показала завершение реакции. Реакцию гасят добавлением 100 мл насыщенного хлорида аммония. Водный слой экстрагируют 50 мл EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением 1-(2-метоксифенил)циклобутанол (2,8 г, неочищенный). Неочищенный продукт растворяют в CH_2Cl_2 (20 мл) и к смеси добавляют ТФК (1,79 г, 15,71 ммоль, 1,21 мл) и триэтилсилан (5,48 г, 47,13 ммоль, 7,53 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч.

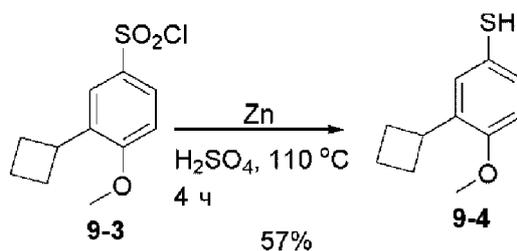
ТСХ (ПЭ=100%) показала завершение реакции. Летучий продукт удаляют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ=100%) с получением 1-циклобутил-2-метоксибензола 9-2 (1,6 г, 62% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2. 9-3



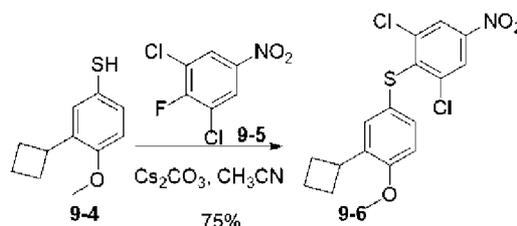
К раствору 1-циклобутил-2-метоксибензола 9-2 (1 г, 6,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют ClSO_3H (1,44 г, 12,33 ммоль) медленно при 0°C . Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=10:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в лед и экстрагируют EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 3-циклобутил-4-метоксибензол сульфонилхлорида 9-3 (1,2 г, 74% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. 9-4



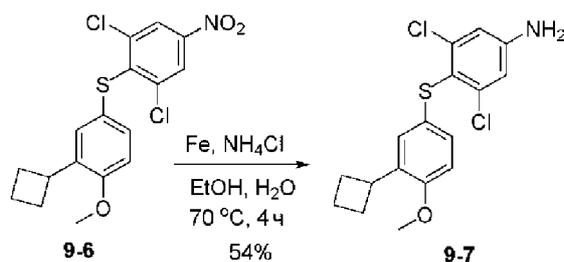
Раствор 3-циклобутил-4-метоксибензол сульфонилхлорида 9-3 (700 мг, 2,68 ммоль) и Zn (175,55 мг, 2,68 ммоль) в H_2SO_4 (25%) (5 мл) перемешивают при 110°C в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ=100%) показала завершение реакции. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc (3×200 мл) и промывают насыщенным раствором соли (3×100 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 . Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ=100%) с получением 3-циклобутил-4-метоксибензолтиола 9-4 (300 мг, 57% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. 9-6



К раствору 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензола 9-5 (324,24 мг, 1,54 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,00 г, 3,09 ммоль) в CH_3CN (5 мл) добавляют 3-циклобутил-4-метоксибензол тиол 9-4 (300 мг, 1,54 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ=100%) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ=100%) с получением 1,3-дихлор-2-(3-циклобутил-4-метокси-фенил)сульфанил-5-нитробензола 9-6 (450 мг, 75% выход) в виде желтого масла.

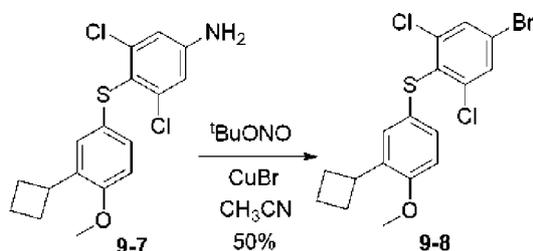
Стадия 5. 9-7



К раствору 1,3-дихлор-2-(3-циклобутил-4-метокси-фенил)сульфанил-5-нитробензола 9-6 (500 мг, 1,30 ммоль), Fe (726,63 мг, 13,01 ммоль), NH_4Cl (351,31 мг, 6,51 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (3 мл) пере-

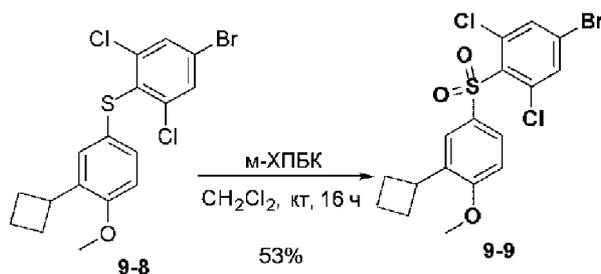
мешивают при 70°C в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1) с получением 3,5-дихлор-4-(3-циклобутил-4-метоксифенил)сульфаниланилин 9-7 (250 мг, 54% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=354,1/356,0.

Стадия 6. 9-8



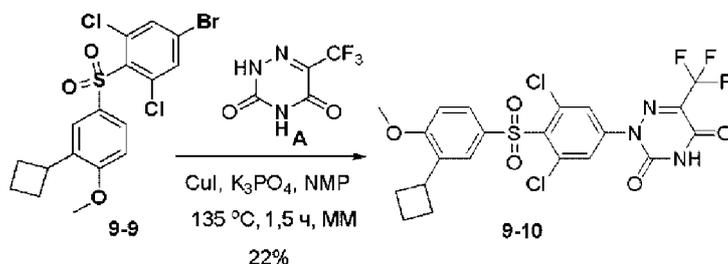
Смесь ^tBuONO (145,50 мг, 1,41 ммоль) и CuBr (151,83 мг, 1,06 ммоль) в CH₃CN (5 мл) перемешивают в течение 15 мин при 25°C. Затем 3,5-дихлор-4-(3-циклобутил-4-метоксифенил)сульфаниланилин 9-7 (250 мг, 705,63 мкмоль) в CH₃CN (1 мл) добавляют к смеси. Смесь перемешивают при 25°C в течение 20 ч. ЖХМС показывает завершение реакции и ТСХ (ПЭ:EtOAc=20:1) показала новое пятно. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=20:1) с получением 5-бром-1,3-дихлор-2-(3-циклобутил-4-метоксифенил)сульфанилбензола 9-8 (150 мг, 50% выход) в виде желтого масла.

Стадия 7. 9-9



К раствору 5-бром-1,3-дихлор-2-(3-циклобутил-4-метоксифенил)сульфанилбензола 9-8 (150 мг, 370,66 мкмоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляют м-ХПБК (159,38 мг, 926,65 мкмоль) медленно при 25°C. Затем смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=8:1) показала потребление исходного материала и определено одно новое пятно. Смесь гасят NaHSO₃ (20 мл насыщенный раствор) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=8:1) с получением 5-бром-1,3-дихлор-2-(3-циклобутил-4-метоксифенил)сульфонилбензол 9-9 (90 мг, 53% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=448,9/450,9.

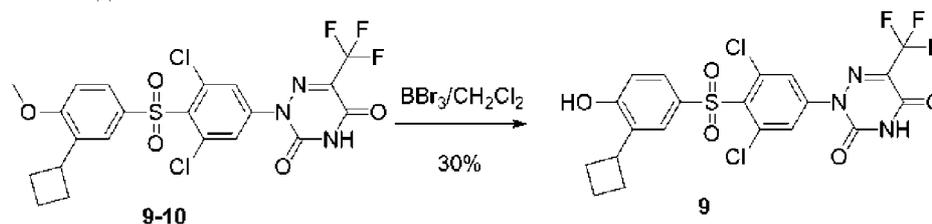
Стадия 8. 9-10



Раствор 5-бром-1,3-дихлор-2-(3-циклобутил-4-метоксифенил)сульфонилбензола 9-9 (55 мг, 122,18 мкмоль), 6-(трифторметил)-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения А (пример 1) (44,25 мг, 244,35 мкмоль), (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин (13,95 мг, 122,18 мкмоль), CuI (46,54 мг, 244,35 мкмоль) и K₃PO₄ (77,70 мг, 366,53 мкмоль) в NMP (1,5 мл) под защитой N₂ (g) обрабатывают микроволнами при 135°C в течение 1,5 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка.

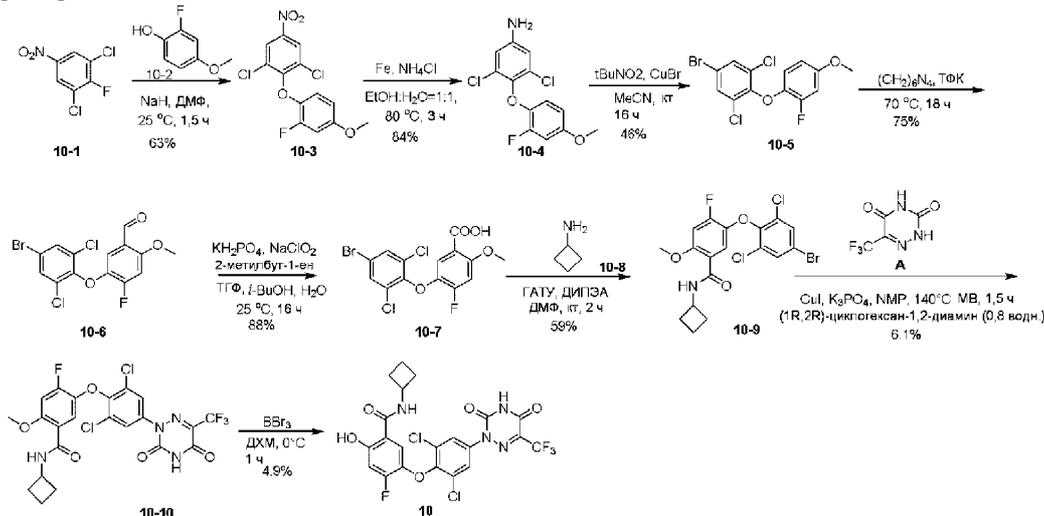
Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=20:1$) с получением 2-[3,5-дихлор-4-(3-циклобутил-4-метоксифенил)сульфонилфенил]-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-дион 9-10 (15 мг, 22% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=550,0/551,9$.

Стадия 9. Соединение 9

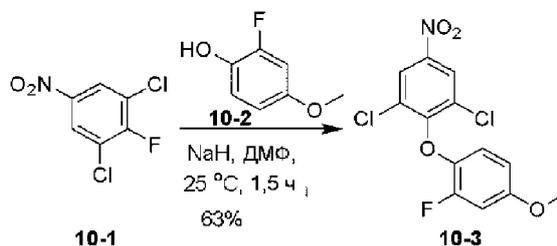


К раствору 2-[3,5-дихлор-4-(3-циклобутил-4-метоксифенил)сульфонилфенил]-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 9-10 (15 мг, 27,26 мкмоль) при 0°C в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляют BBr_3 (0,5 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×150 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 . Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Xbridge 5u C18 150×19 мм, подвижная фаза: АЦН- H_2O (0,05% NH_3), градиент: 20-30) с получением 2-[3,5-дихлор-4-(3-циклобутил-4-гидроксифенил)сульфонилфенил]-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона, соединения 9 (4,5 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=536,0/538,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,89 (с, 2H), 7,86 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,79-3,69 (м, 1H), 2,39-2,32 (м, 2H), 2,14-2,01 (м, 3H), 1,88-1,84 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -69,46 (с).

Пример 12. Синтез соединения 10

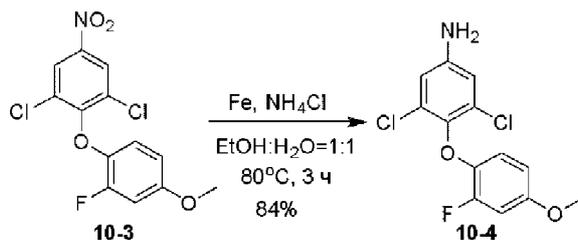


Стадия 1. 10-3



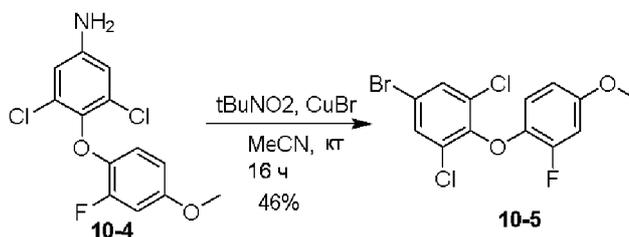
К раствору 2-фтор-4-метоксифенола 10-1 (2,0 г, 14,07 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют NaH (539,19 мг, 14,07 ммоль, 60%) при 0°C . Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч и затем 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензол 10-2 (2,95 г, 14,07 ммоль) добавляют при 0°C . Смесь перемешивают при 25°C в течение 1,5 ч. ТСХ показала потребление исходного материала и определено новое пятно. Смесь охлаждают до 0°C , гасят H_2O (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ: $\text{EtOAc}=10:1$) с получением 1,3-дихлор-2-(2-фтор-4-метоксифенокси)-5-нитробензола 10-3 (3,1 г, 63% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. 10-4



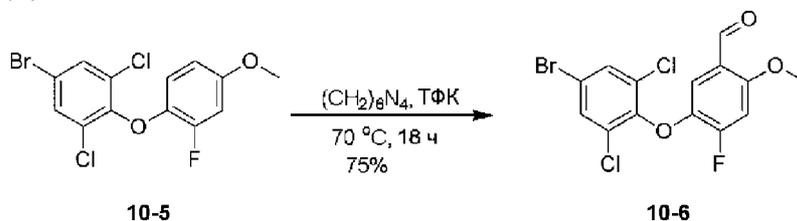
Смесь 1,3-дихлор-2-(2-фтор-4-метоксифенокси)-5-нитробензола **10-3** (2,0 г, 6,02 ммоль), хлорида аммония (1,61 г, 30,11 ммоль, 1,05 мл) и Fe (3,36 г, 60,22 ммоль, 427,87 мкл) в EtOH (15 мл) и воде (15 мл) перемешивают при 80°C в течение 3 ч. ТСХ показала завершение реакции. Смесь фильтруют, и фильтрат экстрагируют EtOAc (3×13 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-метоксифенокси)анилина **10-4** (1,7 г, 84% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]⁺=302,0.

Стадия 3. 10-5



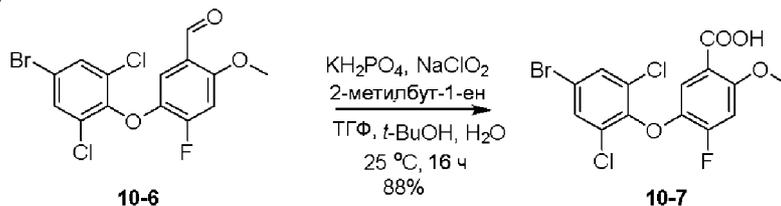
К смеси трет-бутилнитрита (1,16 г, 11,25 ммоль, 1,34 мл) и бромида меди (1,21 г, 8,44 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляют 3,5-дихлор-4-(2-фтор-4-метоксифенокси)анилин **10-4** (1,70 г, 5,62 ммоль). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Воду (13 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×13 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=3:1) с получением 5-бром-1,3-дихлор-2-(2-фтор-4-метоксифенокси)бензола **10-5** (1 г, 46% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]⁺=365,0.

Стадия 4. 10-6



К раствору 5-бром-1,3-дихлор-2-(2-фтор-4-метоксифенокси)бензола **10-5** (1,0 г, 2,73 ммоль) в ТФК (10 мл) добавляют (CH₂)₆N₄ (574,52 мг, 4,10 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 70°C в течение 18 ч. ТСХ показала потребление исходного материала и определено новое пятно. Смесь охлаждают до 0°C и гасят H₂O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Органический раствор объединяют, сушат с Na₂SO₄, фильтруют и растворитель удаляют вакуумом с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-фтор-2-метоксibenзальдегида **10-6** (900 мг, 75% выход) в виде желтого твердого вещества.

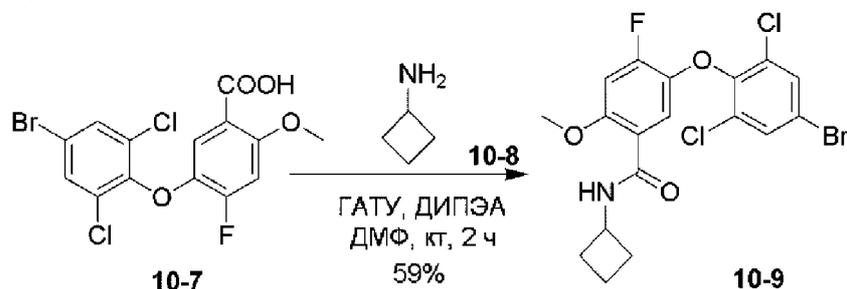
Стадия 5. 10-7



К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-фтор-2-метоксibenзальдегида **10-6** (900 мг, 2,28 ммоль) в 2-метилбут-1-ене (6 мл), т-ВиОН (36 мл) и ТГФ (12 мл) добавляют хлорит натрия (2,07 г, 22,84 ммоль) в монофосфате калия (0,6 М, 30,46 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ТСХ показала потребление исходного материала и определены новые пятна. Смесь охлаждают до 0°C и гасят

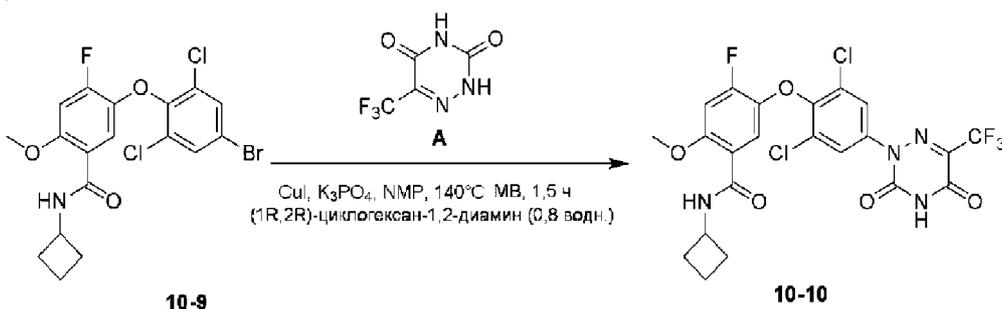
H₂O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-фтор-2-метоксибензойной кислоты 10-7 (920 мг, 88% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. 10-9



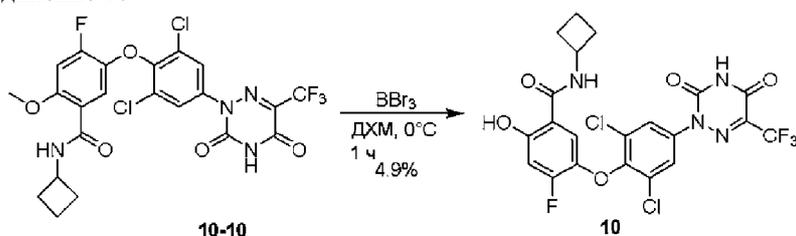
К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-фтор-2-метоксибензойной кислоты 10-7 (480 мг, 1,17 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют ДИПЭА (302,60 мг, 2,34 ммоль, 407,81 мкл) и ГАТУ (667,69 мг, 1,76 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин, и затем циклобутанамин 10-8 (124,89 мг, 1,76 ммоль, 149,93 мкл) добавляют по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и определен целевой продукт. Смесь охлаждают до 0°C и гасят H₂O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Органический раствор объединяют, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=1:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-4-фтор-2-метоксибензамида 10-9 (400 мг, 59% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H]⁺=462,0.

Стадия 7. 10-10



Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-4-фтор-2-метоксибензамида 10-9 (27 мг, 58,30 мкмоль), 6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона А (31,67 мг, 174,90 мкмоль), йодида меди (22,21 мг, 116,60 мкмоль), фосфата калия (37,13 мг, 174,90 мкмоль) и (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина (5,33 мг, 46,64 мкмоль) в NMP (2 мл) перемешивают при 140°C под защитой MB в течение 1,5 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и определен целевой продукт. Смесь охлаждают до 0°C и гасят H₂O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Органический раствор объединяют, сушат над Na₂SO₄ и фильтруют, и растворитель удаляют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ: MeOH=10:1) с получением N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-4-фтор-2-метоксибензамида 10-10 (2 мг, 6,1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]⁺=563,0.

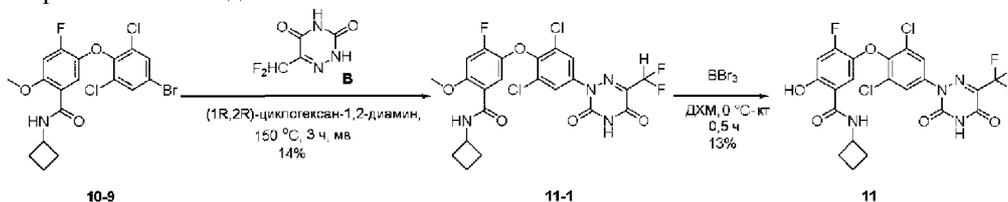
Стадия 8. Соединение 10



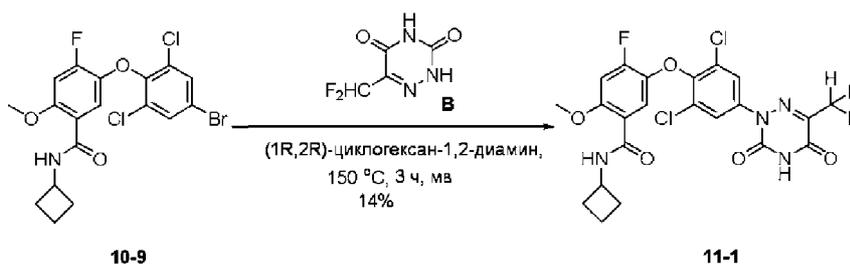
К раствору N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-4(3Н)-ил)фенокси)-4-фтор-2-метоксибензамида 10-10 (2,0 мг, 3,55 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляют трибромид бора (1 М, 7,1 мкл) при 0°C, смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и определен целевой продукт. Смесь охлаждают до 0°C и гасят H₂O (0,5 мл). Смесь фильтруют. Растворитель удаляют вакуумом с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Gemini-C18; 100×21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,05% NH₃); гради-

ент: 45-55) с получением N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[3,5-диоксо-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-4-фтор-2-гидроксибензамида соединение 10 (0,5 мг, 4,9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $[M+H]^+$ =549,0. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6) δ 12,72 (с, 1H), 8,79 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,35 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,38-4,27 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 2H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,70-1,62 (м, 2H).

Пример 13. Синтез соединения 11

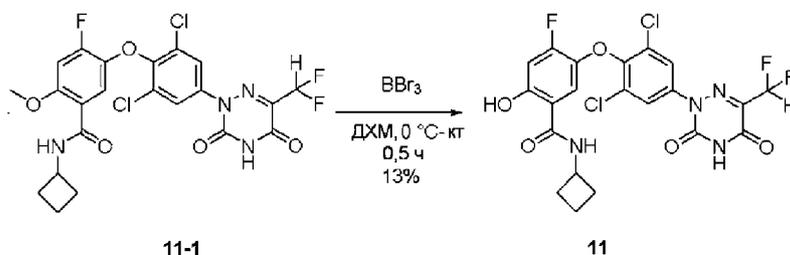


Стадия 1. 11-1



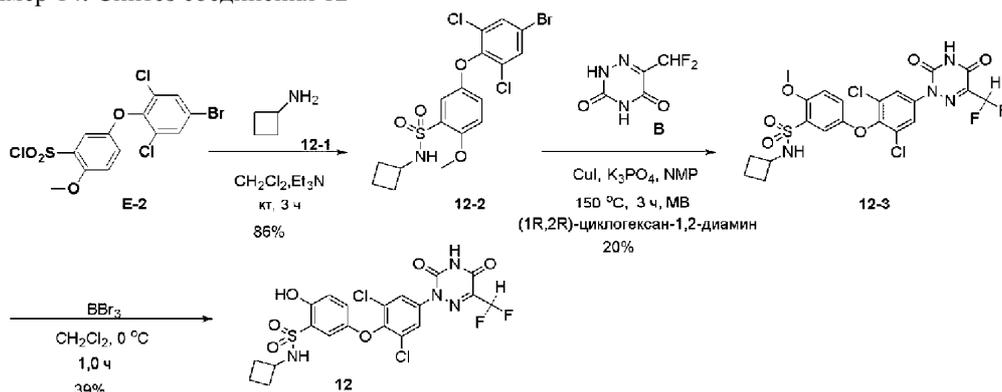
Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-4-фтор-2-метоксибензамида 10-9 (см. синтез соединения 10) (50 мг, 107,96 мкмоль), 6-(дифторметил)-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (35,21 мг, 215,92 мкмоль), (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина (7,40 мг, 64,78 мкмоль), фосфата калия (68,75 мг, 323,89 мкмоль) и CuI (41,12 мг, 215,92 мкмоль) в NMP (1,5 мл) перемешивают при 150°C в течение 3 ч под микроволнами. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют и смесь экстрагируют EtOAc (3×13 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюент: ДХМ:MeOH=10:1) с получением N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-4-фтор-2-метоксибензамида 11-1 (10 мг, 14% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ =545,0.

Стадия 2. Соединение 11

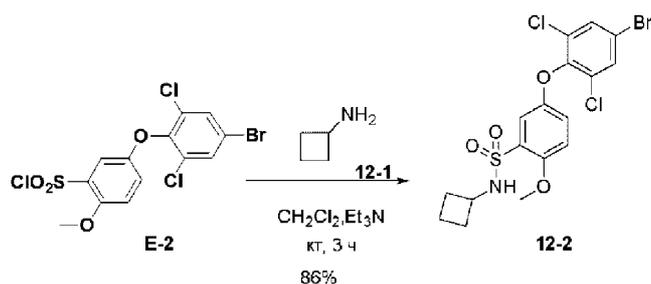


К раствору N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-4-фтор-2-метоксибензамида 11-1 (10 мг, 18,34 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляют трибромид бора, CH_2Cl_2 раствор (1 М, 183,39 мкл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и определен целевой продукт. Реакцию гасят водой и остаток помещают в ДХМ (3×5 мл). Органический слой промывают водой (3×5 мл), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, подвижная фаза: MeCN- H_2O (0,05% NH_3), градиент: 16-26) с получением N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-4-фтор-2-гидроксибензамида, соединения 11 (1,3 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $[M+H]^+$ =531,0. 1H ЯМР: (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (с, 2H), 7,24 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,84-6,57 (м, 2H), 4,45-4,37 (м, 1H), 2,35-2,23 (м, 2H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,79-1,68 (м, 2H).

Пример 14. Синтез соединения 12

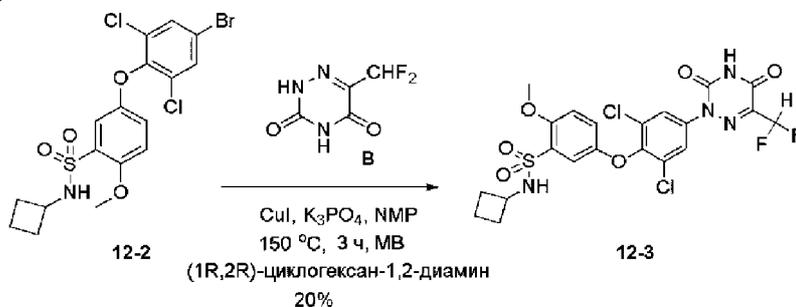


Стадия 1. 12-2



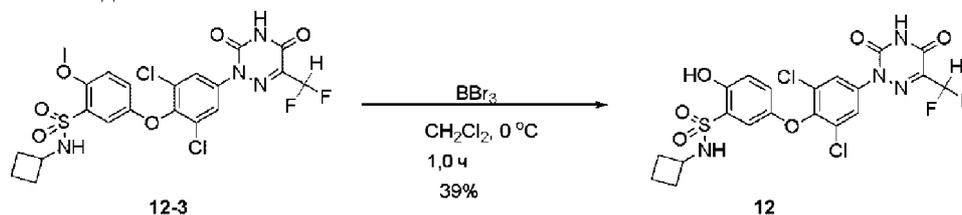
К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорида E-2 (пример 5) (100 мг, 223,95 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляют триэтиламин (45,32 мг, 447,90 мкмоль, 62,43 мкл) и циклобутанамин 12-1 (31,85 мг, 447,90 мкмоль, 38,24 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-2-метоксибензолсульфонамида 12-2 (93 мг, 86% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=482,0/483,9.

Стадия 2. 12-3



Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-2-метоксибензолсульфонамида 12-2 (30 мг, 62,35 мкмоль), 6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (20,33 мг, 124,69 мкмоль), йодида меди(I) (23,75 мг, 124,69 мкмоль), фосфата калия (39,70 мг, 187,04 мкмоль) и (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина (7,12 мг, 62,35 мкмоль) в NMP (2 мл) перемешивают при 150°C в течение 3 ч под микроволнами. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) с получением N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксибензолсульфонамида 12-3 (7 мг, 20% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=563,1.

Стадия 3. Соединение 12



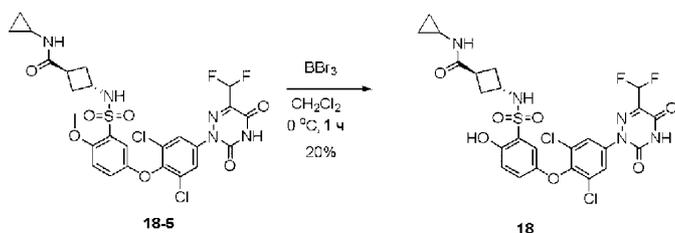
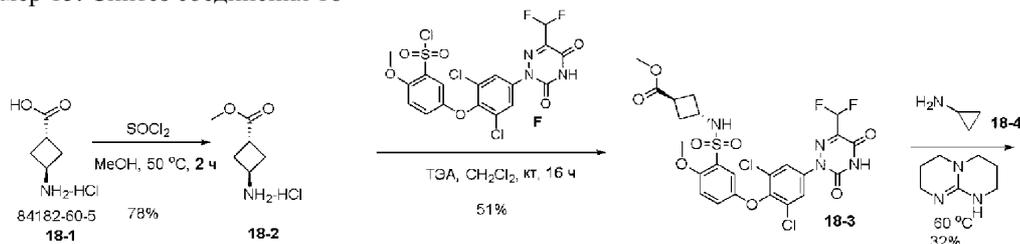
К раствору N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксибензолсульфонамида 12-3 (7 мг, 12,43 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют по каплям трибромид бора (1 М, 124,25 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1,0 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NaHCO_3 (50 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, подвижная фаза: $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (0,05% NH_3), градиент: 15-25) с получением N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксибензолсульфонамида, соединения 12 (2,7 мг, 39% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=549,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,95 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,73-3,65 (м, 1H), 2,01-1,94 (м, 2H), 1,91-1,81 (м, 2H), 1,57-1,49 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 4 ниже получают согласно примеру 14 для соединения 12.

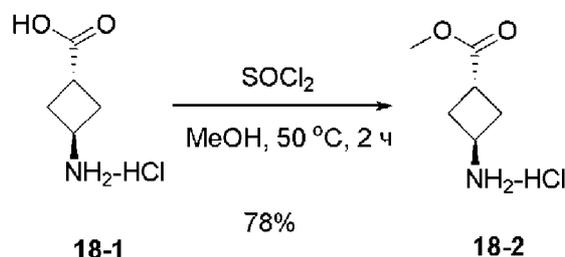
Таблица 4

Соед. №	ЖХ-МС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
13	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=508,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,15 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=8,8$, 3,2 Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 2,52 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
14	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=535,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,15 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=9,2$, 3,2 Гц, 1H), 6,98 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 2,20-2,15 (м, 1H), 0,51-0,49 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
15	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=565,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,01 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=53,1$ Гц, 1H), 3,70-3,65 (м, 4H), 3,16-3,13 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
16	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=579$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,05-7,07 (м, 2H), 6,98 (дд, $J=8$, 1,6 Гц, 1H), 6,69 (т, $J=53,3$ Гц, 1H), 3,72-3,67 (м, 1H), 3,48-3,51 (м, 2H), 2,93-2,99 (м, 2H), 1,82-1,90 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -123,9 (с, 2F).
17	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=560,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,19 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=8,8$, 2,8 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 1,40-1,31 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 15. Синтез соединения 18

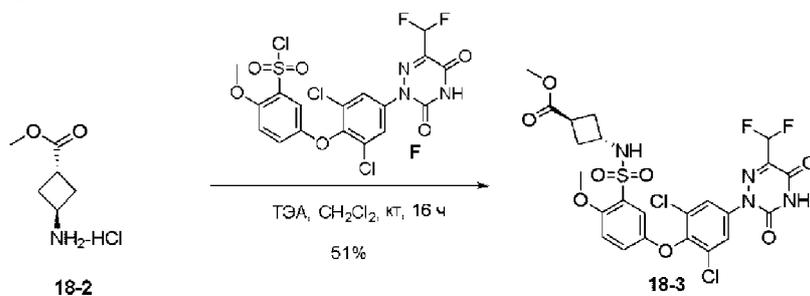


Стадия 1. 18-2



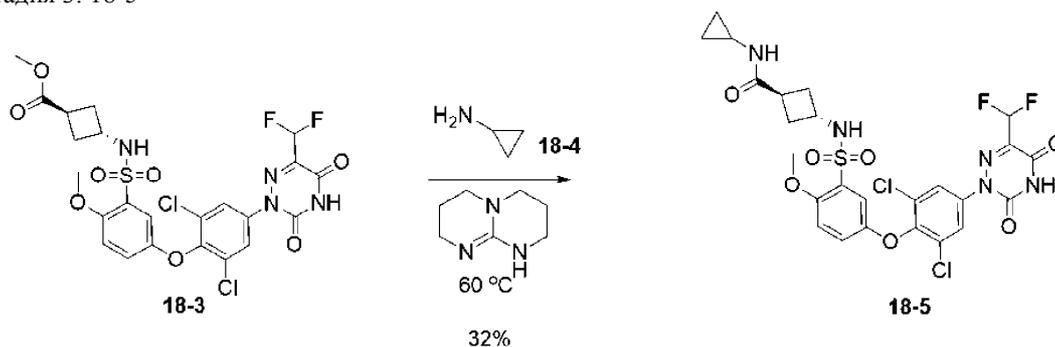
К раствору 3-аминоциклобутанкарбоновой кислоты; гидрохлорида 18-1 (0,3 г, 1,98 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют тионилхлорид (1,18 г, 9,90 ммоль) медленно при 0°C. Смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Смесь концентрируют с получением метил 3-аминоциклобутанкарбоксилата 18-2 (200 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 130,2$

Стадия 2. 18-3



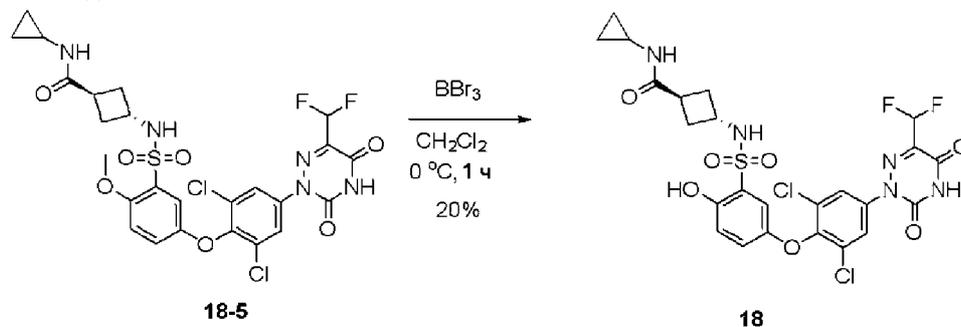
Раствор метил 3-аминоциклобутанкарбоксилата 18-2 (36,64 мг, 283,72 мкмоль), 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксибензолсульфонилхлорида F (50 мг, 94,57 мкмоль) и ТЭА (28,71 мг, 283,72 мкмоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. В смесь добавляют воду (20 мл). Водный раствор экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂: CH₃OH=15:1) с получением метил 3-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил]сульфониламино]циклобутанкарбоксилата 18-3 (30 мг, 51% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 621,1$.

Стадия 3. 18-5



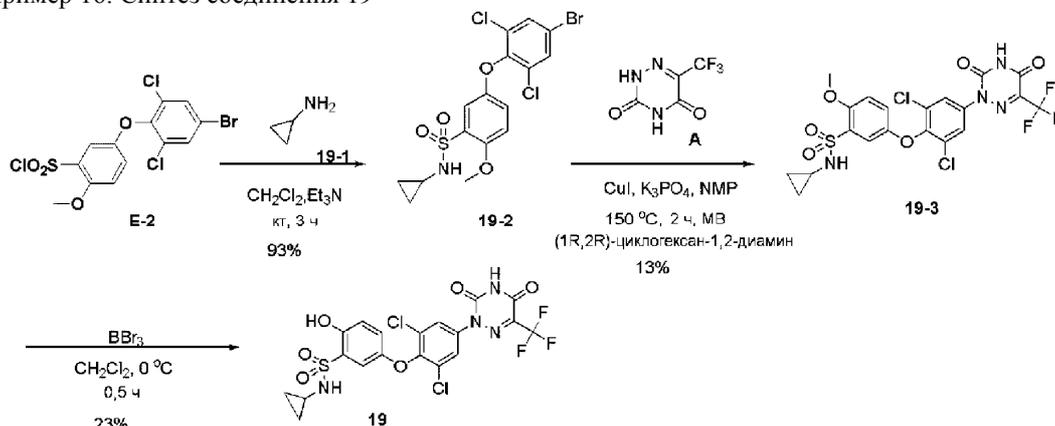
Смесь метил 3-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонамино]циклобутанкарбоксилата 18-3 (30 мг, 41,24 мкмоль), 3,4,6,7,8,9-гексагидро-2Н-пиримидо[1,2-а]пиримидина (5,74 мг, 41,24 мкмоль) и циклопропанамин 18-4 (1 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивают при 60°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Раствор концентрируют вакуумом. Остаток очищают преп-ТСХ (элюент: EtOAc:ПЭ=1:1) с получением N-циклопропил-3-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонамино]циклобутанкарбоксамида 18-5 (10 мг, 32% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[M+H]^+ = 646,1$.

Стадия 4. Соединение 18

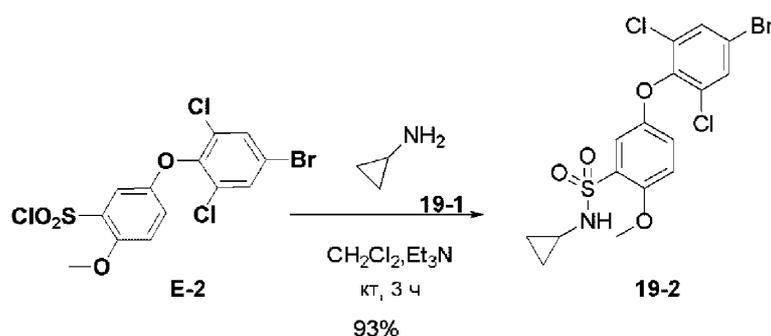


К раствору N-[3-(циклопропанкарбонил)циклобутил]-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксибензолсульфонамида 18-5 (10,29 мг, 16,30 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют BBr_3 (886,29 мг, 3,55 ммоль) медленно при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Kromasil 100-5 C18 5 мкм 100×21,5 мм, подвижная фаза: MeCN- H_2O (0,1% FA), градиент: 50-60) с получением N-[3-(циклопропанкарбонил)циклобутил]-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксибензолсульфонамида, соединения 18 (2,1 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 632,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,72 (с, 2H), 7,01 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,61 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,91-3,87 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H), 2,53-2,47 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 2H), 0,60-0,55 (м, 2H), 0,36-0,27 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 16. Синтез соединения 19

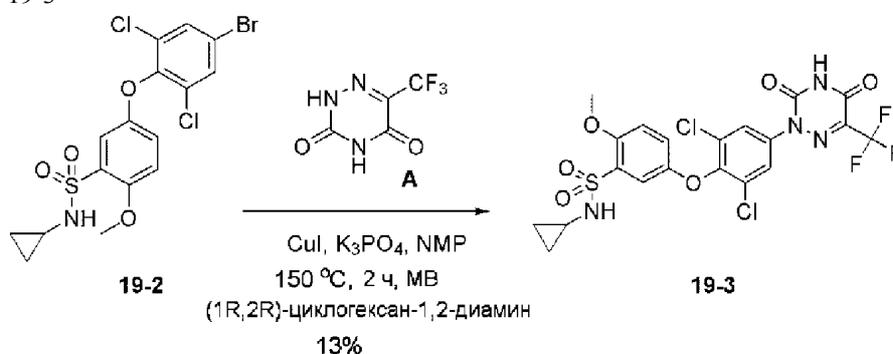


Стадия 1. 19-2



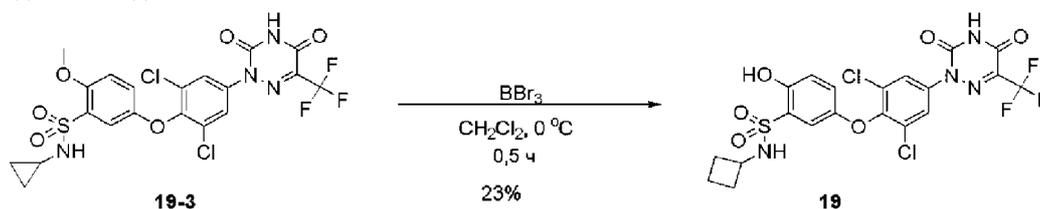
К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорида E-2 (пример 5) (250 мг, 559,88 мкмоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют триэтиламин (113,31 мг, 1,12 ммоль, 156,07 мкл) и циклопропанамин 19-1 (63,93 мг, 1,12 ммоль, 77,59 мкл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при кТ в течение 3 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклопропил-2-метоксибензолсульфонамида 19-2 (244 мг, 93% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=467,9/469,9$.

Стадия 2. 19-3



Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклопропил-2-метоксибензолсульфонамида 19-2 (50 мг, 107,03 мкмоль), 6-(трифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения А (пример 1) (38,76 мг, 214,06 мкмоль), (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина (12,22 мг, 107,03 мкмоль), трикалийфосфата (68,16 мг, 321,09 мкмоль) и йодида меди (40,77 мг, 214,06 мкмоль) в NMP (1 мл) перемешивают при 150°C в течение 2 ч под микроволнами. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$) с получением N-циклопропил-5-[2,6-дихлор-4-[3,5-диоксо-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксибензолсульфонамида 19-3 (8 мг, 13% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=567,0$.

Стадия 3. Соединение 19



К раствору N-циклопропил-5-[2,6-дихлор-4-[3,5-диоксо-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксибензолсульфонамида 19-3 (8 мг, 14,10 мкмоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляют трибромид бора (1 М, 141,01 мкл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NaHCO_3 (50 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Viridis Silica OBD, подвижная фаза: $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ (0,05% NH_3)) с получением N-циклопропил-5-[2,6-дихлор-4-[3,5-диоксо-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксibenзолсульфонамида, соединения 19 (1,8 мг, 23% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=553,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (с, 2H), 7,15 (д,

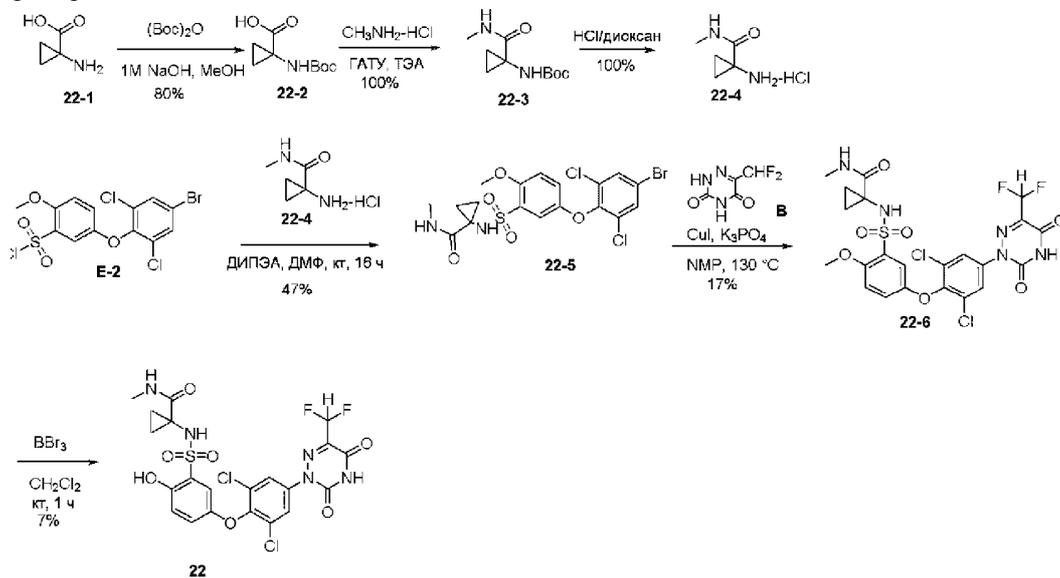
$J=3,2$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,20-2,15 (м, 1H), 0,52-0,50 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -69,3 (с, 3F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 5 ниже получают согласно примеру 16 для соединения 19.

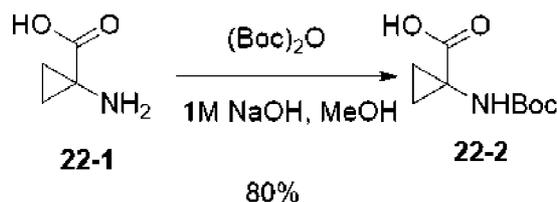
Таблица 5

Соед. №	ЖХ-МС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
20	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=526,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 2H), 7,19 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,52 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -69,4 (с, 3F).
21	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=617,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 2H), 7,21 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,40-3,29 (м, 2H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,68-2,65 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,31-1,27 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -69,3 (с, 3F), -100,3 (с, 1F), -103,4 (с, 1F).

Пример 17. Синтез соединения 22

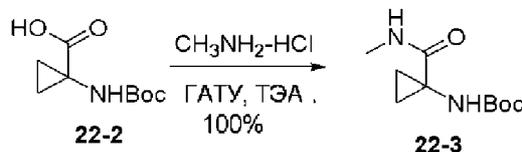


Стадия 1. 22-2



К раствору 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты 22-1 (1,0 г, 9,89 ммоль) в MeOH добавляют 1 М NaOH (9,89 ммоль, 8 мл), затем ди-трет-бутилдикарбонат (2,7 г, 12,36 ммоль). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь подкисляют разбавленным водным гидрохлоридом и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропан-1-карбоновой кислоты 22-2 (1,6 г, 80%) в виде остатка. Остаток применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=224,0$.

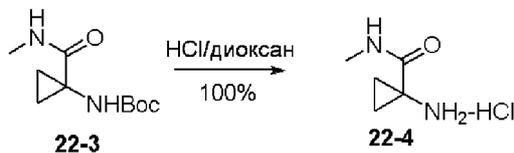
Стадия 2. 22-3



К раствору 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропанкарбоновой кислоты 22-2 (1,1 г, 5,47 ммоль), гидрохлорида метиламина (1,85 г, 27,33 ммоль) и ТЭА (4,43 г, 43,73 ммоль, 6,10 мл) в ДМФ

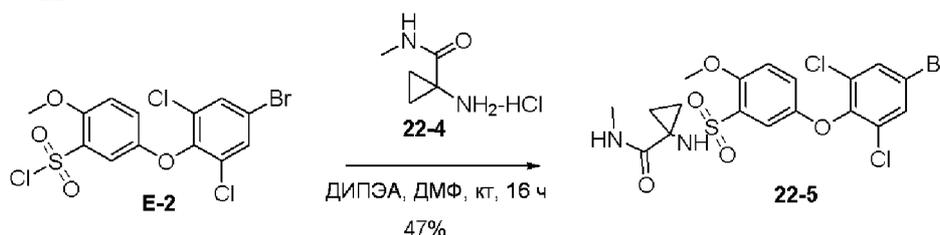
(5 мл) добавляют ГАТУ (3,12 г, 8,20 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивают при 25°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (20 мл), промывают насыщ. NaHCO₃ (10 мл), 5% водным раствором хлорида лития (10 мл) и водой (10 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением трет-бутил (1-(метилкарбамоил)циклопропил)карбамата 22-3 (2,0 г, 100%). Остаток применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: [M+Na]⁺=237,1.

Стадия 3. 22-4



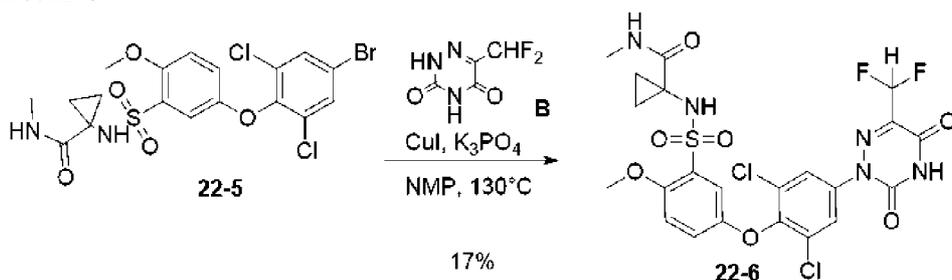
Раствор трет-бутил N-[1-(метил карбамоил)циклопропил]карбамата 22-3 (2,0 г, 9,33 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (5 мл) перемешивают при 90°C в течение 1,5 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток дважды подвергают азеотропной перегонке для удаления HCl, и остаток сушат под высоким вакуумом с получением гидрохлорида 1-амино-N-метилциклопропан-1-карбоксамиды 22-4 (2,0 г, 100%). Остаток применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: [M+H]⁺=115,1.

Стадия 4. 22-5



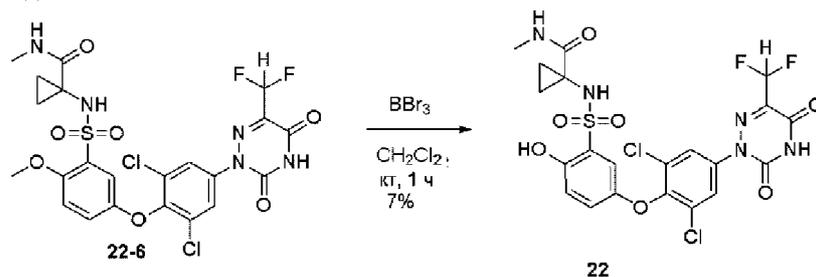
Раствор 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорида E-2 (пример 5) (500 мг, 1,12 ммоль), 1-амино-N-метилциклопропанкарбоксамид; гидрохлорида 22-4 (337,28 мг, 2,24 ммоль) и ДИПЭА (3,36 ммоль, 0,5 мл) в ДМФ (5 мл) перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:MeOH=20:1) с получением 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфонамино]-N-метилциклопропанкарбоксамиды 22-5 (280 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=522,9/525,0.

Стадия 5. 22-6



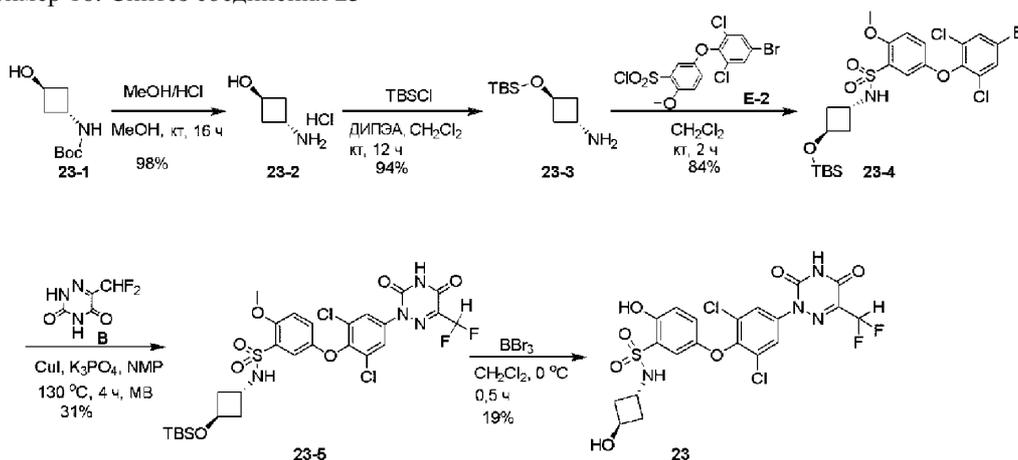
Смесь карбоксамиды 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфонамино]-N-метилциклопропана 22-5 (100 мг, 190,76 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения B (пример 2) (62,22 мг, 381,52 мкмоль), CuI (90,83 мг, 476,91 мкмоль) и K₃PO₄ (121,32 мг, 572,29 мкмоль) в NMP (2 мл) перемешивают в герметично закрытой пробирке при 130°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=20:1) с получением карбоксамиды 1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил]сульфонамино]-N-метилциклопропана 22-6 (20 мг, 17% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=606,1/608,1.

Стадия 6. Соединение 22

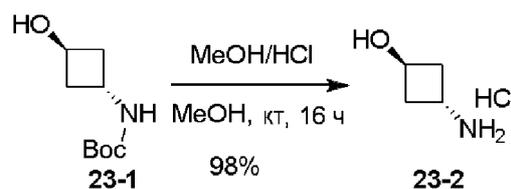


К раствору 1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил]сульфоамино]-N-метилциклопропанкарбоксиамида 22-6 (60 мг, 99 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют BBr_3 (247,37 мг) медленно при 0°C . Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Xbridge 5u C18 150×19 мм, подвижная фаза: $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (0,1%FA), градиент: 30-40) с получением 1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксифенил]сульфоамино]-N-метилциклопропанкарбоксиамида, соединения 22 (4,1 мг, 7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=592,0/594,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,12-7,09 (м, 2H), 6,99-6,97 (м, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 2,75-1,74 (м, 3H), 1,25-1,22 (м, 2H), 0,95-0,92 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 18. Синтез соединения 23

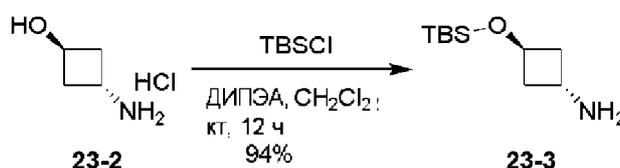


Стадия 1. 23-2



К раствору трет-бутил N-(3-гидроксициклобутил)карбамата 23-1 (500 мг, 2,67 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляют HCl (4 М в MeOH , 2,00 мл). Смесь перемешивают при 20°C под защитой N_2 (g) в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток представляет собой неочищенный 3-аминоциклобутанол 23-2 (230 мг, 98% выход). Он представляет собой желтое масло и используется на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=88,2$.

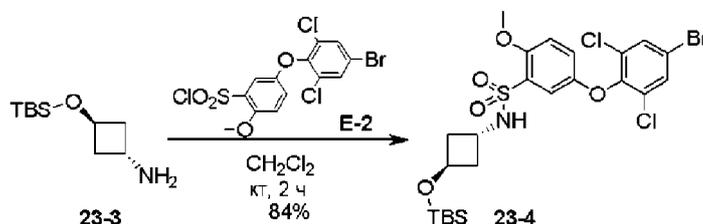
Стадия 2. 23-3



К раствору 3-аминоциклобутанола 23-2 (230 мг, 2,64 мкмоль) и ДИПЭА (1,02 г, 7,92 мкмоль, 1,38 мл) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют трет-бутил-хлордиметилсилан (795,82 мг, 5,28 мкмоль). Смесь перемешивают

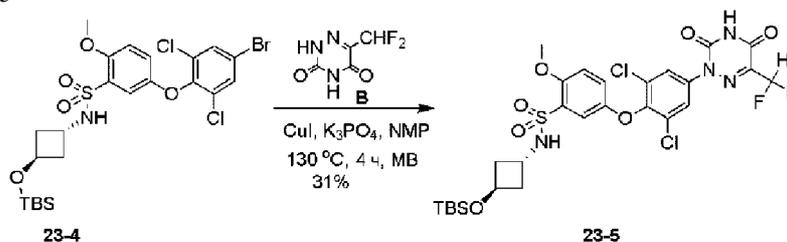
при 20°C под защитой N₂ (г) в течение 12 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (40 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток неочищенного 3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутанамина 23-3 (500 мг, 94% выход). Он представляет собой желтое масло и используется на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХМС: [M+H]⁺=202,1.

Стадия 3. 23-4



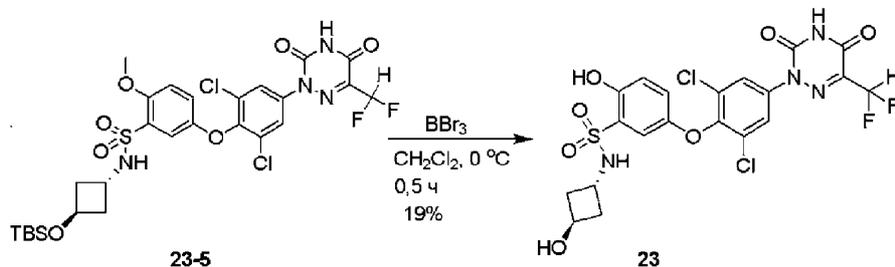
К раствору 3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутанамина 23-3 (405,89 мг, 2,02 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорид E-2 (пример 5) (300 мг, 671,85 мкмоль). Смесь перемешивают при 20°C под защитой N₂ (г) в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=5:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутил]-2-метоксибензолсульфонамида 23-4 (348 мг, 84% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. 23-5



К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутил]-2-метоксибензолсульфонамида 23-4 (50 мг, 81,77 мкмоль) и 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (26,67 мг, 163,55 мкмоль) в NMP (1 мл) добавляют (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин (6,54 мг, 57,24 мкмоль), CuI (38,93 мг, 204,43 мкмоль) и K₃PO₄ (52,07 мг, 245,32 мкмоль). Смесь облучают микроволнами при 130°C в течение 4 ч. ЖХ-МС показала образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=20:1) с получением 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(3-гидроксициклобутил)-2-метоксибензолсульфонамида 23-5 (15 мг, 31% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=693,1.

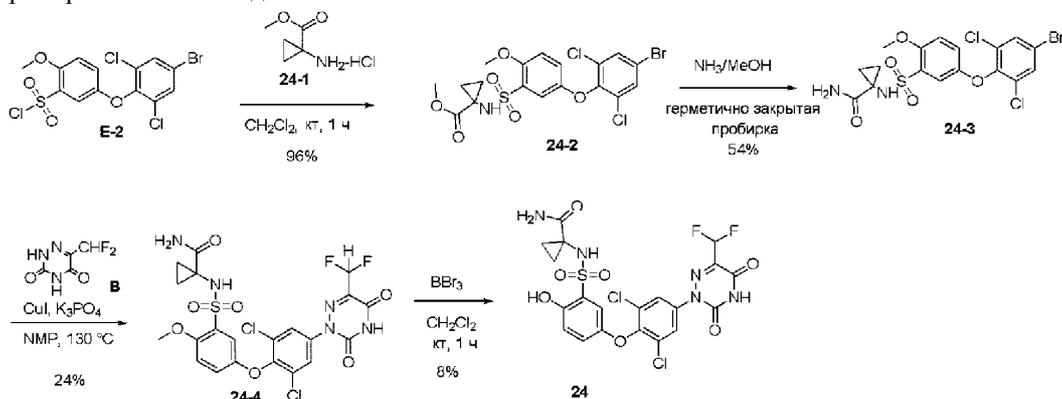
Стадия 5. Соединение 23



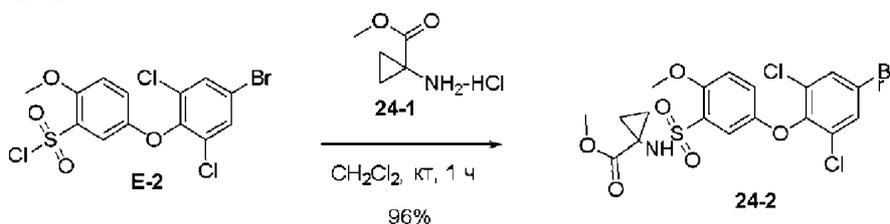
К раствору 5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-2-метоксибензолсульфонамида 23-5 (15 мг, 25,89 мкмоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляют BBr₃ (64,86 мг, 258,91 мкмоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil 100-5 C18 5 мкм 100×21,5 мм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1%FA), градиент: 40-50) с получением 5-(2,6-дихлор-4-(6-

(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамида, соединения 23 (2,9 мг, 19% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ =565,0. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 7,82 (с, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,92-3,85 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 2H), 2,04-1,98 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -123,2 (с, 2F).

Пример 19. Синтез соединения 24

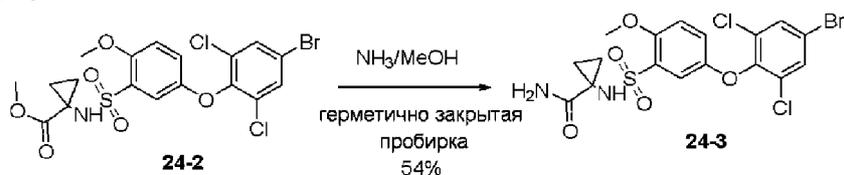


Стадия 1. 24-2



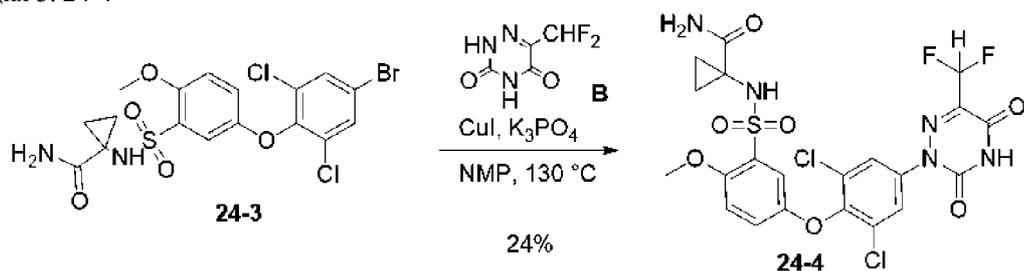
Раствор 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорид E-2 (пример 5) (600 мг, 1,34 ммоль), метил 1-аминоциклопропанкарбоксилата 24-1 (309,40 мг, 2,69 ммоль) и ДИПЭА (347,32 мг, 2,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемешивают при 25°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Водный раствор экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением метил 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфониламино]циклопропанкарбоксилата 24-2 (680 мг, 96% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ =524,0/525,9.

Стадия 2. 24-3



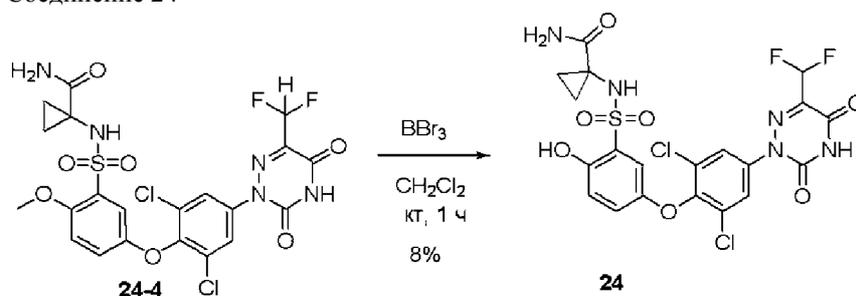
Смесь метил 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфониламино]циклопропанкарбоксилата 24-2 (680 мг, 1,29 ммоль) в 7 М раствора аммиака в метаноле (2 мл, 14 ммоль) перемешивают при 50°C в герметично закрытой пробирке в течение 15 ч под защитой N_2 . ЖХМС показала образование желаемого продукта. Смесь концентрируют в вакууме. Водный раствор экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (CH_2Cl_2 :MeOH=10:1) с получением 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфониламино]циклопропанкарбоксамида 24-3 (360 мг, 54% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ =509,0/510,9.

Стадия 3. 24-4



Раствор 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфониламино]циклопропанкарбоксамид 24-3 (250 мг, 490,02 мкмоль), 6-(дифторметил)-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (159,83 мг, 980,04 мкмоль), N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (55,76 мг, 392,01 мкмоль), CuI (233,31 мг, 1,23 ммоль,) и K₃PO₄ (311,65 мг, 1,47 ммоль) в NMP (2 мл) перемешивают в герметично закрытой пробирке при 130°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) с получением 1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил]сульфониламино]циклопропанкарбоксамид 24-4 (70 мг, 24% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=592,0/594,0.

Стадия 4. Соединение 24



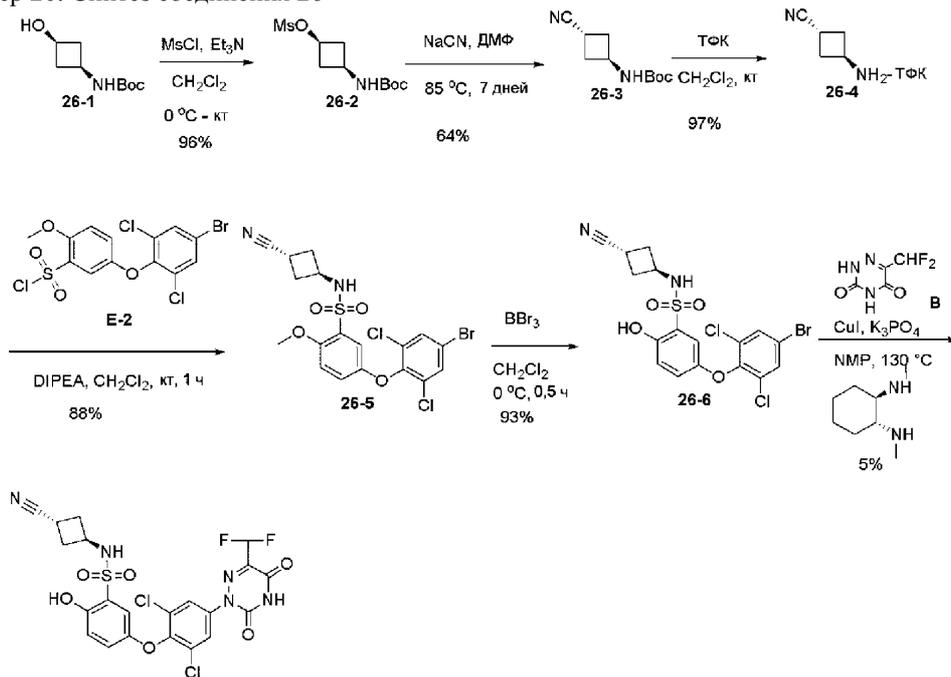
К раствору 1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил]сульфониламино]циклопропанкарбоксамид 24-4 (70 мг, 118,17 мкмоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляют BBr₃ (886,29 мг, 3,55 ммоль) медленно при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Kromasil 100-5 C18 5 мкм 100×21,5 мм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1%ТФК), градиент: 32-42) с получением 1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксифенил]сульфониламино]циклопропанкарбоксамид, соединения 24 (5,8 мг, 8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=578,0/580,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,13-7,08 (м, 2H), 7,98-6,96 (м, 1H), 6,70 (т, J=53,2, 1H), 1,27-1,24 (м, 2H), 0,96-0,92 (м, 2H), 1 ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,1 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 6 ниже получают согласно примеру 19 для соединения 24.

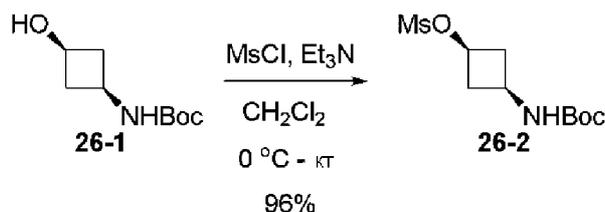
Таблица 6

Соед. №	ЖХ-МС, ¹ H и ¹⁹ F-ЯМР данные
25	ЖХМС: [M+H] ⁺ =610,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,80 (с, 2H), 7,11-7,08 (м, 2H), 6,99-6,97 (м, 1H), 2,75 -2,74 (м, 3H), 1,24-1,22 (м, 2H), 0,95 -0,92 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -69,3 (с, 3F).

Пример 20. Синтез соединения 26

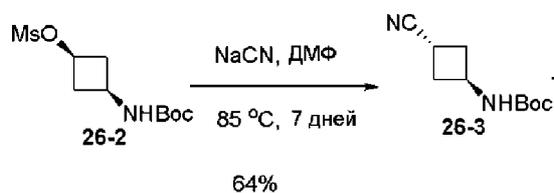


Стадия 1. 26-2



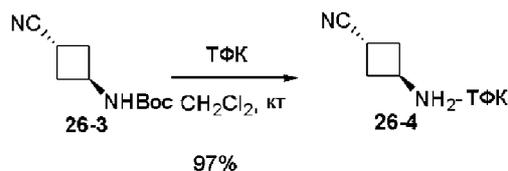
К раствору трет-бутил ((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)карбамата 26-1 (3,0 г, 16,02 ммоль) и триэтиламина (4,86 г, 48,07 ммоль, 6,70 мл) в CH_2Cl_2 (30 мл) при 0°C добавляют метансульфонилхлорид (2,20 г, 19,23 ммоль, 1,49 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением (1s,3s)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутилметансульфоната 26-2 (4,1 г, 96% выход) в виде желтого масла. Желтое масло используют сразу на следующей стадии без очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 288,2$.

Стадия 2. 26-3



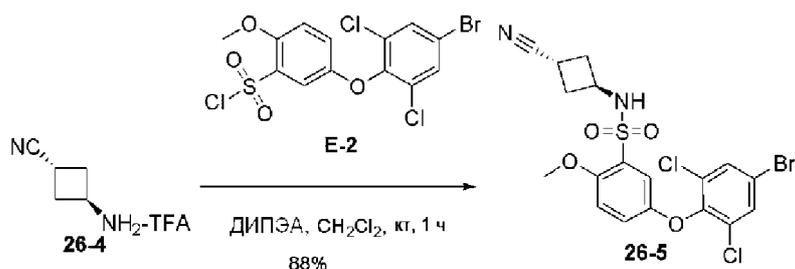
К раствору (1s,3s)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутилметансульфоната 26-2 (2,0 г, 7,54 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют цианид натрия (567 мг, 11,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 16 ч. К другой партии цианида натрия (779 мг, 15,90 ммоль) добавляют в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 7 дней. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением трет-бутил ((1r,3r)-3-цианоциклобутил)карбамата 26-3 (0,96 г, 64% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 197,2$.

Стадия 3. 26-4



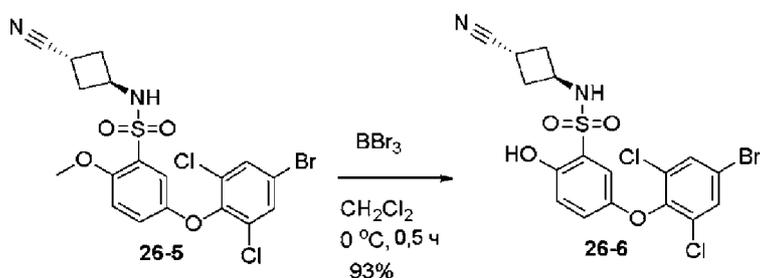
К раствору трет-бутил ((1r,3r)-3-цианоциклобутил)карбамата 26-3 (100 мг, 509,57 мкмоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавляют ТФК (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка в виде (1r,3r)-3-((2,2,2-трифторацетил)-14-азанил)циклобутан-1-карбонитрила 26-4 (48 мг, 97% выход) в виде желтого масла. Остаток используют сразу на следующей стадии без очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=97,2$.

Стадия 4. 26-5



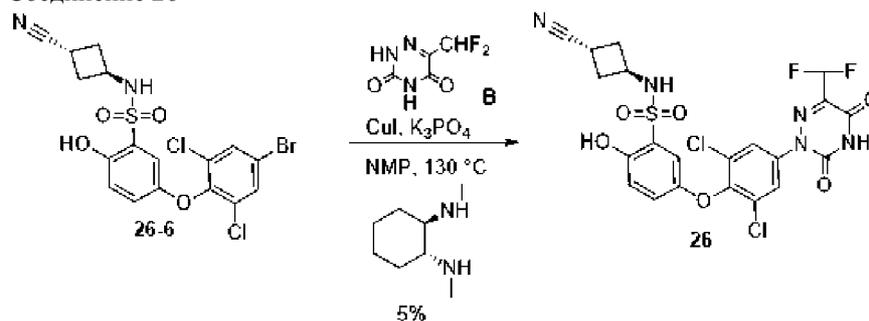
К раствору (1r,3r)-3-((2,2,2-трифторацетил)-14-азанил)циклобутан-1-карбонитрила 26-4 (102,9 мг, 535,55 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (346,37 мг, 2,68 ммоль, 466,81 мкл) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0°C добавляют 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорид E-2 (пример 5) (239,34 мг, 536,00 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-((1r,3r)-3-цианоциклобутил)-2-метоксибензолсульфонамида 26-5 (240 мг, 88% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=505,0/507,0$.

Стадия 5. 26-6



К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-((1r,3r)-3-цианоциклобутил)-2-метоксибензолсульфонамида 26-5 (506,2 мг, 1,00 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0°C добавляют трибромид бора (2,51 г, 10,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NaHCO_3 (50 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-((1r,3r)-3-цианоциклобутил)-2-гидроксибензолсульфонамида 26-6 (460 мг, 93% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Остаток используют сразу на следующей стадии без очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=491,0/493,0$.

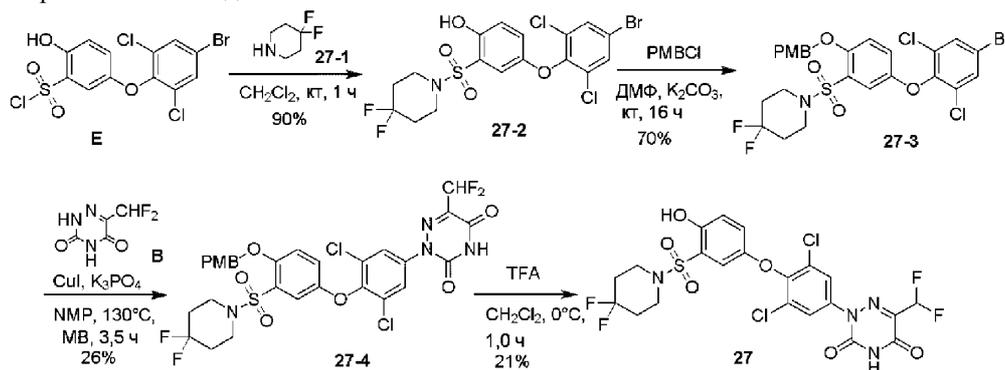
Стадия 6. Соединение 26



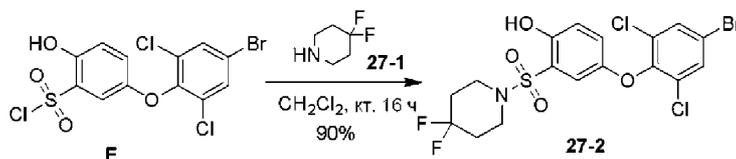
Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-((1R,3R)-3-цианоциклобутил)-2-гидроксибензолсульфон-амида 26-6 (340 мг, 690,82 мкмоль), 6-(диформетил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (225,32 мг, 1,38 ммоль), йодида меди (328,92 мг, 1,73 ммоль), фосфата калия (439,91 мг, 2,07 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (78,61 мг, 552,65 мкмоль) в NMP (4 мл) перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт затем очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1%FA), градиент: 45-55) с получением

N-(3-цианоциклобутил)-5-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксибензолсульфон-амида, соединения 26 (19,8 мг, 5% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=573,8. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,12 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (т, J=53,2 Гц, 1H), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,36-2,29 (м, 4H), ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ-124,1 (с, 2F).

Пример 21. Синтез соединения 27

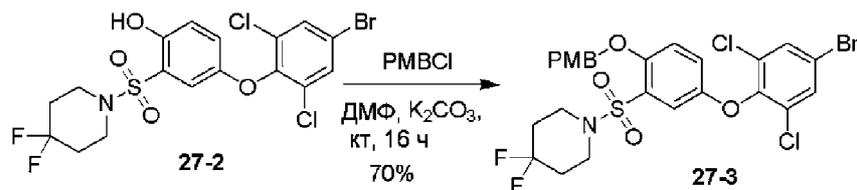


Стадия 1. 27-2



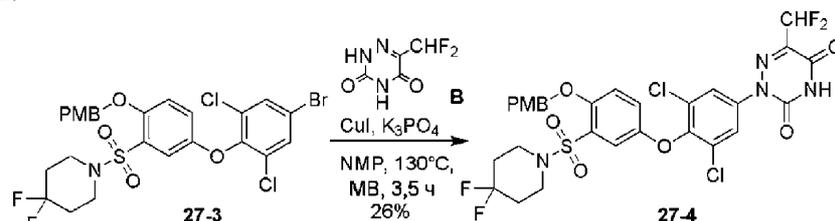
К раствору 4,4-дифторпиперидина 27-1 (98,02 мг, 809,25 мкмоль) и пиридина (192,03 мг, 2,43 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксибензолсульфонилхлорид, промежуточное соединение Е (пример 5) (350 мг, 809,25 мкмоль). Смесь перемешивают при 20°C под защитой N₂ в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=5:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют CH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 4-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[[4,4-дифтор-1-пиперидил]сульфонил]фенол 27-2 (380 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. 27-3



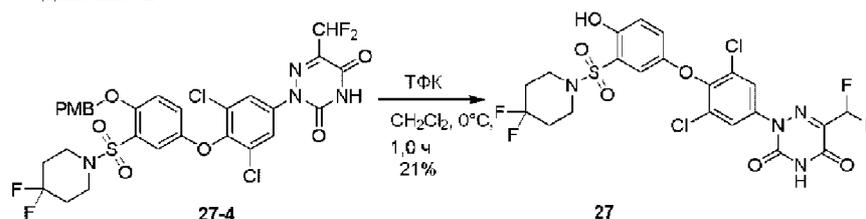
К раствору 4-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4,4-дифтор-1-пиперидил)сульфонил]фенола 27-2 (150 мг, 290,04 мкмоль) в ДМФ (2 мл) добавляют K_2CO_3 (120,26 мг, 870,12 мкмоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (90,85 мг, 580,08 мкмоль). Смесь перемешивают при 20°C под защитой N_2 в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=5:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 1-[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил-4,4-дифторпиперидина 27-3 (130 мг, 70% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. 27-4



К раствору 1-[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил-4,4-дифторпиперидина 27-3 (50 мг, 78,45 мкмоль) и 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (25,59 мг, 156,91 мкмоль) в NMP (1 мл) добавляют (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин (6,27 мг, 54,92 мкмоль), CuI (37,35 мг, 196,13 мкмоль) и K_3PO_4 (49,96 мг, 235,36 мкмоль). Смесь облучают микроволнами при 130°C в течение 3,5 ч. ЖХ-МС показывает образование продукта. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (50 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (CH_2Cl_2 :MeOH=20:1) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[3-[(4,4-дифтор-1-пиперидил)сульфонил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]фенокси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 27-4 (15 мг, 26% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+Na]^+ = 740,9$.

Стадия 4. Соединение 27



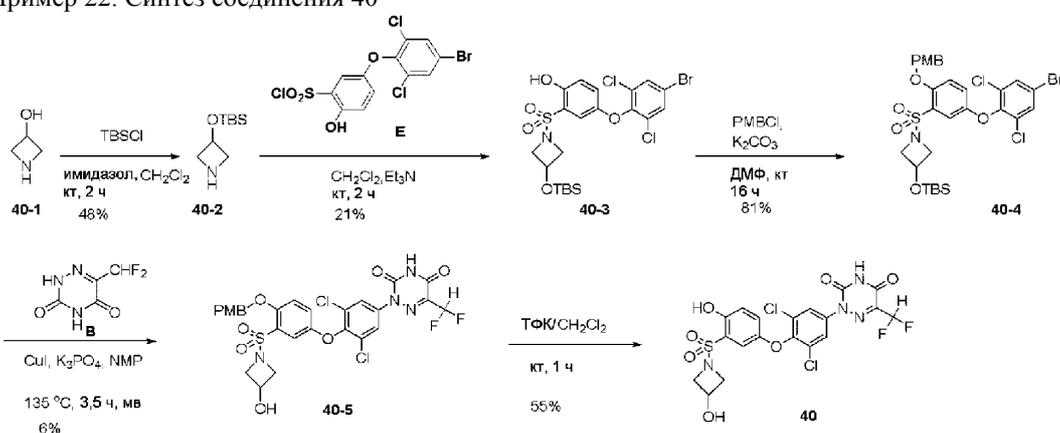
К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[3-[(4,4-дифтор-1-пиперидил)сульфонил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]фенокси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 27-4 (15 мг, 20,85 мкмоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляют ТФК (0,1 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Xtimate 10u C18 250×30 мм, подвижная фаза: MeCN- H_2O (0,1% FA), градиент:52-62). Полученный раствор охлаждают до 0°C и добавляют 1 М HCl (0,5 мл). Смесь сушат вымораживанием с получением 2-[3,5-дихлор-4-[3-[(4,4-дифтор-1-пиперидил)сульфонил]-4-гидроксифенокси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона, соединения 27. ЖХМС: $[M+H]^+ = 599,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 7,82 (с, 2H), 7,14 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,69 (т, J=53,2 Гц, 1H), 3,39-3,36 (м, 4H), 2,05-1,94 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -100,3 (с, 2F), δ -124,3 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 7 ниже получают согласно примеру 21 для соединения 27.

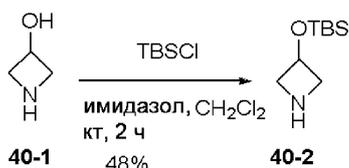
Соед. №	ЖХМС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
28	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=535,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (с, 2H), 7,16 (дд, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 7,07-7,05 (м, 2H), 6,72 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,89 (т, $J=7,6$ Гц, 4H), 2,18-2,07 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,3 (с, 2F).
29	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=565,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,15 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,68 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,87-3,77 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,53-3,49 (м, 1H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,79-1,73 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -123,9 (с, 2F). эи%=100%.
30	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=564,9/567,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,14 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,89-3,78 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,51-3,49 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
31	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=564,1/566,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (с, 2H), 7,13 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,07-6,97 (м, 2H), 6,67 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,19-3,17 (м, 4H), 2,88-2,85 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -123,9(с, 2F).
32	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=632,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,09 (м, 2H), 7,00 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,12-3,25 (м, 4H), 1,90-1,95 (м, 1H), 0,92-0,71 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).
33	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=592,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (с, 2H), 7,20 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,55 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,28 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,90 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F)
34	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=592,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,18 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,69 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,10-3,98 (м, 1H), 3,61-3,54 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,50 (дд, $J=17,2, 8,8$ Гц, 1H), 2,25 (дд, $J=17,2, 5,6$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,21 (с, 2F).
35	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=592,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,16 (д,

	$J=2,8$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,60-3,53 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,50 (дд, $J=16,8, 8,4$ Гц, 1H), 2,25 (дд, $J=17,2, 5,6$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).
36	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=579,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,95 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,69 (т, $J=53,6$ Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 2,05-2,08 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -123,9 (с, 2F).
37	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=579,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,09-7,03 (м, 2H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=53,6$ Гц, 1H), 3,55-3,42 (м, 1H), 3,30-3,32 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,42-2,29 (м, 2H), 1,78-1,67 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).
38	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=618,1/620,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,09-7,06 (м, 2H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,68-4,66 (м, 2H), 4,00-3,94 (м, 2H), 2,28-2,24 (м, 2H), 1,17-1,16 (м, 2H), 0,76-0,74 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
39	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=626,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,18 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,74-3,7 (м, 1H), 3,57-3,51 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,32-2,26 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).

Пример 22. Синтез соединения 40

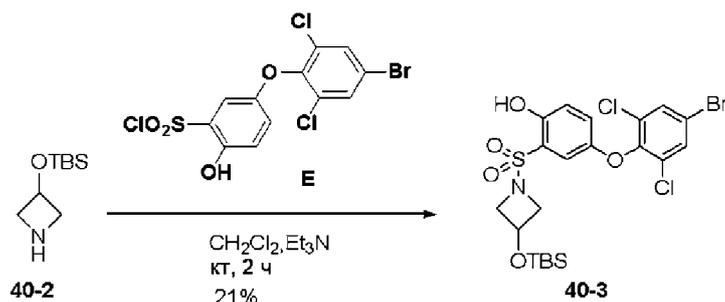


Стадия 1. 40-2



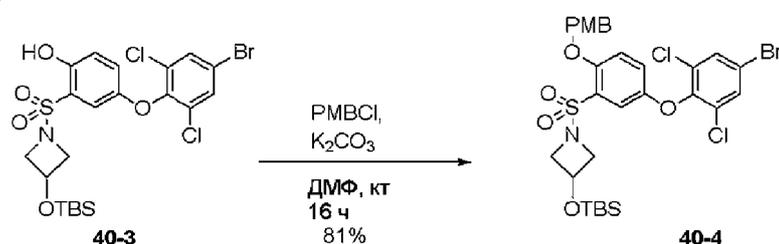
К раствору азетидин-3-ола 40-1 (500 мг, 6,84 ммоль) и имидазола (931,41 мг, 13,68 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляют трет-бутил-хлордиметилсилан (1,34 г, 8,89 ммоль, 1,65 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. В смесь добавляют воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Органический раствор объединяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, и растворитель удаляют под вакуумом с получением азетидин-3-илокси-трет-бутилдиметилсилана 40-2 (616 мг, 48% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=188,2$.

Стадия 2. 40-3



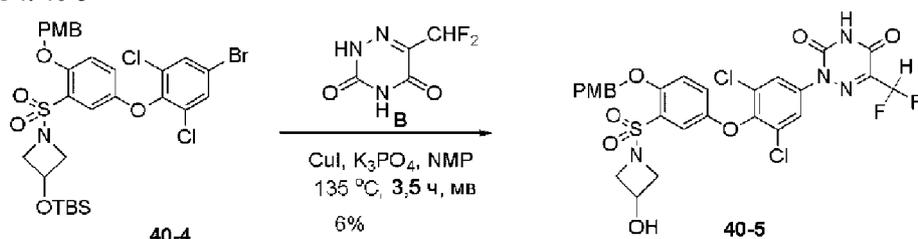
К раствору азетидин-3-илокси-трет-бутилдиметилсилана 40-2 (616 мг, 3,29 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксibenзолсульфонилхлорид, промежуточное соединение E (пример 5) (355,51 мг, 821,97 мкмоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют 30 мл воды и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 4-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[3-(трет-бутил(диметил)силил)оксиазетидин-1-ил]сульфонилфенола 40-3 (395 мг, 21% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=582,0$.

Стадия 3. 40-4



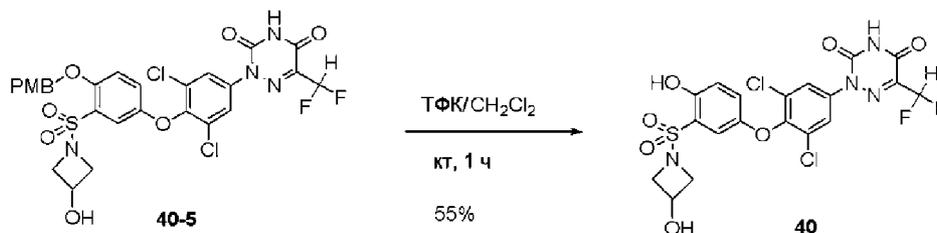
Смесь 4-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[3-(трет-бутил(диметил)силил)оксиазетидин-1-ил]сульфонилфенола 40-3 (395 мг, 677,07 мкмоль), K_2CO_3 (280,73 мг, 2,03 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (212,07 мг, 1,35 ммоль) в ДМФ (12 мл) перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (элюент: ПЭ:EtOAc=5:1) с получением [1-[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонилазетидин-3-ил]окси-трет-бутилдиметилсилана 40-4 (386 мг, 81% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=724,2/726,2$.

Стадия 4. 40-5



Смесь [1-[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонилазетидин-3-ил]окси-трет-бутилдиметилсилана 40-4 (100 мг, 142,14 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения B (пример 2) (46,36 мг, 284,28 мкмоль), трикалийфосфата (90,51 мг, 426,41 мкмоль), (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина (12,98 мг, 113,71 мкмоль) и йодида меди (67,68 мг, 355,34 мкмоль) в NMP (2 мл) под защитой N_2 перемешивают при 130°C под микроволнами в течение 3,5 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (CH_2Cl_2 :MeOH=10:1) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)сульфонил-4-[(4-метоксифенил)метокси]фенокси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 40-5 (6 мг, 6% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=693,0/695,1$.

Стадия 5. Соединение 40



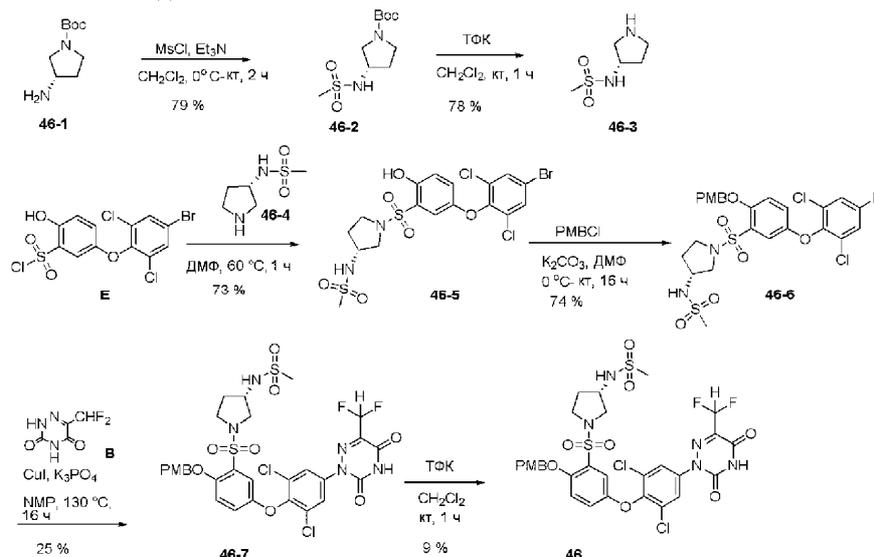
К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)сульфонил-4-[(4-метоксифенил)метокси]фенокси]фенил]-6-(диформетил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 40-5 (25 мг, 37,23 мкмоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляют ТФК (148,00 мг, 1,30 ммоль, 0,1 мл). Полученную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil 100-5 C18 5 мкм $100 \times 21,5$ мм, подвижная фаза: $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (0,1% FA), градиент: 37-47) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[4-гидрокси-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)сульфонилфенокси]фенил]-6-(диформетил)-1,2,4-триазин-3,5-дион, соединение 40 (11,3 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=551,0/553,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (с, 2H), 7,15-7,04 (м, 3H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 4,05-4,01 (м, 2H), 3,71-3,67 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 8 ниже получают согласно примеру 22 для соединения 40.

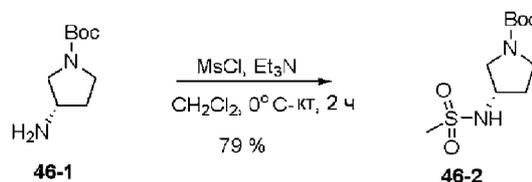
Таблица 8

Соед. №	ЖХ-МС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
41	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=553,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,16 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,68 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,45- 3,43 (м, 1H), 3,33-3,23 (м, 2H), 1,01 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,0 (с, 2F).
42	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=564,8/567,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (с, 2H), 7,13 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,66 (т, $J=54,0$ Гц, 1H), 3,82-3,75 (м, 1H), 3,25-3,21 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 2H), 1,77-1,70 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -123,8 (с, 2F).
43	ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=601,0/603,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,11 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,23-4,19 (м, 1H), 2,91 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,26-2,18 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,96-1,89 (м, 2H).
44	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=579,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (м, 2H), 7,12 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 2,92-2,85 (м, 2H), 2,31-2,21 (м, 2H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,54-1,43 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).
45	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=553,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,16 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,68 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,45- 3,43 (м, 1H), 3,33-3,23 (м, 2H), 1,01 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,0 (с, 2F).

Пример 23. Синтез соединения 46

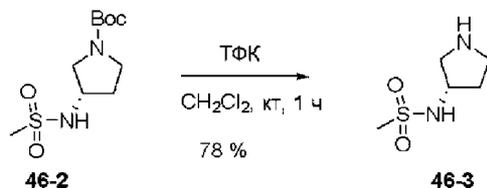


Стадия 1. 46-2



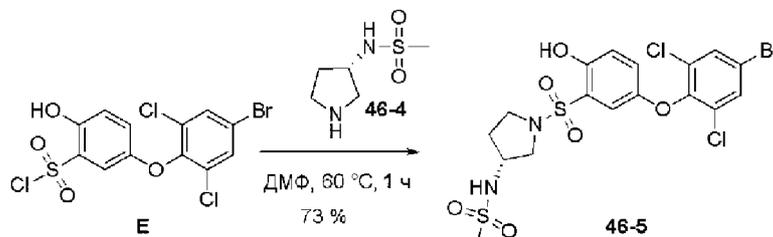
В раствор трет-бутил (S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата 46-1 (2,0 г, 10,74 ммоль, 1,87 мл) и Et₃N (3,26 г, 32,21 ммоль, 4,49 мл) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляют метансульфонилхлорид (1,85 г, 16,11 ммоль, 1,25 мл), перемешивают при 25°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ с получением трет-бутил (S)-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата 46-2 (2,5 г, 79% выход) в виде розового твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=287,1.

Стадия 2. 46-3



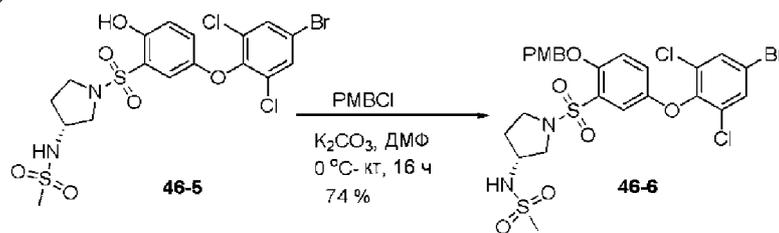
Раствор трет-бутил (S)-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата 46-2 (2,8 г, 10,59 ммоль) и TФК (2 мл) в CH₂Cl₂ (10 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют с получением N-[(3S)-пирролидин-3-ил]метансульфонамида 46-3 (1,5 г, 78% выход) в виде розового твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=165,1.

Стадия 3. 46-5



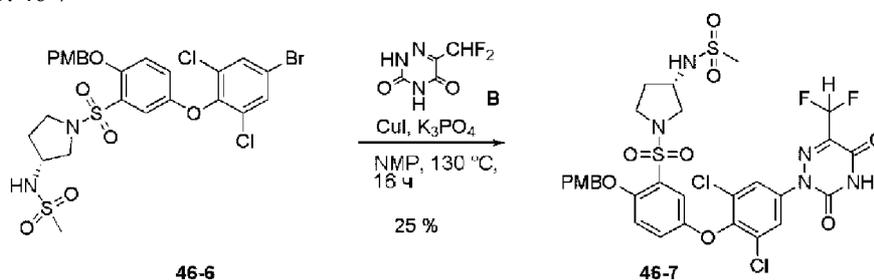
Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксибензолсульфонилхлорида, промежуточного соединения E (пример 5) (101 мг, 233,53 мкмоль), N-[(3S)-пирролидин-3-ил]метансульфонамида 46-4 (76,70 мг, 467,05 мкмоль) и ДИПЭА (0,4 мл) в ДМФ (2 мл) перемешивают при 60°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=1: 1) с получением N-[(3S)-1-[(5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксибензил)сульфонил]пирролидин-3-ил]метансульфонамида 46-5 (100 мг, 73% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=560,9.

Стадия 4. 46-6



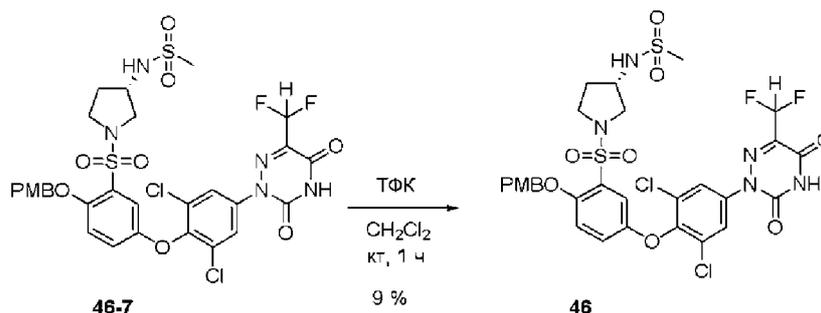
Смесь 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (69,88 мг, 446,22 мкмоль), N-[(3S)-1-[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксифенил]сульфонилпирролидин-3-ил]метансульфонамида 46-5 (100 мг, 178,49 мкмоль) и карбоната калия (74,00 мг, 535,46 мкмоль) в ДМФ (2 мл) перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×13 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=1:1) с получением N-[(3S)-1-[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонилпирролидин-3-ил]метансульфонамида 46-6 (100 мг, 74% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=702,0.

Стадия 5. 46-7



Смесь (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (14,63 мг, 102,88 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (47,94 мг, 293,94 мкмоль), N-[(3S)-1-[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонилпирролидин-3-ил]метансульфонамида 46-6 (100 мг, 146,97 мкмоль), CuI (69,98 мг, 367,42 мкмоль) и фосфата калия (93,59 мг, 440,91 мкмоль) в NMP (3 мл) перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) с получением N-[(3S)-1-[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонилпирролидин-3-ил]метансульфонамида 46-7 (32 мг, 25% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=784,1.

Стадия 6. Соединение 46



К раствору N-[(3S)-1-[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонилпирролидин-3-ил]метансульфонамида 46-7 (32 мг, 41,96 мкмоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляют ТФК (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют EtOAc (3×50 мл) и промывают NaHCO₃. Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Xbridge 5u C18 150x19 мм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 40-50) с получением N-[(3S)-1-[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксифенил]сульфонилпирролидин-3-ил]метансульфонамида, соединения 46 (2,5 мг, 9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=642,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,15 (д,

$J=3,2$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=9,2$, 2,4 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,69-3,73 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,33-3,35 (м, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,13-2,21(м, 1H), 1,80-1,89 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

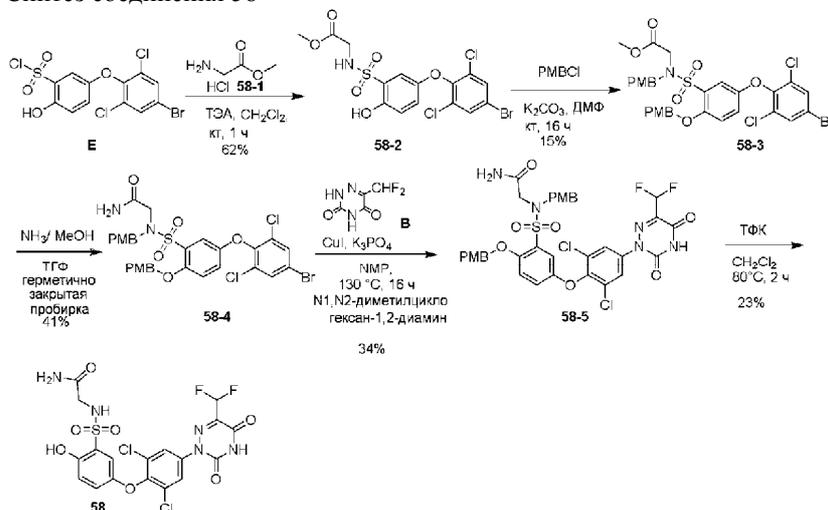
Соединения формулы (I') или (I) в табл. 9 ниже получают согласно примеру 23 для соединения 46.

Таблица 9

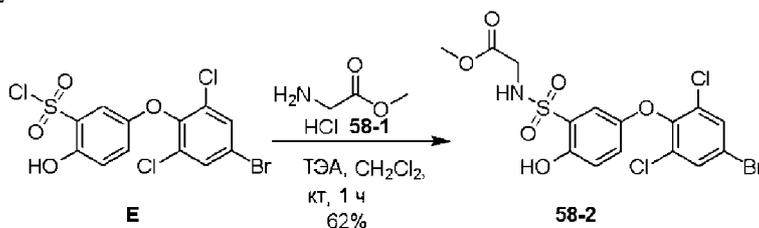
Соед. №	ЖХМС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
47	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=642,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,15 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=9,2$, 2,4 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,69-3,73 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,33 - 3,35 (м, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,13-2,21 (м, 1H), 1,80-1,89 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).
48	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=668,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,15 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=3,2$ Гц, 9,2 Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,93-3,80 (м, 1H), 3,55-3,35 (м, 3H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,52-2,46 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,09-0,91 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).
49	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=668,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,15 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=3,2$ Гц, 9,2 Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,93-3,80 (м, 1H), 3,55-3,35 (м, 3H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,52-2,46 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,09-0,91 (м, 4H).
50	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=642,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,15 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=8,8$, 3,2 Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,69 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,41-3,37 (м, 2H), 3,27-3,25 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,0 (с, 2F).
51	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=642,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,15 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=8,8$, 3,2 Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,69 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,41-3,37 (м, 2H), 3,27-3,25 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
52	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=618,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,16 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=9,2$, 3,2 Гц, 1H), 6,95 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,68 (т, $J=53,6$ Гц, 1H), 4,42 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,76-3,72 (м, 1H), 1,48-1,43 (м, 1H), 0,82-0,72 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -123,8 (с, 2F).
53	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=621,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,13 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=8,8$, 3,2 Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H), 4,02 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,76 (дд, $J=8,4$, 5,6 Гц, 2H), 2,80 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,3 (с, 2F).

54	ЖХМС: $[M+H]^+=628,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,15 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=9,2$, 3,2 Гц, 1H), 6,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,69 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,24-4,20 (м, 1H), 3,88-3,78 (м, 2H), 3,76-3,74 (м, 2H), 2,88 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,0 (с, 2F).
55	ЖХМС: $[M+H]^+=656,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,15 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,8$, 2,8 Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,95-3,86 (м, 1H), 3,70 (дд, $J=10,0$, 6,8 Гц, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,14 (дд, $J=10,0$, 6,4 Гц, 1H), 3,03 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,29 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
56	ЖХМС: $[M+H]^+=632,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,15 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=9,2$, 3,2 Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 3,60 (дд, $J=10,2$, 6,4 Гц, 1H), 3,56-3,50 (м, 1H), 3,44-3,38 (м, 1H), 3,17 (дд, $J=10,0$, 5,2 Гц, 1H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,56-1,48 (м, 1H), 0,83-0,77 (м, 2H), 0,76-0,68 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
57	ЖХМС: $[M+H]^+=607,1/609,1$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,12 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=8,8$, 2,8 Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,69 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,97-3,93 (м, 2H), 3,70-3,66 (м, 2H), 2,63 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -123,9 (с, 2F).

Пример 24. Синтез соединения 58



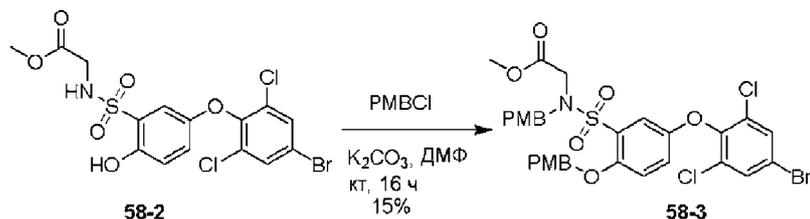
Стадия 1. 58-2



К раствору гидрохлорида метилглицината 58-1 (1,02 г, 8,09 ммоль) и ТЭА (818,88 мг, 8,09 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляют 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксibenзолсульфонилхлорида, промежуточного соединения E (пример 5) (1 г, 2,31 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат

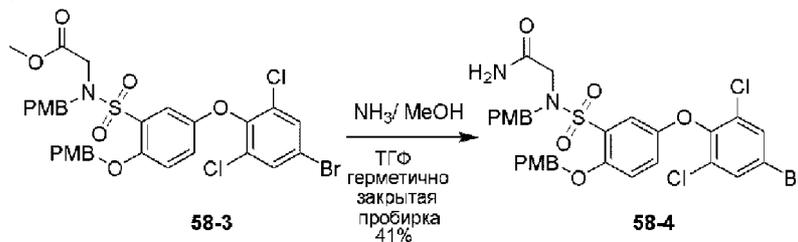
над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением метил 2-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксифенил]сульфониламино]ацетата 58-2 (700 мг, 62% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=507,9$.

Стадия 2. 58-3



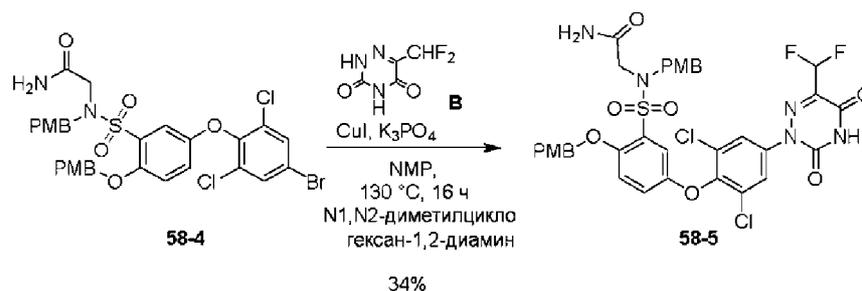
К раствору метил 2-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксифенил]сульфониламино]ацетата 58-2 (700 мг, 1,44 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавляют K_2CO_3 (398,83 мг, 2,89 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (316,36 мг, 2,02 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением метил 2-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]ацетата 58-3 (160 мг, 15% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=748,0$.

Стадия 3. 58-4



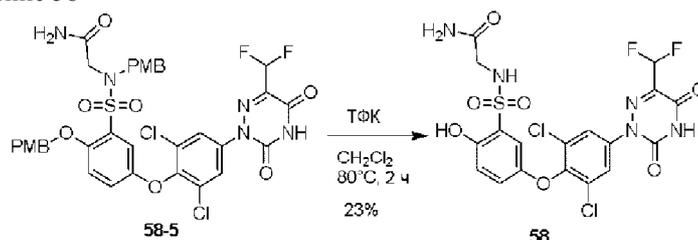
К раствору метил 2-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]ацетата 58-3 (160 мг, 220,56 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляют NH_3 (6 М в MeOH, 5,83 мл). Смесь герметично закрывают и перемешивают при 25°C в течение 48 ч. ЖХ-МС показывает образование продукта. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ:EtOAc=1:1) с получением 2-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]ацетида 58-4 (65 мг, 41% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=734,0$.

Стадия 4. 58-5



К раствору 2-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]ацетида 58-4 (65 мг, 91,50 мкмоль) и 6-(диформетил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (29,84 мг, 182,99 мкмоль) в NMP (2 мл) добавляют N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (9,11 мг, 64,05 мкмоль), CuI (34,85 мг, 182,99 мкмоль) и K_3PO_4 (58,26 мг, 274,49 мкмоль). Смесь перемешивают в герметично закрытой пробирке при 130°C под защитой N_2 (г) в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает образование продукта. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (80 мл), промывают водн. NH_4Cl (3×50 мл) и насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH_2Cl_2 :MeOH=10:1) с получением 2-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]ацетида 58-5 (25 мг, 34% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=814,0$.

Стадия 5. Соединение 58



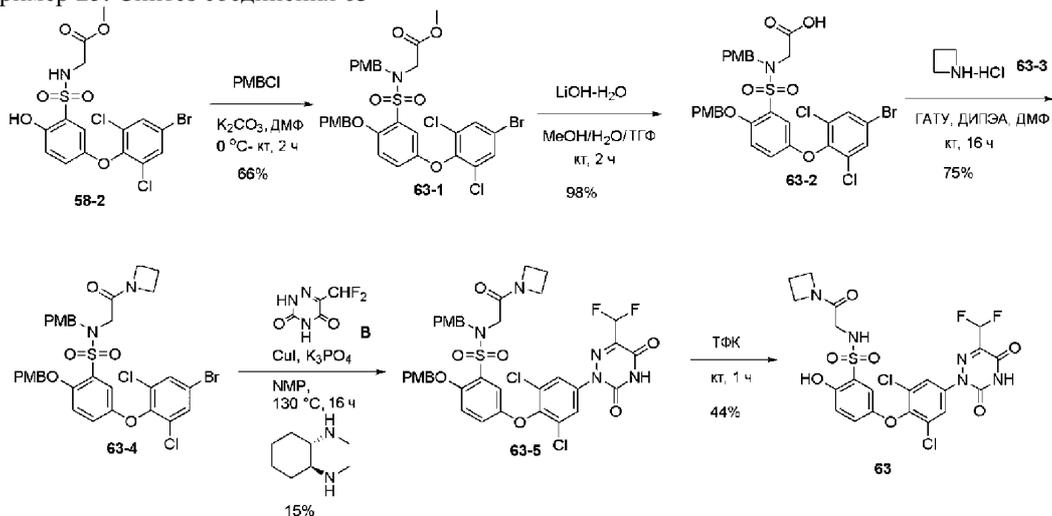
К раствору 2-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]сульфонил-[(4-метоксифенил)метил]амино]ацетамида 58-5 (24 мг, 30,28 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют ТФК (0,5 мл). Смесь перемешивают при 80°C под защитой N_2 (g) в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil 100-5 C18 5 мкм $100 \times 21,5$ мм, подвижная фаза: MeCN- H_2O (0,1% FA), градиент: 30-40, скорость потока: 25 мл/мин) с получением 2-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)ацетамида, соединения 58 (3,9 мг, 23% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 552,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,18 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=8,8, 2,8$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,55 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,3 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 10 ниже получают по примеру 24 для соединения 58.

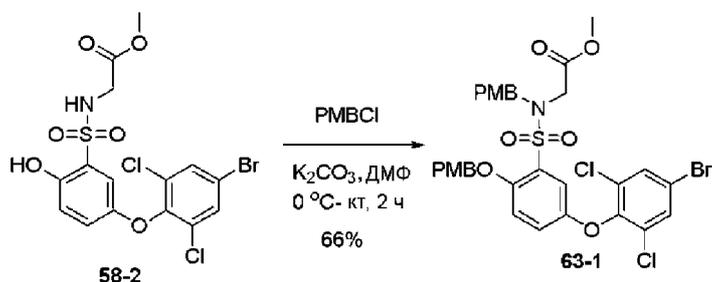
Таблица 10

Соед. №	ЖХ-МС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
59	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 592,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (с, 2H), 7,19 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,69 (т, $J=53,6$ Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,61-2,54 (м, 1H), 0,68 -0,65(м, 2H), 0,47- 0,41 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).
60	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566,0/568,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,17 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,71 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).
61	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 606,1/608,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,09 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 2,84-2,78 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,26-2,20 (м, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).
62	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 606,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,19 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=2,8$ Гц, 8,8 Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,26-2,18 (м, 2H), 1,93-1,88 (м, 2H), 1,74-1,67 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 25. Синтез соединения 63

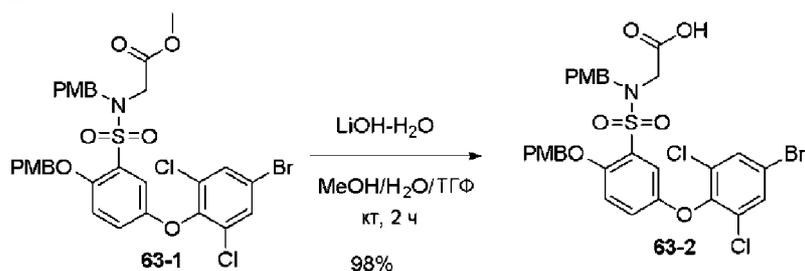


Стадия 1. 63-1



К смеси метил 2-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксифенил]сульфонил]амино]ацетата 58-2 (2,0 г, 4,12 ммоль) и карбоната калия (1,71 г, 12,37 ммоль) в ДМФ (20 мл) при кт добавляют 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,29 г, 8,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показала, что реакция сработала. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=3:1) с получением метил 2-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил]-[(4-метоксифенил)метил]амино]ацетата 63-1 (2,0 г, 66% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=745,9.

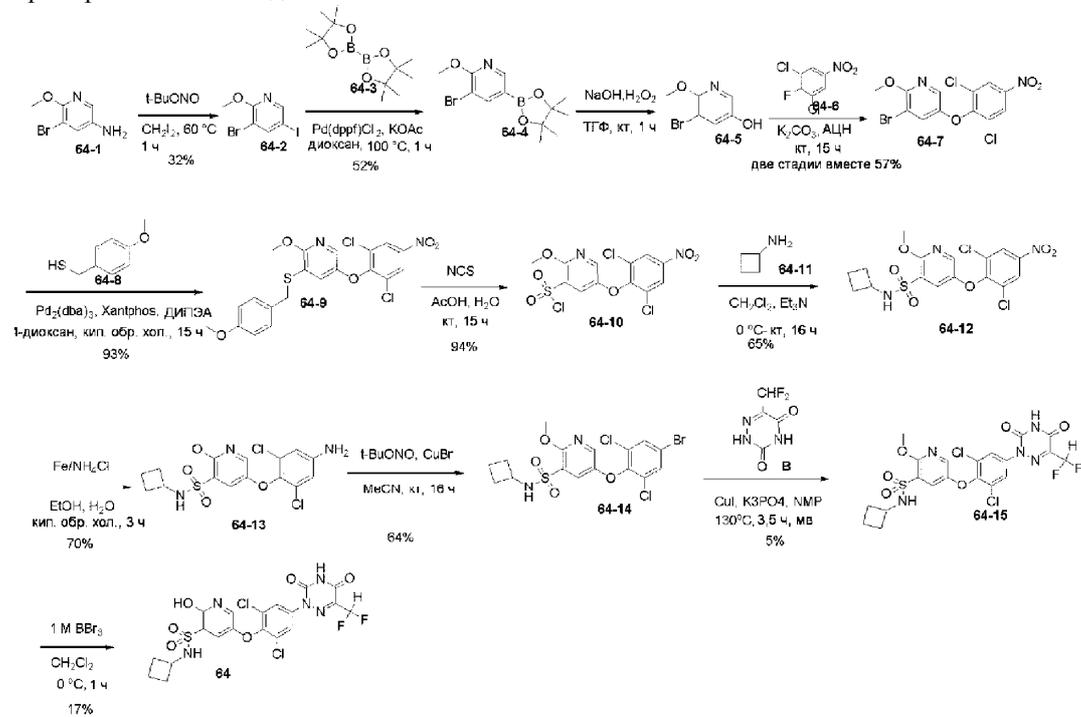
Стадия 2. 63-2



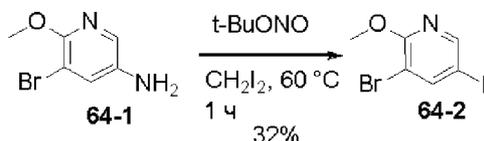
Смесь метил 2-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил]-[(4-метоксифенил)метил]амино]ацетата 63-1 (1,5 г, 2,07 ммоль) и LiOH·H₂O (260,54 мг, 6,20 ммоль) в воде (5 мл), MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивают при кт в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток добавляют в воду (50 мл), и pH доводят до 2-3. Смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 2-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил]-[(4-метоксифенил)метил]амино]уксусной кислоты 63-2 (1,45 г, 98% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХМС: [M+Na]⁺=732,2.

MeCN-H₂O 0,1% FA), градиент: 35-45) с получением N-[2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил]-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксибензолсульфонамида, соединения 63 (9,5 мг, 44% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=592,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,18 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,19 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,93 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,32-2,22 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,1 (с, 2F).

Пример 26. Синтез соединения 64

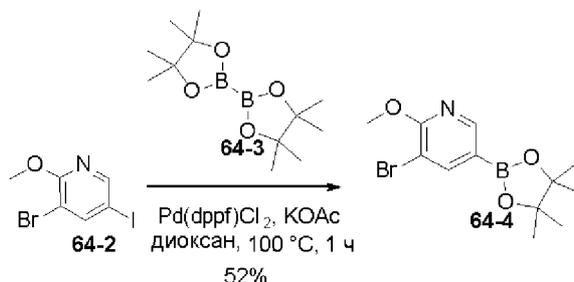


Стадия 1. 64-2



К раствору 5-бром-6-метоксипиридин-3-амина 64-1 (10 г, 49,25 ммоль) в дийодметане (263,83 г, 985,05 ммоль, 79,23 мл) медленно добавляют ^tBuONO (11,16 г, 108,36 ммоль). Смесь перемешивают при 60 °C в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ПЭ (100%) с получением 3-бром-5-йод-2-метоксипиридина 64-2 (5,0 г, 32% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=314,0/315,9.

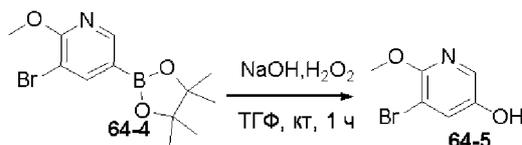
Стадия 2. 64-4



Раствор 3-бром-5-йод-2-метоксипиридина 64-2 (3,8 г, 12,11 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана 64-3 (2,46 г, 9,68 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (4,94 г, 6,76 ммоль) и KOAc (3,56 г, 36,32 ммоль) в диоксане (5 мл) под защитой N₂ перемешивают при 100 °C под микроволнами в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографи-

ей на силикагеле (ПЭ:EtOAc=50:1) с получением 3-бром-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина 64-4 (2,0 г, 52% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=314,1/316,1$.

Стадия 3. 64-5



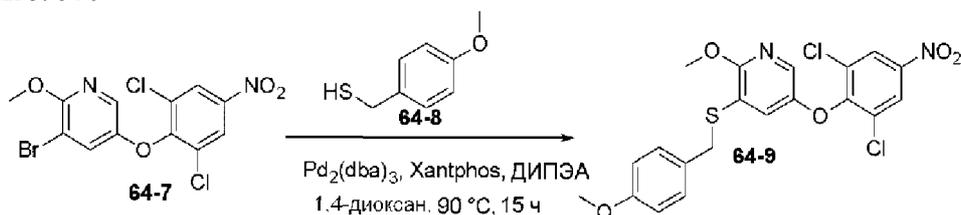
К раствору 3-бром-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина 64-4 (1,5 г, 4,78 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют 2N NaOH (5 мл) и 30% H_2O_2 (3 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции и определяют желаемый продукт. Реакцию используют на следующей стадии без дальнейшей обработки. ЖХМС: $[M+H]^+=204,0/206,0$.

Стадия 4. 64-7



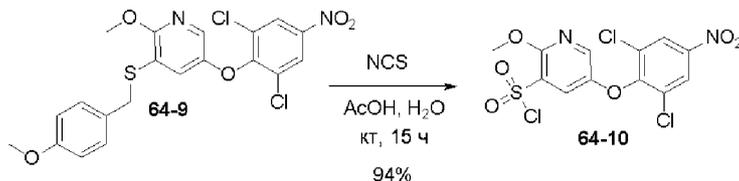
К раствору 5-бром-6-метоксипиридин-3-ола 64-5 (966 мг, 4,73 ммоль) с предыдущей стадии добавляют 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензол 64-6 (994,26 мг, 4,73 ммоль) и K_2CO_3 (1,31 г, 9,47 ммоль). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=50:1) с получением 3-бром-5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метоксипиридина 64-7 (1,08 г, 57% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=392,9/394,9$.

Стадия 5. 64-9



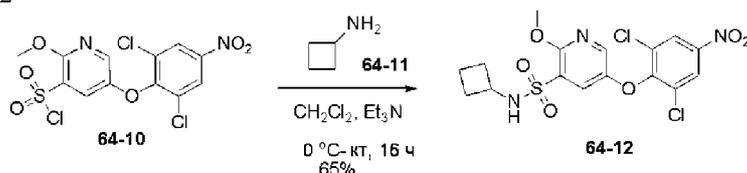
Смесь 3-бром-5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метоксипиридина 64-7 (1,2 г, 3,05 ммоль), (4-метоксифенил)метантиола 64-8 (469,73 мг, 3,05 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (139,34 мг, 152,28 мкмоль), xantphos (44,0 мг, 76,1 мкмоль) и ДИПЭА (785,78 мг, 6,09 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивают при 90°C в течение 15 ч под атмосферой N_2 . ЖХМС показывает завершение реакции. Остаток добавляют в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=30:1) с получением 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метокси-3-(4-метоксифенил)пиридина 64-9 (1,2 г, 93% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[M+H]^+=467,0/469,1$.

Стадия 6. 64-10



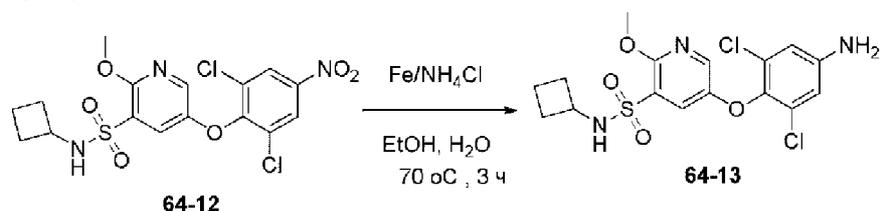
К раствору 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метокси-3-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина 64-9 (1,2 г, 2,57 ммоль) в AcOH (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляют NCS (1,37 г, 10,27 ммоль) медленно при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Остаток добавляют в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=30:1) с получением 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метоксипиридин-3-сульфонилхлорида 64-10 (1 г, 94% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7. 64-12



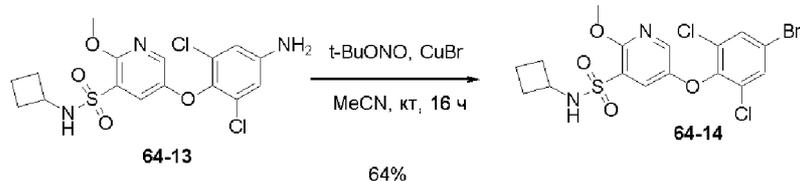
К раствору 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метоксипиридин-3-сульфонилхлорида 64-10 (700 мг, 1,69 ммоль) и циклобутанамина 64-11 (180,55 мг, 2,54 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют ТЭА (342,50 мг, 3,38 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Остаток добавляют в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида 64-12 (500 мг, 65% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=448,0/450,0

Стадия 8. 64-13



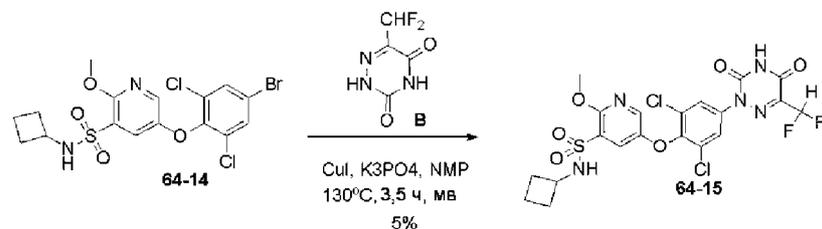
Раствор N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида 64-12 (500 мг, 1,12 ммоль), Fe (622,88 мг, 11,15 ммоль) и NH₄Cl (301,15 мг, 5,58 ммоль) в H₂O (5 мл) и EtOH (5 мл) перемешивают при 70°C в течение 3 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: [M+H]⁺=418,1/420,0.

Стадия 9. 64-14



К смеси ^tBuONO (162,52 мг, 1,58 ммоль) и CuBr (169,76 мг, 1,18 ммоль) в CH₃CN (3 мл) добавляют 5-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-2-метоксипиридин-3-сульфонамид 64-13 (330 мг, 788,92 мкмоль). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-2-метоксипиридин-3-сульфонамида 64-14 (245 мг, 64% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=481,0/483,0.

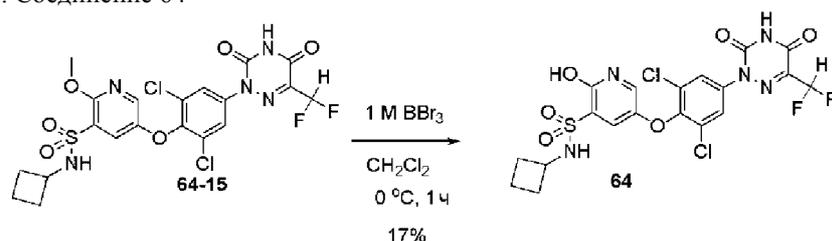
Стадия 10. 64-15



Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-2-метоксипиридин-3-сульфонамида 64-14 (100 мг, 207,39 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (67,64 мг, 414,79 мкмоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (18,95 мг, 165,91 мкмоль), CuI (98,75 мг, 518,48 мкмоль) и K₃PO₄ (131,90 мг, 622,18 мкмоль) в NMP (2 мл) под защитой N₂ перемешивают при 130°C под микроволнами в течение 3,5 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=20:1) с получением N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-

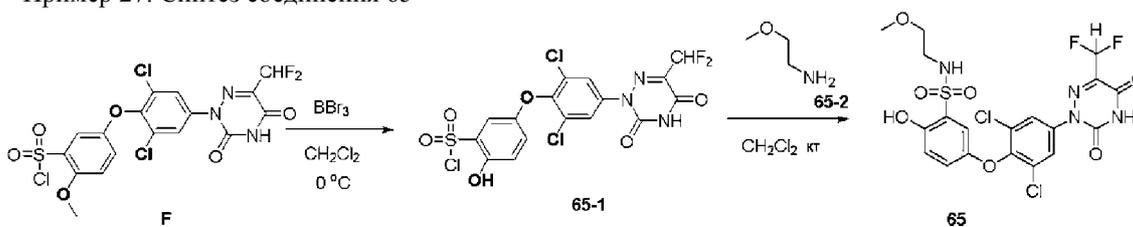
диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксипиридин-3-сульфонамида 64-15 (6 мг, 5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=564,0/566,0$.

Стадия 11. Соединение 64

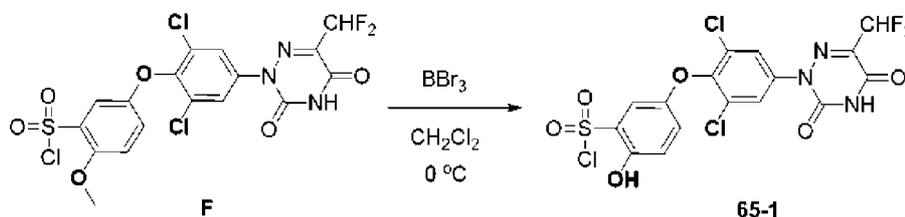


Раствор N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксипиридин-3-сульфонамида 64-15 (6 мг, 10,63 мкмоль) и BBr_3 (79,74 мг, 318,95 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивают при 0 °C в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150×19 мм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 44-54) с получением N-циклобутил-5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксипиридин-3-сульфонамида, соединения 64 (6 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=550,0/552,0$. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,78 (с, 2H), 7,63 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,65 (т, J=54,0 Гц, 1H), 3,70-3,64 (м, 1H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,89-1,84 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -123,8 (с, 2F).

Пример 27. Синтез соединения 65

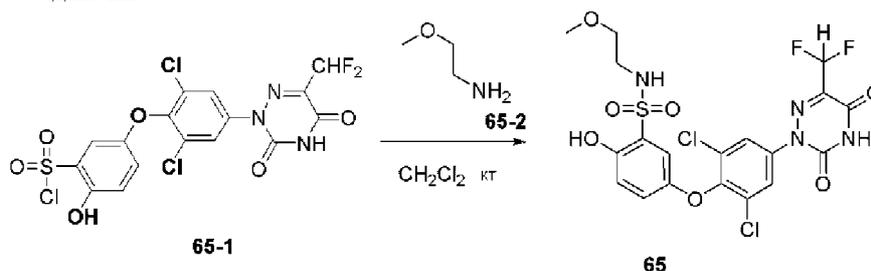


Стадия 1. 65-1



К смеси 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксибензолсульфонилхлорида, промежуточного соединения F (пример 6) (10 мг, неочищенного) в CH_2Cl_2 (1 мл) при 0 °C добавляют трибромид бора, CH_2Cl_2 раствор (1 М, 378,29 мкл). Реакционную смесь перемешивают при 0 °C в течение 1,0 ч. ЖХ-МС показала, что реакция сработала. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксибензолсульфонилхлорида 65-1 (9 мг, неочищенного) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт используют сразу на следующей стадии без очистки. ЖХМС: $[M+H]^+=514,0/516,0$.

Стадия 2. Соединение 65



Смесь 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксибензолсульфонилхлорида 65-1 (9 мг, неочищенного) и 2-метоксиэтан-1-амина 65-2 (6,13 мг, 81,61 мкмоль, 7,09 мкл) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции.

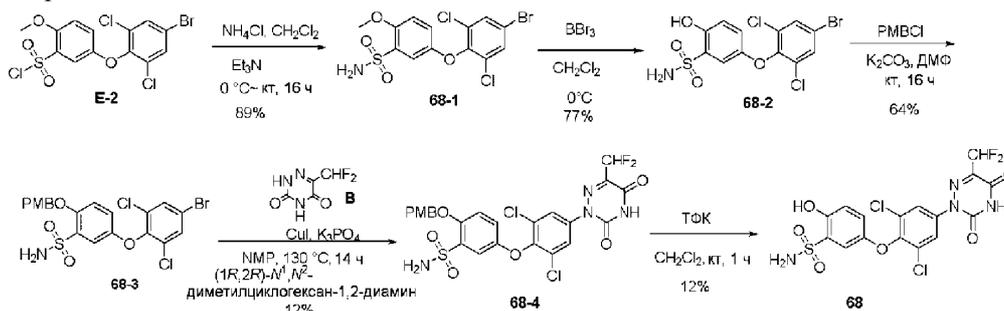
Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% ТФК), градиент: 39-49) Полученный раствор охлаждают до 0°C и 1 М HCl (0,5 мл) добавляют. Смесь сушат вымораживанием с получением 5-[2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-2-гидрокси-N-(2-метоксиэтил)бензолсульфонамида, соединения 65 (1,3 мг, соли HCl, 8% выход за три стадии вместе) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=553,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,80 (с, 2H), 7,16 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,68 (т, J=53,6 Гц, 1H), 3,37-3,35 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,06-3,02 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,1 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 11 ниже получают по примеру 27 для соединения 65.

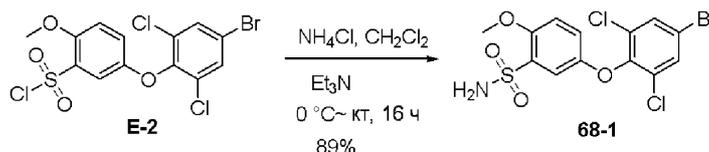
Таблица 11

Соед. №	ЖХ-МС, ¹ H и ¹⁹ F-ЯМР данные
66	ЖХМС: [M+H] ⁺ = 579,3. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,12 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,58-1,73 (м, 3H), 1,46-1,28 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -124,2 (с, 2F).
67	ЖХМС: [M+H] ⁺ =579,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,58-3,54 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,72-1,58 (м, 3H), 1,45-1,39 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 28. Синтез соединения 68

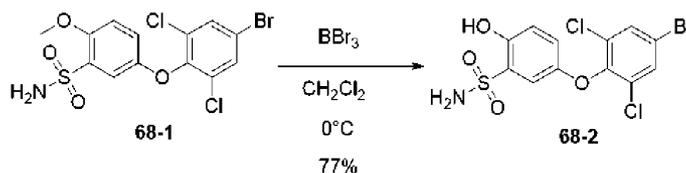


Стадия 1. 68-1



К смеси хлорида аммония (479,18 мг, 8,96 ммоль) и триэтиламина (1,36 г, 13,44 ммоль, 1,87 мл) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляют смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорида E-2 (пример 5) (1,0 г, 2,24 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток растирают с гексаном (20 мл) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонамида 68-1 (860 мг, 89% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=425,9/427,9.

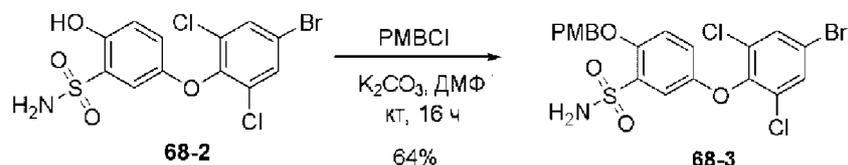
Стадия 2. 68-2



К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонамида 68-1 (200 мг, 468,28 мкмоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C добавляют раствор трибромида бора (1,17 г, 4,68 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. раствор Na-

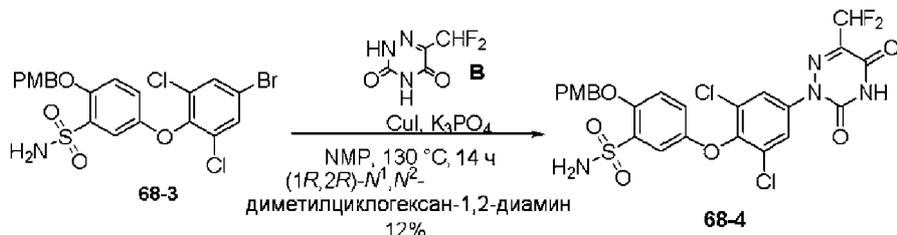
HCO_3 (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксибензолсульфонамида **68-2** (150 мг, 77% выход) в виде неочищенного продукта. Неочищенный продукт используют сразу на следующей стадии без очистки.

Стадия 3. **68-3**



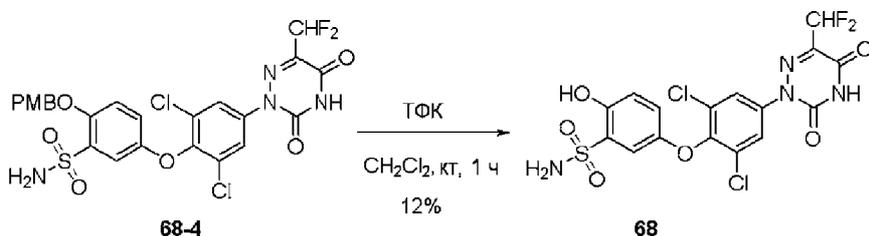
К смеси 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксибензолсульфонамида **68-2** (600 мг, 1,45 ммоль) и карбоната калия (602,25 мг, 4,36 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (227,48 мг, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ: EtOAc =5:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]бензолсульфонамида **68-3** (500 мг, 64% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=554,0/556,0$.

Стадия 4. **68-4**



Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]бензолсульфонамида **68-3** (300 мг, 562,62 мкмоль), 6-(диформетил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (183,51 мг, 1,13 ммоль), йодида меди (267,88 мг, 1,41 ммоль), фосфата калия (358,28 мг, 1,69 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (64,02 мг, 450,10 мкмоль) в NMP (4 мл) перемешивают в герметично закрытой пробирке при 130°C под защитой N_2 (г) в течение 14 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH_2Cl_2 : MeOH =10:1) с получением 5-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]бензолсульфонамида **68-4** (44 мг, 12% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=637,0$.

Стадия 5. Соединение **68**



К раствору 5-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]бензолсульфонамида **68-4** (54 мг, 87,75 мкмоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при кт добавляют ТФК (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в EtOAc (10 мл) и промывают насыщ. раствором NaHCO_3 (4 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH_2Cl_2 : MeOH =10:1) с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт растирают со смесью растворителя (гексан: CH_2Cl_2 =1:1) с получением сульфонида 5-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксибензола, соединения **68** (5,4 мг, 12% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС:

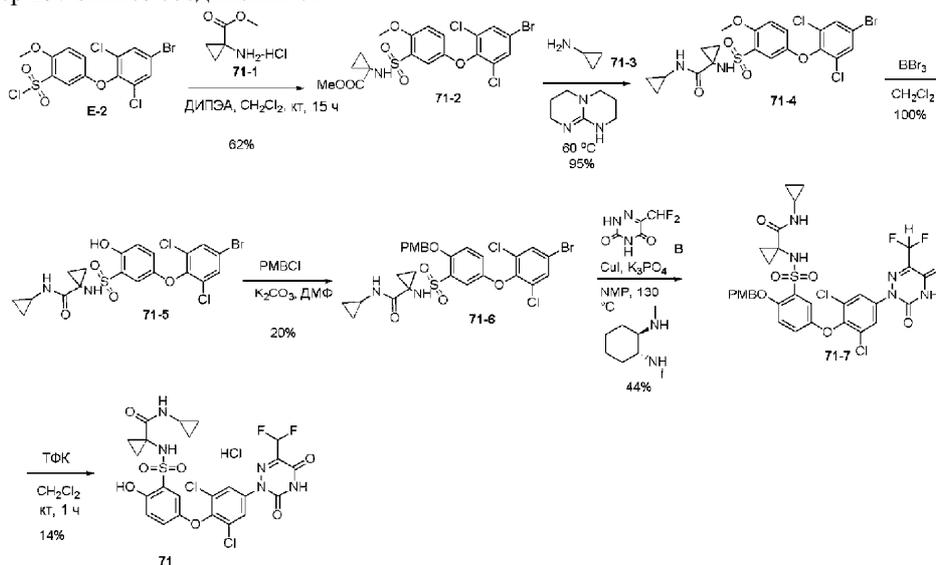
$[M-H]^- = 493,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (с, 2H), 7,19 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,8 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 12 ниже получают по примеру 28 для соединения 68.

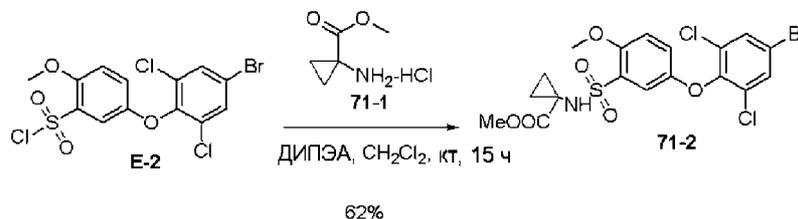
Таблица 12

Соед. №	ЖХ-МС, 1H и ^{19}F -ЯМР данные
69	ЖХМС: $[M+H]^+ = 574,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,11 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,84-3,71 (м, 1H), 2,88-2,75 (м, 1H), 2,48-2,41 (м, 2H), 2,25-2,18 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F). NOE и СЖХ подтверждает Соединение 69 как цис соединение.
70	ЖХМС: $[M+H]^+ = 565,0/566,9$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,12 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,35 (с, 2H), 0,58-0,67 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -123,9 (с, 2F).
102	ЖХМС: $[M+H]^+ = 485,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,37 (с, 1H), 2,64 (с, 3H).

Пример 29. Синтез соединения 71

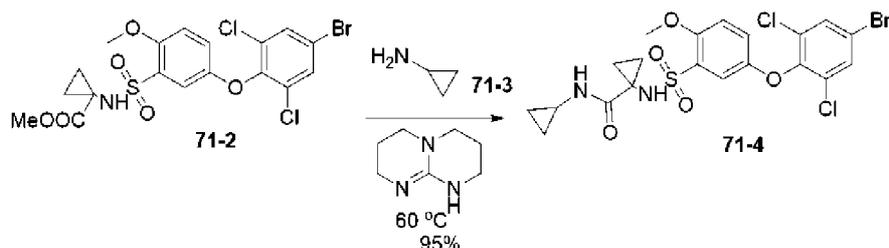


Стадия 1. 71-2



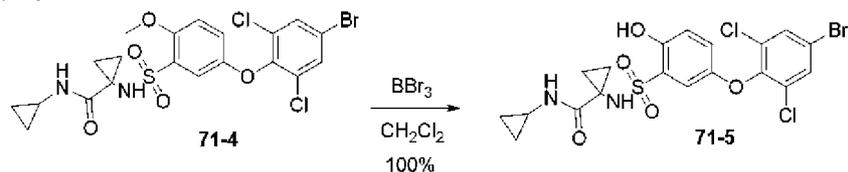
К раствору метил 1-аминоциклопропанкарбоксилата 71-1 (2,58 г, 22,40 ммоль) и ДИПЭА (4,34 г, 33,59 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) добавляют 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорид E-2 (пример 5) (5 г, 11,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Смесь выливают в H_2O (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением метил 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфонамино]циклопропанкарбоксилата 71-2 (3,7 г, 62% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 523,9/525,9$.

Стадия 2. 71-4



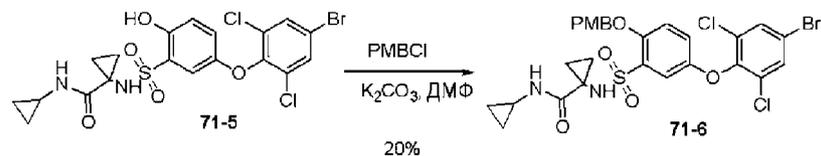
Раствор метил 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфониламино]циклопропанкарбоксилата 71-2 (600 мг, 1,14 ммоль) и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-а]пиримидина (159,02 мг, 1,14 ммоль) в циклопропанамине 71-3 (14,13 г, 247,41 ммоль, 17,14 мл) перемешивают при 60°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (CH₂Cl₂:CH₃OH=20:1) с получением 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфониламино]-N-циклопропил-циклопропанкарбоксамида 71-4 (600 мг, 95% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=549,0/551,0.

Стадия 3. 71-5



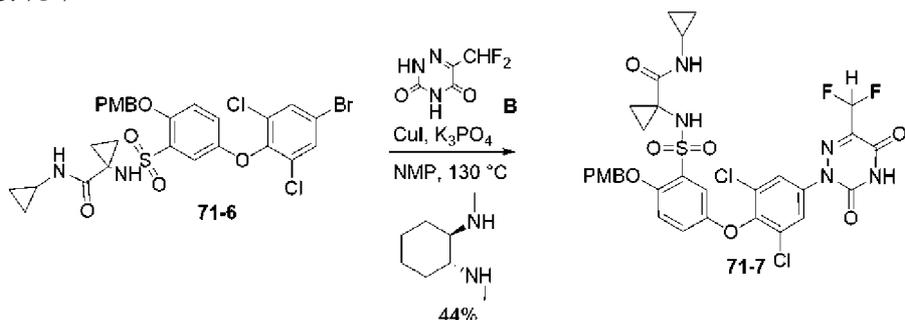
К раствору 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфониламино]-N-циклопропил-циклопропанкарбоксамида 71-4 (400 мг, 726,94 мкмоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляют BBr₃ (5,45 г, 21,81 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксифенил]сульфониламино]-N-циклопропил-циклопропанкарбоксамида 71-5 (430 мг, неочищенный) применяют на следующей стадии без очистки. ЖХМС: [M+H]⁺=534,9/536,9.

Стадия 4. 71-6



Раствор 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксифенил]сульфониламино]-N-циклопропил-циклопропанкарбоксамида 71-5 (430 мг, 801,91 мкмоль), PMBCl (182,86 мг, 1,20 ммоль) и K₂CO₃ (221,33 мг, 1,60 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=1:1) с получением 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфониламино]-N-циклопропил-циклопропанкарбоксамида 71-6 (110 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=677,0/678,9.

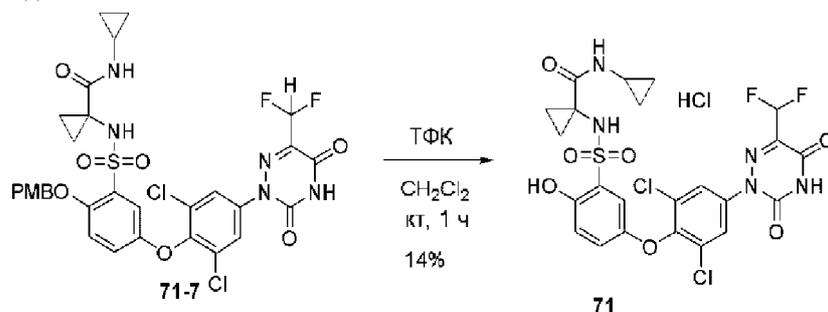
Стадия 5. 71-7



Смесь 1-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфониламино]-N-циклопропил-циклопропанкарбоксамида 71-6 (110 мг, 167,59 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-

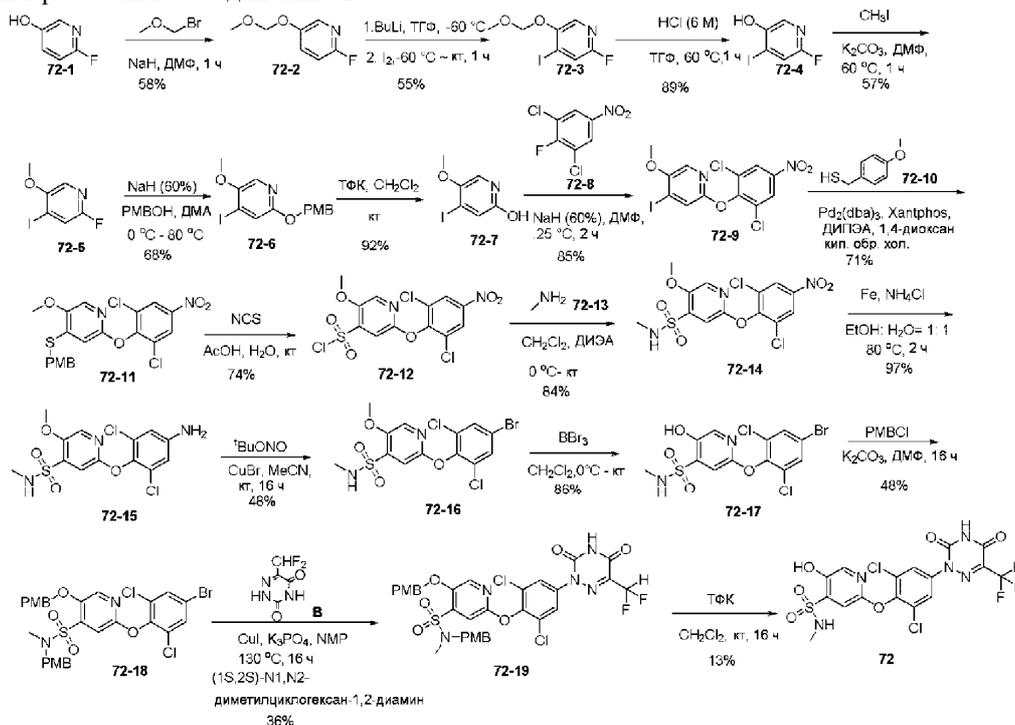
триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (54,66 мг, 335,18 мкмоль), N,N-диметилциклогексан-1,2-диамина (19,07 мг, 134,07 мкмоль), CuI (79,79 мг, 418,97 мкмоль) и K₃PO₄ (106,59 мг, 502,76 мкмоль) в NMP (2 мл) перемешивают при 130°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Смесь промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и воде (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:CH₃OH=10:1) с получением N-циклопропил-1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил-амино]циклопропанкарбоксамида 71-7 (55 мг, 44% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+ Na]⁺=760,1/762,0.

Стадия 6. Соединение 71

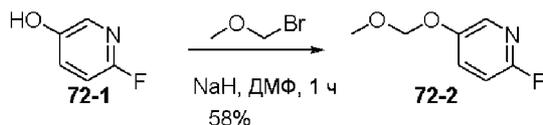


К раствору N-циклопропил-1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]сульфонил-амино]циклопропанкарбоксамида 71-7 (55 мг, 74,47 мкмоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляют TFA (740,00 мг, 6,49 ммоль, 0,5 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Смесь промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и воде (50 мл) сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Gemini 5u C18 100×21,2 мм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% TFA), градиент: 43-53). Полученный раствор охлаждают до 0°C и добавляют 1 М HCl (0,5 мл). Смесь сушат вымораживанием с получением N-циклопропил-1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксифенил]сульфонил-амино]циклопропанкарбоксамида, соединения 71 (6,6 мг, 14% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=618,0/620,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,83 (с, 2H), 7,10 (м, 2H), 6,99 (дд, J=6,8, 2,8 Гц, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 2,59- 2,54 (м, 1H), 1,27 (дд, J=8,8, 4,8 Гц, 2H), 1,02 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 2H), 0,72-0,67 (м, 2H), 0,49-0,45 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 30. Синтез соединения 72

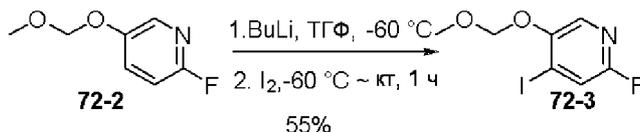


Стадия 1. 72-2



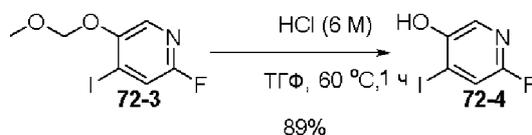
К раствору 6-фторпиридин-3-ола 72-1 (5,0 г, 44,21 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют гидрид натрия (2,03 г, 50,83 ммоль, 60% чистота). Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляют бром(метокси)метан (6,08 г, 48,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=10:1) показала, что реакция сработала. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=20:1) с получением 2-фтор-5-(метоксиметокси)пиридина 72-2 (4,0 г, 58% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: [M+H]⁺=158,0.

Стадия 2. 72-3



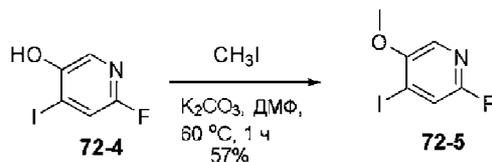
К раствору 2-фтор-5-(метоксиметокси)пиридина 72-2 (2,0 г, 12,73 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют раствор н-бутиллития в гексане (2,4 М, 7,95 мл) по каплям при -60°C. Смесь перемешивают при -60°C в течение 0,5 ч под защитой N₂. Затем добавляют йод (3,23 г, 12,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивают от -60°C до кт в течение 0,5 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=5:1) показала, что реакция сработала. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 2-фтор-4-йод-5-(метоксиметокси)пиридина 72-3 (2,0 г, 55% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=284,0.

Стадия 3. 72-4



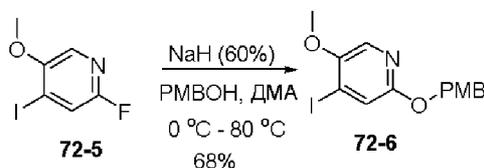
К раствору 2-фтор-4-йод-5-(метоксиметокси)пиридина 72-3 (0,8 г, 2,83 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют 6М HCl в воде (3 мл, 18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=5:1, R_f=0,2) показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением 6-фтор-4-йод-пиридин-3-ола 72-4 (600 мг, 89% выход) в виде неочищенного продукта. Неочищенный продукт используют сразу на следующей стадии без очистки. ЖХМС: [M+H]⁺=240,0.

Стадия 4. 72-5



К смеси 6-фтор-4-йодпиридин-3-ола 72-4 (0,5 г, 2,09 ммоль), йодметана (890,88 мг, 6,28 ммоль) и карбоната калия (867,45 мг, 6,28 ммоль) в ДМФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=10:1, R_f=0,3) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 2-фтор-4-йод-5-метоксипиридина 72-5 (0,3 г, 57% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: [M+H]⁺=254,0.

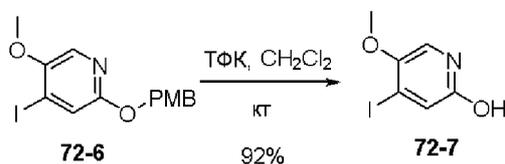
Стадия 5. 72-6



К смеси (4-метоксифенил)метанола (196,59 мг, 1,42 ммоль) добавляют гидрид натрия (66,39 мг, 1,66 ммоль, 60%) в ДМА (2,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавля-

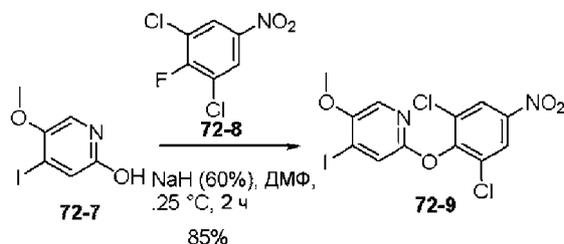
ют 2-фтор-4-йод-5-метоксипиридин 72-5 (0,3 г, 1,19 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 30 мин. ТСХ (ПЭ:EtOAc=10:1 R_f =0,4) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 4-йод-5-метокси-2-[(4-метоксифенил)метокси]пиридина 72-6 (0,3 г, 68% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=394,1$.

Стадия 6. 72-7



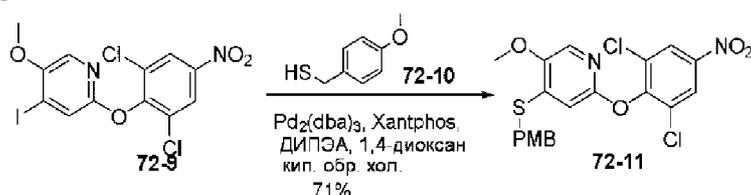
К смеси 4-йод-5-метокси-2-[(4-метоксифенил)метокси]пиридина 72-6 (1,6 г, 4,31 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,46 г, 21,55 ммоль, 1,66 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 30 мин. ТСХ (ПЭ:EtOAc=2:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением 4-йод-5-метокси-2-пиридин-2-ола 72-7 (1,0 г, 92% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=252,0$.

Стадия 7. 72-9



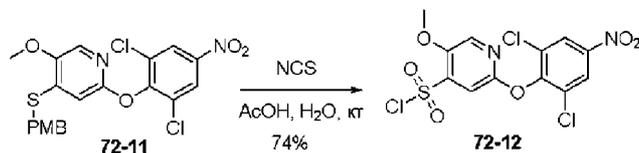
К раствору 4-йод-5-метоксипиридин-2-ола 72-7 (1,0 г, 3,98 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют гидрид натрия (239,00 мг, 5,98 ммоль, 60%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 30 мин. Затем добавляют 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензол 72-8 (1,25 г, 5,98 ммоль) и смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-йод-5-метоксипиридина 72-9 (1,5 г, 85% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=440,9$.

Стадия 8. 72-11



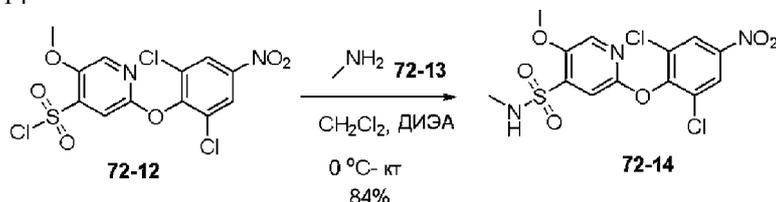
Смесь 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-йод-5-метоксипиридина 72-9 (0,2 г, 453,51 мкмоль), (4-метоксифенил)метантиола 72-10 (104,92 мг, 680,26 мкмоль), ДИПЭА (117,23 мг, 907,23 мкмоль), (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она; палладия (41,53 мг, 45,35 мкмоль) и (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксанто-4-ил)дифенилфосфана (52,48 мг, 90,70 мкмоль) в диоксане (3 мл) перемешивают при 110°C в течение 16 ч под защитой N_2 . ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина 72-11 (150 мг, 71% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=467,1$.

Стадия 9. 72-12



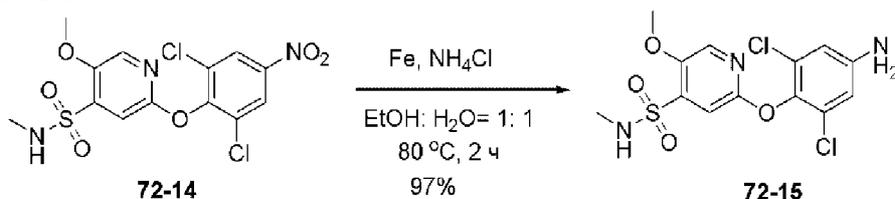
Смесь 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина 72-11 (0,2 г, 427,97 мкмоль) и 1-хлорпирролидин-2,5-диона (285,74 мг, 2,14 ммоль) в HOAc (3 мл) и воде (1 мл) перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метоксипиридин-4-сульфонилхлорида 72-12 (150 мг, 74% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=413,1.

Стадия 10. 72-14



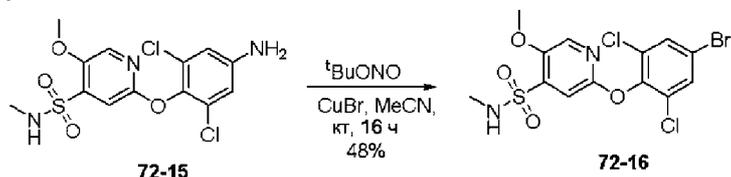
К смеси метанамина 72-13 (45,05 мг, 1,45 ммоль) и N,N-диэтилэтанамина (293,57 мг, 2,90 ммоль, 404,37 мкл) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляют 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метоксипиридин-4-сульфонилхлорида 72-12 (0,12 г, 290,12 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метокси-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-14 (100 мг, 84% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=408,0.

Стадия 11. 72-15



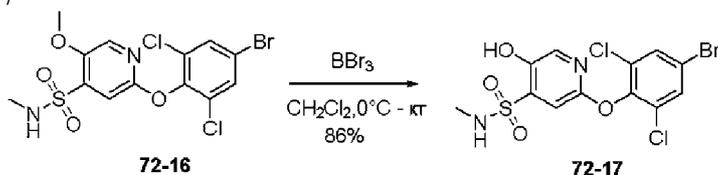
Смесь 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метокси-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-14 (0,1 г, 244,97 мкмоль), Fe (136,80 мг, 2,45 ммоль) и хлорида аммония (131,04 мг, 2,45 ммоль, 85,65 мкл) в этаноле (3 мл) и воде (3 мл) перемешивают при 80 °C в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют и выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением 2-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-15 (90 мг, 97% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=378,0.

Стадия 12. 72-16



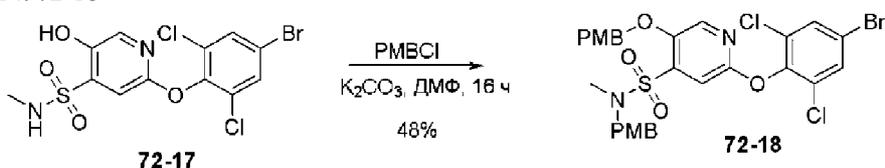
Смесь 2-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-15 (90 мг, 237,95 мкмоль), CuBr (51,20 мг, 356,93 мкмоль) и трет-бутилнитрита (49,07 мг, 475,90 мкмоль) в CH₃CN (5 мл) перемешивают при 25 °C под защитой N₂ (г) в течение 16 ч. ЖХ-МС показала, что реакция сработала. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:MeOH=20:1) с получением 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-16 (50 мг, 48% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=441,0/443,0.

Стадия 13. 72-17



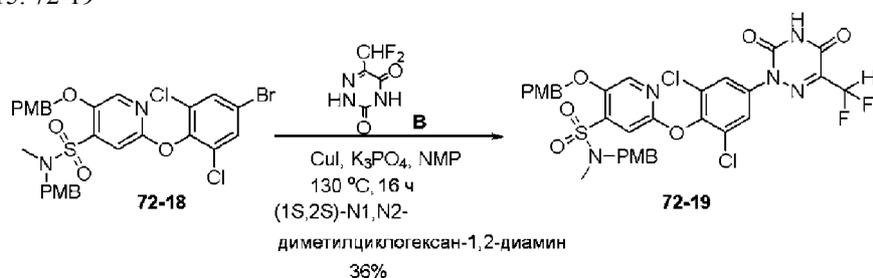
К раствору 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-16 (0,24 г, 542,85 мкмоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0°C добавляют раствор трибромид бора (1,17 г, 4,68 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NaHCO_3 (50 мл) раствор и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-гидрокси-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-17 (200 мг, 86% выход) в виде неочищенного продукта, который используют сразу на следующей стадии без очистки.

Стадия 14. 72-18



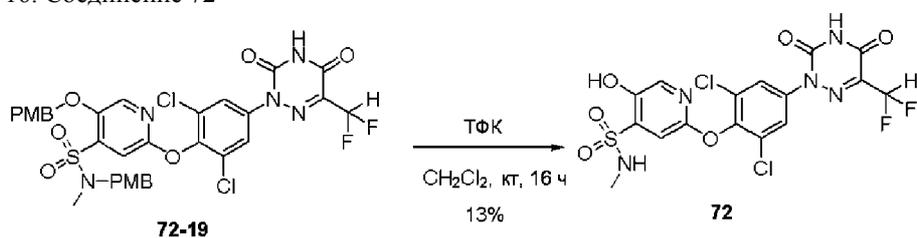
К смеси 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-гидрокси-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-17 (0,20 г, 467,20 мкмоль) и карбоната калия (193,71 мг, 1,40 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют 1-(хлорметил)-4-метоксифенил (87,80 мг, 560,64 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ: $\text{EtOAc}=5:1$) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ: $\text{EtOAc}=5:1$) с получением 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-[(4-метоксифенил)метокси]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-18 (0,15 г, 48% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=667,0/669,0$.

Стадия 15. 72-19



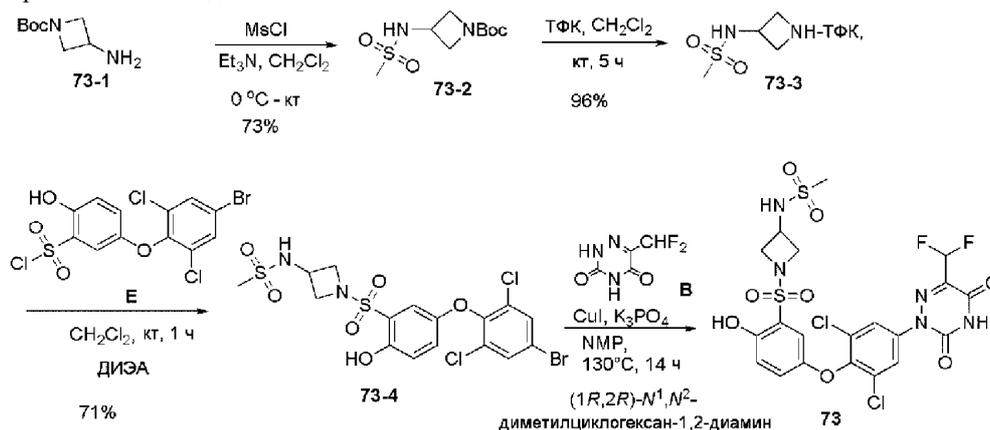
Смесь 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-[(4-метоксифенил)метокси]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-18 (0,1 г, 149,62 мкмоль), 6-(дифторметил)-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (48,80 мг, 299,23 мкмоль), (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (17,03 мг, 119,69 мкмоль, 18,87 мкл), K_3PO_4 (95,27 мг, 448,85 мкмоль) и йодида меди (71,24 мг, 374,04 мкмоль) в NMP (4 мл) перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NH_4Cl (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$) с получением 2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-[(4-метоксифенил)метокси]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-19 (40 мг, 36% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=750,9$.

Стадия 16. Соединение 72

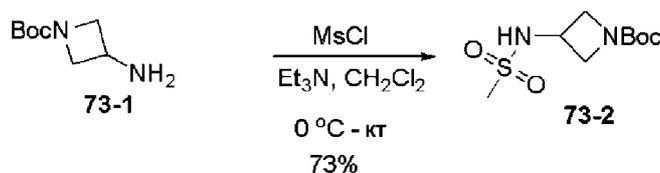


К раствору 2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-[(4-метоксифенил)метокси]-N-метилпиридин-4-сульфонамида 72-19 (50 мг, 79,31 мкмоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют ТФК (1 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH_2Cl_2 :MeOH=10:1) с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество затем очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 35-50) с получением 2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-N-метилпиридин-4-сульфонамида, соединения 72 (5,4 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=510,0$. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,37 (с, 1H), 6,70 (т, J=53,2 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,1 (с, 2F).

Пример 31. Синтез соединения 73

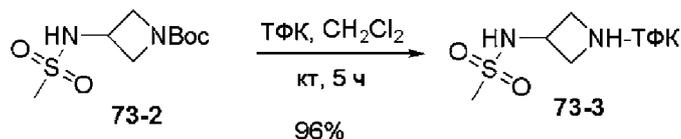


Стадия 1. 73-2



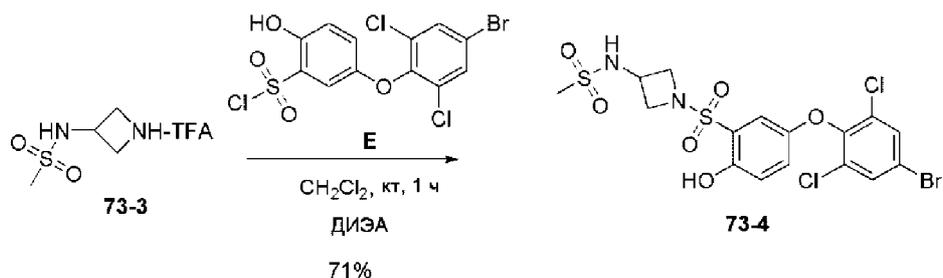
К раствору трет-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилата 73-1 (4,2 г, 24,39 ммоль) и триэтиламина (7,40 г, 73,16 ммоль, 10,20 мл) в CH_2Cl_2 (50 мл) при 0°C добавляют метансульфонилхлорид (2,79 г, 24,39 ммоль, 1,89 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (200 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением трет-бутил 3-(метансульфонамидо)азетидин-1-карбоксилата 73-2 (4,5 г, 73% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=273,1$.

Стадия 2. 73-3



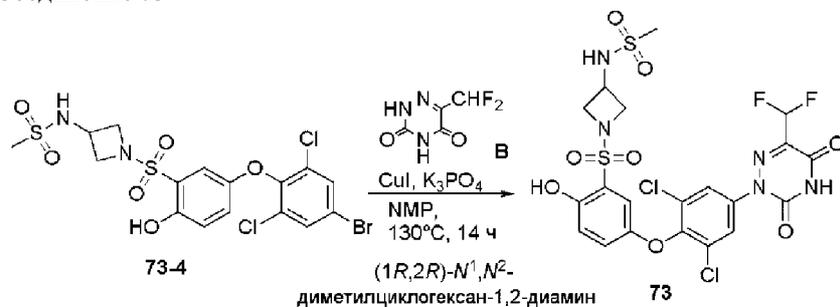
К раствору трет-бутил 3-(метансульфонамидо)азетидин-1-карбоксилата 73-2 (4,5 г, 17,98 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (10,25 г, 89,89 ммоль, 6,93 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 5 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением N-(1-(2,2,2-трифторацетил)-1λ⁴-азетидин-3-ил)метансульфонамида 73-3 (4,26 г, 96% выход) в виде остатка. Остаток используют сразу на следующей стадии без очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=151,1$.

Стадия 3. 73-4



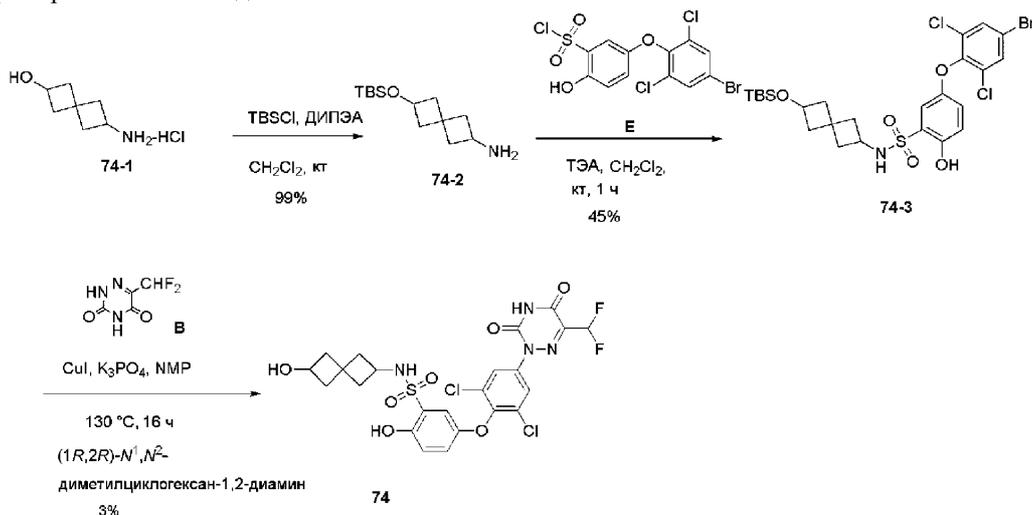
К раствору N-(1-(2,2,2-трифторацетил)-1Н-азетидин-3-ил)метансульфонамида 73-3 (173,64 мг, 1,16 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (448 мг, 3,47 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксибензолсульфонилхлорид, Промежуточное соединение E (пример 5) (500 мг, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (500 мл) и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:MeOH=20:1) с получением N-(1-((5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)метансульфонамида 73-4 (450 мг, 71% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=545,1/547,1.

Стадия 4. Соединение 73

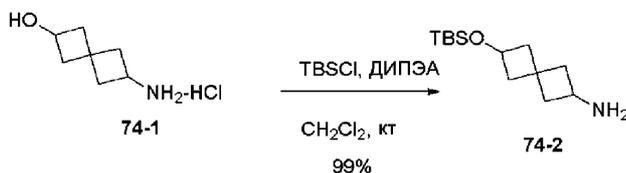


Смесь N-(1-((5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)метансульфонамида 73-4 (200 мг, 366,14 мкмоль), 6-(диформетил)-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (пример 2) (59,71 мг, 366,14 мкмоль), йодида меди (174,33 мг, 915,35 мкмоль), фосфата калия (233,16 мг, 1,10 ммоль) и (1R,2R)-N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-диамина (41,66 мг, 292,91 мкмоль) в NMP (10 мл) перемешивают при 130°C в течение 14 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NH₄Cl (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) с получением светло-желтого твердого вещества. Светло-желтое твердое вещество очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 25-35) с получением N-[1-[5-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксифенил]сульфонил]азетидин-3-ил]метансульфонамида, соединения 73 (2,8 мг, 1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=628,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,14-7,13 (м, 2H), 7,05 (дд, J=8,4, 3,2 Гц, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,19-4,12 (м, 3H), 3,86-3,83 (м, 2H), 2,88 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,0 (с, 2F).

Пример 32. Синтез соединения 74

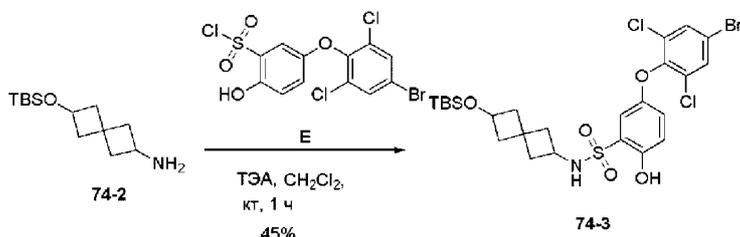


Стадия 1. 74-2



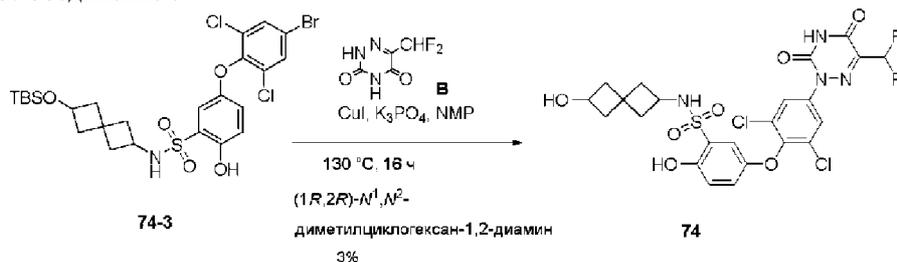
К раствору 6-аминоспиро[3,3]гептан-2-ола 74-1 (300 мг, 1,83 ммоль, НС) в CH₂Cl₂ (6 мл) добавляют ДИПЭА (710,78 мг, 5,50 ммоль, 957,93 мкл) и трет-бутил-хлордиметилсилан (552,61 мг, 3,67 ммоль, 682,24 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь концентрируют в вакууме с получением 2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиспиро[3,3]гептан-6-амина 74-2 (440 мг, 99% выход) в виде бесцветного масла, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: [M+H]⁺=242,3.

Стадия 2. 74-3



К раствору 2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиспиро[3,3]гептан-6-амина 74-2 (1,67 г, 6,94 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляют ДИПЭА (6,94 ммоль, 1,21 мл) и 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксибензолсульфонилхлорид, промежуточное соединение Е (пример 5) (600 мг, 1,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. После удаления растворителя, к остатку добавляют 30 мл воды. Смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органический слой сушат и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (EtOAc:ПЭ=1:5) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-*N*-[2-(трет-бутил(диметил)силил)оксиспиро[3,3]гептан-6-ил]-2-гидроксибензолсульфонамида 74-3 (400 мг, 45% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: [M+Na]⁺=658,0.

Стадия 3. Соединение 74



Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-*N*-[2-(трет-бутил(диметил)силил)оксиспиро[3,3]гептан-6-ил]-2-гидроксибензолсульфонамида 74-3 (100 мг, 156,87 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона, промежуточного соединения В (примера 2) (51,16 мг, 313,73 мкмоль), (1*S*,2*S*)-*N*¹,*N*²-

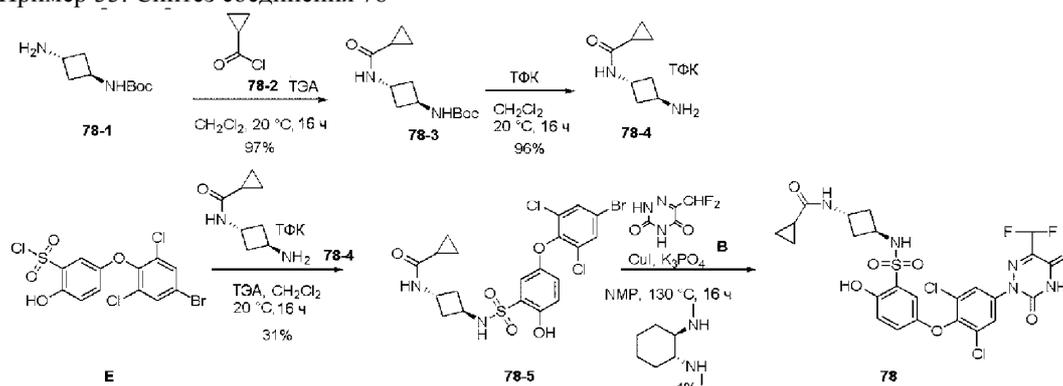
диметилциклогексан-1,2-диамина (15,62 мг, 109,81 мкмоль, 17,32 мкл), трифосфата калия (99,89 мг, 470,60 мкмоль) и йодида меди (74,69 мг, 392,17 мкмоль) в NMP (2 мл) перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (30 мл) и фильтруют над слоем целита. 10 мл воды добавляют к фильтрату, который экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 50-60) с получением 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидрокси-N-(2-гидроксипиро[3,3]гептан-6-ил)бензолсульфонамида, соединения 74 (2,7 мг, 3% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=627,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,10-7,06 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,60-3,52 (м, 1H), 3,32-3,26 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 2,04-2,01 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,88-1,77 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,2 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 13 ниже получают по примеру 32 для соединения 74.

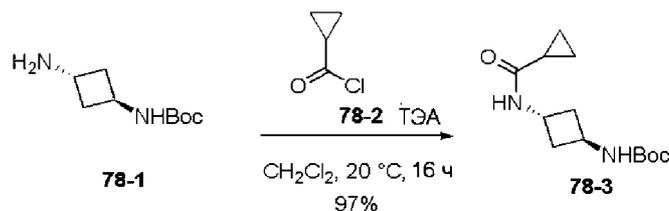
Таблица 13

Соед. №	ЖХ-МС, ¹ H и ¹⁹ F-ЯМР данные
75	ЖХМС: [M+H] ⁺ =579,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,14-7,03 (м, 2H), 6,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,15-4,06 (м, 1H), 3,61-3,51 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,77-1,53 (м, 4H), 1,45-1,36 (м, 1H), ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -124,2 (с, 2F).
76	ЖХМС: [M+H] ⁺ = 565,0/567,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,14 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,70 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,39-4,31 (м, 1H), 3,51-3,43 (м, 3H), 3,22-3,20 (м, 1H), 1,92-1,89 (м, 1H), 1,86-1,78 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -124,1 (с, 2F).
77	ЖХМС: [M+H] ⁺ =565,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (т, J=53,2 Гц, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 3,44-3,49 (м, 3H), 3,20-3,23 (м, 1H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 33. Синтез соединения 78



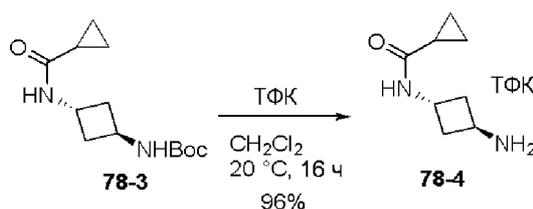
Стадия 1. 78-3



К смеси трет-бутил N-(3-аминоциклобутил)карбамата 78-1 (200 мг, 1,07 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляют ТЭА (325,98 мг, 3,22 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид 78-2 (112,25 мг, 1,07 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 16 ч. ЖХМС показала потребление материала и образование продукта. Реакционную смесь промывают водой (2 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенный органи-

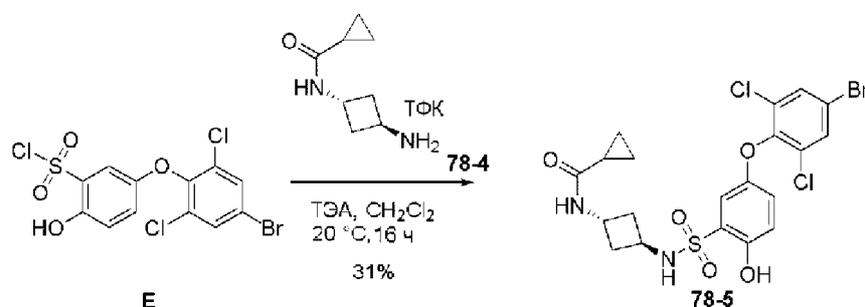
ческий слой промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением трет-бутил N-[3-(циклопропанкарбониламино)циклобутил]карбамат 78-3 (280 мг, 97% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=199,1$.

Стадия 2. 78-4



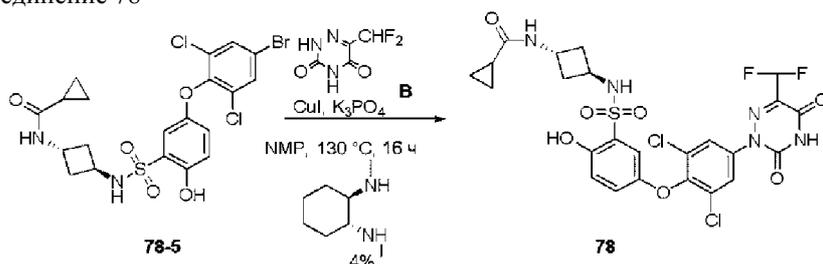
К смеси трет-бутил N-[3-(циклопропанкарбониламино)циклобутил]карбамата 78-3 (200 мг, 786,40 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют ТФК (448,32 мг, 3,93 ммоль) и перемешивают при 20°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением N-[3-(2,2,2-трифторацетил)амино]циклобутил]циклопропанкарбоксамид 78-4 (200 мг, 96% выход) в виде светло-желтого твердого вещества, который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=155,2$.

Стадия 3. 78-5



К смеси N-(3-аминоциклобутил)циклопропанкарбоксамид 78-4 (178,28 мг, 1,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют ТЭА (350,95 мг, 3,47 ммоль) и 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксибензолсульфонилхлорид, промежуточное соединение E (пример 5) (500 мг, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 16 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и образование продукта. Реакционную смесь промывают водой (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=10:1$) с получением N-[3-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксифенил]сульфонил]амино]циклобутил]циклопропанкарбоксамид 78-5 (200 мг, 31% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=548,9/550,9$.

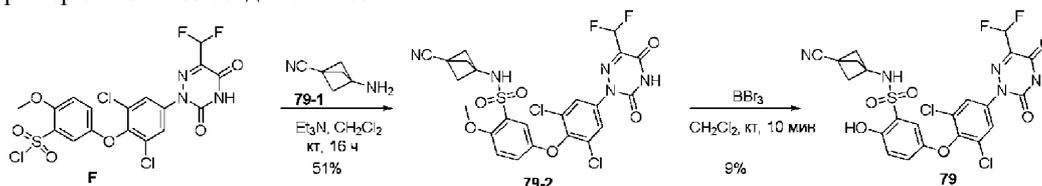
Стадия 4. Соединение 78



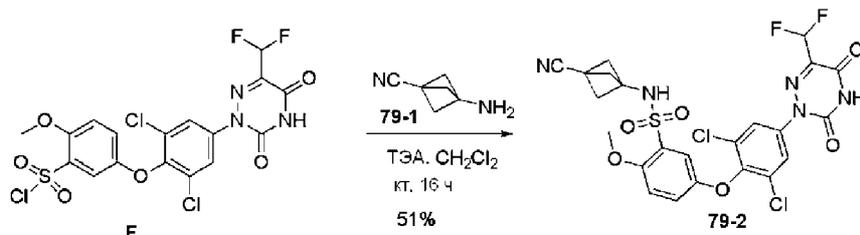
К смеси N-[3-[[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидроксифенил]сульфонил]амино]циклобутил]циклопропанкарбоксамид 78-5 (200 мг, 363,47 мкмоль) в NMP (3 мл) добавляют 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-дион, промежуточное соединение B (пример 2) (118,55 мг, 726,94 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (41,36 мг, 290,78 мкмоль), K_3PO_4 (231,17 мг, 1,09 ммоль) и CuI (173,06 мг, 908,68 мкмоль). Смесь перемешивают при 130°C в течение 16 ч под атмосферой N_2 . ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь промывают водой (2 мл) и экстрагируют EtOAc (3×4 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (4 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, подвижная фаза: MeCN- H_2O (0,1% FA), градиент: 40-50) с получением N-[3-[[5-[[2,6-дихлор-4-[[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксифенил]сульфонил]амино]циклобутил]циклопропанкарбоксамид, соединения 78 (1,1 мг, 4% выход). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=631,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,71 (с, 2H), 7,01 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,8 Гц, 3,2 Гц, 1H), 6,86 (д,

J=9,2 Гц, 1H), 6,60 (т, J=53,2 Гц, 1H), 4,00-3,97 (м, 1H), 3,83-3,79 (м, 1H), 2,11-2,09 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,42-1,43 (м, 1H), 0,69-0,68 (м, 2H), 0,61-0,63 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 34. Синтез соединения 79

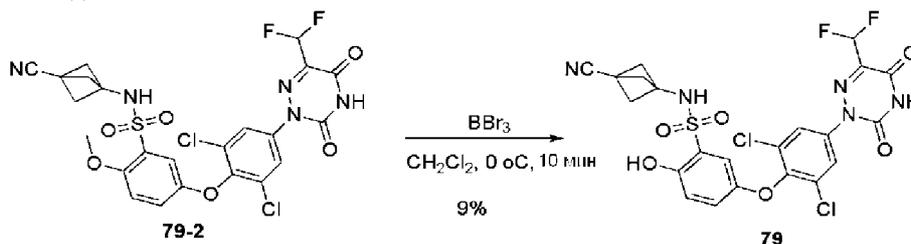


Стадия 1. 79-2



К раствору 3-аминобицикло[1,1,1]пентан-1-карбонитрила 79-1 (20,45 мг, 189,14 мкмоль) и N,N-диэтилэтанамина (24,45 мг, 189,14 мкмоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляют 5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорид, промежуточное соединение F (пример 6) (50 мг, 94,57 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакцию концентрируют в вакууме и очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:CH₃OH=10:1) с получением N-(3-цианобицикло[1,1,1]пентан-1-ил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-метоксибензолсульфонамида 79-2 (29 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=600,0.

Стадия 2. Соединение 79

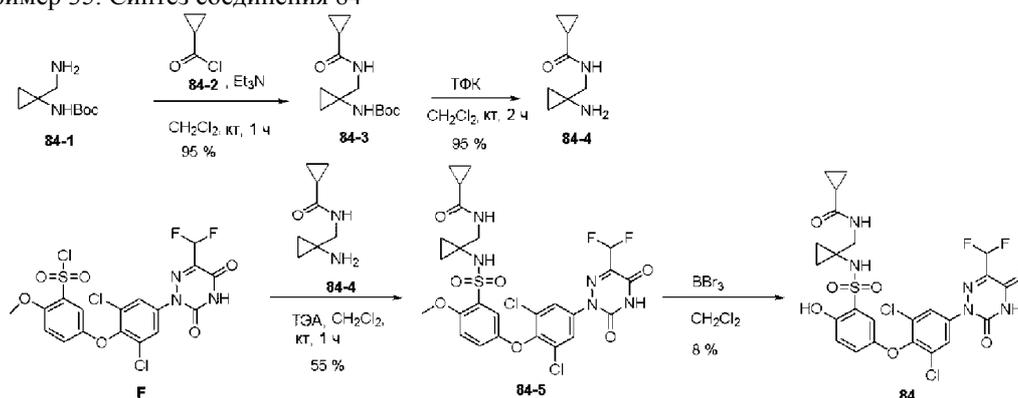


К раствору N-(3-цианобицикло[1,1,1]пентан-1-ил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-метоксибензолсульфонамида 79-2 (26 мг, 43,31 мкмоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляют BBr₃ (0,5 мл) при 0°C. Реакцию перемешивают при 0°C в течение 10 мин. ТСХ показала завершение реакции. Реакцию гасят добавлением воды (0,1 мл) и концентрируют в вакууме. Затем полученную смесь очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Xbridge 5u C18 150×19 мм, подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 40-50) с получением N-(3-цианобицикло[1,1,1]пентан-1-ил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамида, соединения 79 (2,4 мг, 9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=607,9. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,84 (с, 2H), 7,15 (дд, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 2,19 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,2 (с, 2F).

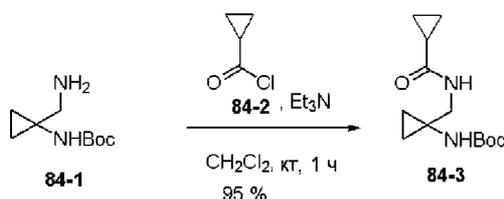
Соединения формулы (I') или (I) в табл. 14 ниже получают по примеру 34 для соединения 79.

Соед. №	ЖХ-МС, ¹ H и ¹⁹ F-ЯМР данные
80	ЖХМС: [M+H] ⁺ =565,0 ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,14 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 2,97 (с, 2H), 0,65-0,62 (м, 2H), 0,51-0,48 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -124,2 (с, 2F).
81	ЖХМС: [M+H] ⁺ =577,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,83 (с, 2H), 7,16-7,06 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,72 (т, J=52,8 Гц, 1H), 3,30 (с, 6H), ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -124,2 (с, 2F).
82	ЖХМС: [M+H] ⁺ =627,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,14-7,04 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,12- 3,99 (м, 1H), 3,73-3,61 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,50-2,57 (м, 2H), 2,47-2,33 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -124,2 (с, 2F).
83	ЖХМС: [M+H] ⁺ =598,9. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (с, 2H), 7,06 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,62 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,20-4,15 (м, 2H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,96-3,91(м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -124,3 (с, 2F).

Пример 35. Синтез соединения 84

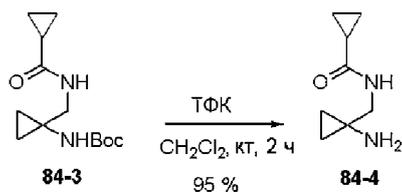


Стадия 1. 84-3



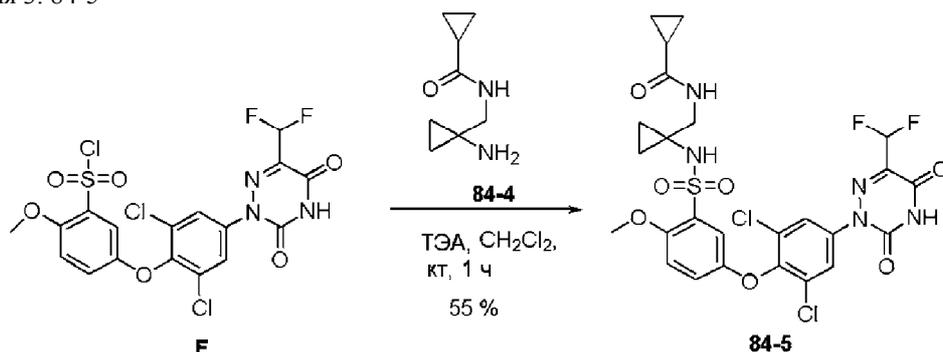
Смесь циклопропанкарбонилхлорида 84-2 (145,93 мг, 1,40 ммоль, 126,89 мкл), трет-бутил N-[1-(аминометил)циклопропил]карбамата 84-1 (200 мг, 1,07 ммоль) и ТЭА (325,98 мг, 3,22 ммоль, 449,01 мкл) в CH₂Cl₂ (3 мл) перемешивают при 25°С в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме с получением трет-бутил N-[1-[(циклопропан карбониламино)метил]циклопропил]карбамата 84-3 (260 мг, 95% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=255,1.

Стадия 2. 84-4



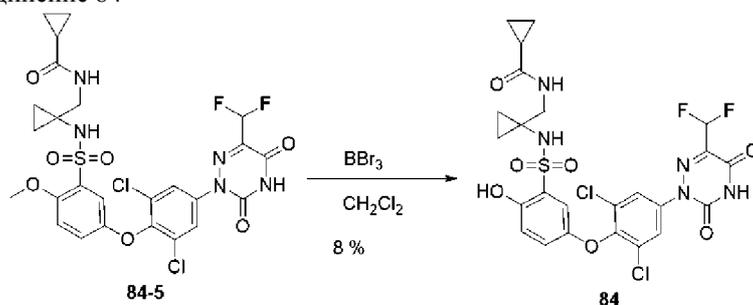
Смесь трет-бутил N-[1-[(циклопропанкарбониламино)метил]циклопропил]карбамата 84-3 (260 мг, 1,02 ммоль) и ТФК (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь концентрируют с получением N-[(1-аминоциклопропил)метил]циклопропанкарбоксамида 84-4 (150 мг, 95% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=155,1$.

Стадия 3. 84-5



Смесь 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксибензолсульфонилхлорида F (60 мг, 113,49 мкмоль), N-[(1-аминоциклопропил)метил]циклопропанкарбоксамида 84-4 (35,00 мг, 226,97 мкмоль) и ТЭА (34,45 мг, 340,46 мкмоль, 47,45 мкл) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$) с получением N-[[1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил]сульфониламино]циклопропил]метил]циклопропанкарбоксамида 84-5 (40 мг, 55% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=646,0$.

Стадия 4. Соединение 84

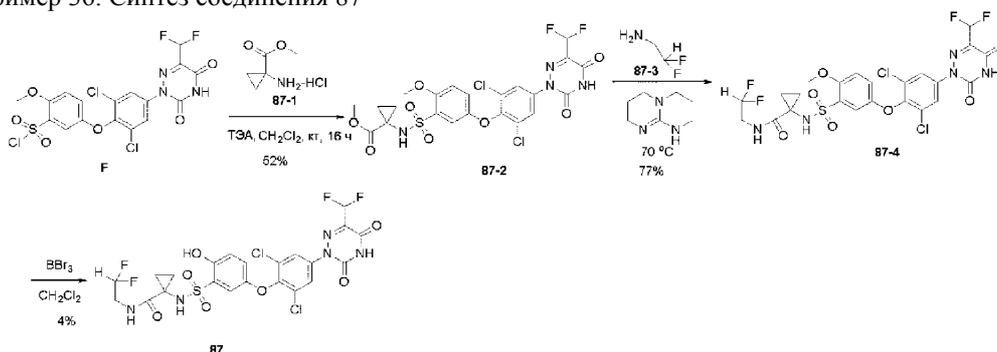


К раствору N-[[1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил]сульфониламино]циклопропил]метил]циклопропанкарбоксамида 84-5 (40 мг, 61,88 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют трибромид бора (15,50 мг, 61,88 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×13 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150×19 мм, подвижная фаза: $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ (0,1% ТФК), градиент: 40-50). Полученный раствор охлаждают до 0°C и добавляют 1 М HCl (0,5 мл). Смесь сушат вымораживанием с получением N-[[1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксифенил]сульфониламино]циклопропил]метил]циклопропанкарбоксамида, соединения 84 (3,2 мг, 8% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=632,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,07-7,10 (м, 2H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,21 (с, 2H), 1,54-1,57 (м, 1H), 0,85-0,71 (м, 4H), 0,70-0,58 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,3 (с, 2F).

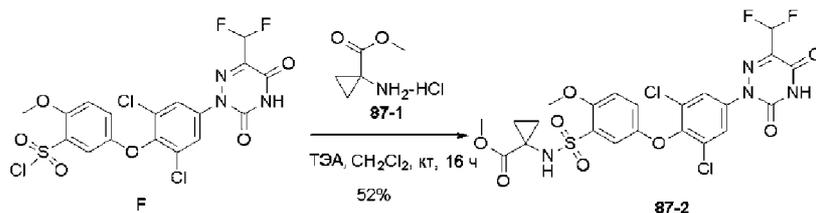
Соединения формулы (I') или (I) в табл. 15 ниже получают по примеру 35 для соединения 84.

Соед. №	ЖХ-МС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
85	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=644,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 1,99 (с, 6H), 1,47-1,40 (м, 1H), 0,79-0,73 (м, 2H), 0,73-0,66 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).
86	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=632,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,86-3,74 (м, 1H), 3,45-3,36 (м, 1H), 2,46-2,34 (м, 2H), 1,86-1,74 (м, 2H), 1,52-1,42 (м, 1H), 0,81-0,62 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (375 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 36. Синтез соединения 87

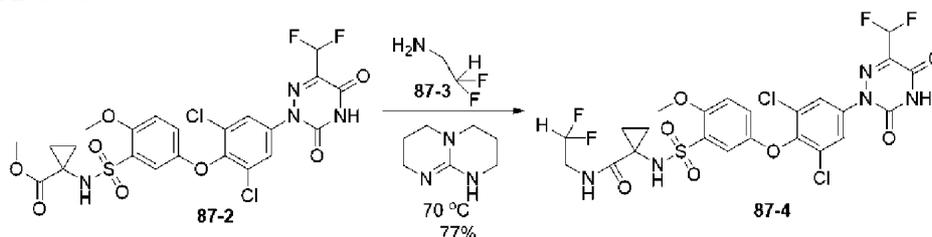


Стадия 1. 87-2



К раствору метил 1-аминоциклопропанкарбоксилата; гидрохлорида 87-1 (86,02 мг, 567,43 мкмоль) и ТЭА (57,42 мг, 567,43 мкмоль, 79,09 мкл) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил сульфониламиноциклопропанкарбоксилат, промежуточное соединение F (пример 6) (100 мг, 189,14 мкмоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=20:1$) с получением метил 1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил]сульфониламино]циклопропанкарбоксилата, 87-2 (60 мг, 52% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=607,0$.

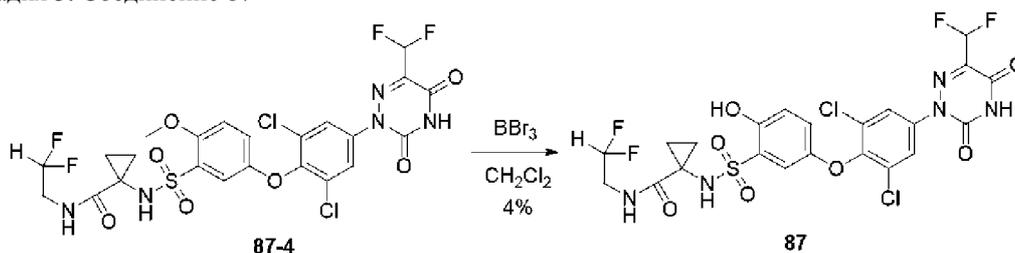
Стадия 2. 87-4



Раствор метил 1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил]сульфониламино]циклопропанкарбоксилата 87-2 (60 мг, 98,79 мкмоль) и TBD (41,25 мг, 296,36 мкмоль) в 2,2-дифторэтанамине 87-3 (1,15 г, 14,19 ммоль, 1 мл) перемешивают при 70°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ: $\text{EtOAc}=1:1$) с получением 1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил]сульфониламино]

но]-N-(2,2-дифторэтил)циклопропанкарбоксиамида 87-4 (50 мг, 77% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[M+H]^+=655,9$.

Стадия 3. Соединение 87

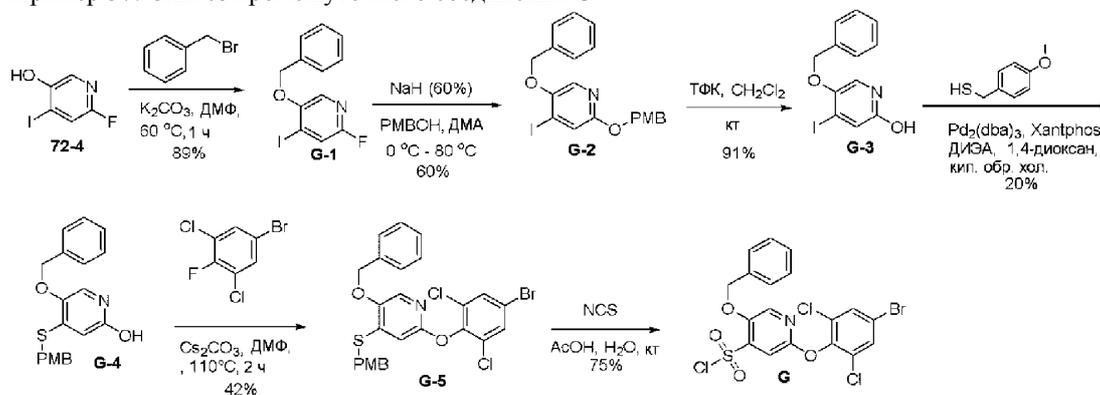


К раствору 1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксифенил]сульфониламино]-N-(2,2-дифторэтил)циклопропанкарбоксиамида 87-4 (50 мг, 76,17 мкмоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют BBr_3 (190,44 мг, 761,74 мкмоль) при $0^\circ C$. Смесь перемешивают при $0^\circ C$ в течение 15 мин. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют $EtOAc$ (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (хроматографические колонки: Kromasil 100-5 C18 5 мкм $100 \times 21,5$ мм, подвижная фаза: $MeCN-H_2O$ (0,1% FA), градиент: 40-50) с получением 1-[[5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидроксифенил]сульфониламино]-N-(2,2-дифторэтил)циклопропанкарбоксиамида, соединения 87 (2,0 мг, 4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=642,2$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,13-7,09 (м, 2H), 6,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 5,84 (тт, $J=56,1, 4,0$ Гц, 1H), 3,56 (тд, $J=14,8, 4,0$ Гц, 2H), 1,28-1,25 (м, 2H), 1,01-0,98 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F), -124,2 (с, 2F).

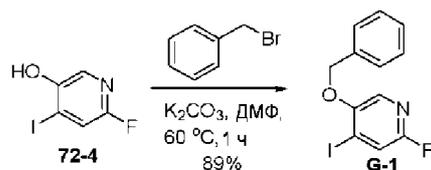
Соединения формулы (I') или (I) в табл. 16 ниже получают по примеру 36 для соединения 87.

Соед. №	ЖХ-МС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
88	ЖХМС: $[\text{MS} + \text{H}]^+ = 616,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,19 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 5,83 (тт, $J=56,0, 4,0$ Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,53 (тд, $J=15,2, 4,4$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,3 (с, 2F), -124,3 (с, 2F).
89	ЖХМС: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 632,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,13-7,10 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 2,27-2,20 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 2H), 1,74-1,65 (м, 2H), 1,26-1,23 (м, 2H), 1,05-1,02 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
90	ЖХМС: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 646,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (с, 2H), 7,11-7,08 (м, 2H), 6,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,04-4,01 (м, 1H), 1,90-1,87 (м, 2H), 1,73-1,70 (м, 2H), 1,60-1,57 (м, 2H), 1,42-1,37 (м, 2H), 1,27-1,24 (м, 2H), 1,02-0,99 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,3 (с, 2F).
91	ЖХМС: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 632,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,18 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,03-7,00 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,48-3,46 (м, 1H), 3,22-3,19 (м, 1H), 3,14-3,12 (м, 1H), 1,93-1,88 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,14-1,11 (м, 2H), 0,91-0,88 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,3 (с, 2F).
92	ЖХМС: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 632,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 2H), 7,12 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,43-2,31 (м, 2H), 2,16-2,08 (м, 2H), 1,86-1,67 (м, 2H), 0,72-0,67 (м, 2H), 0,50-0,42 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
93	ЖХМС: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 636,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (с, 2H), 7,13 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,60-2,55 (м, 1H), 1,27 (дд, $J=8,4, 4,8$ Гц, 2H), 1,03 (дд, $J=7,6, 4,4$ Гц, 2H), 0,72-0,68 (м, 2H), 0,49-0,45 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -69,3 (с, 3F).

Пример 37. Синтез промежуточного соединения G

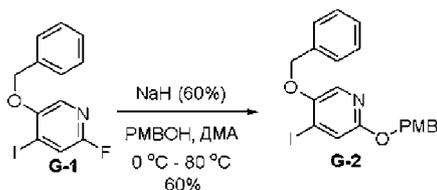


Стадия 1. G-1



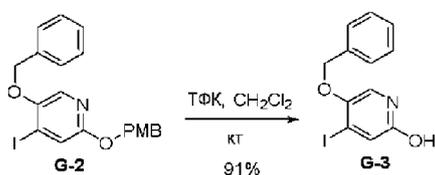
Смесь 6-фтор-4-йодпиридин-3-ола 72-4 (4,4 г, 18,41 ммоль), бромметилбензола (3,15 г, 18,41 ммоль, 2,19 мл) и K_2CO_3 (2,54 г, 18,41 ммоль) в ДМФ (40 мл) перемешивают при 60°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой последовательно промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и воде (50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1) с получением 5-бензилокси-2-фтор-4-йодпиридина G-1 (5,45 г, 89% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=329,9$.

Стадия 2. G-2



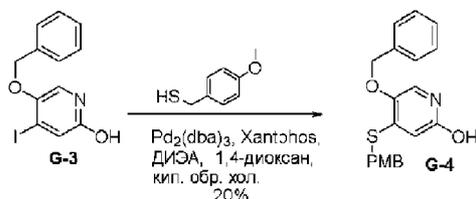
К смеси (4-метоксифенил)метанола (2,74 г, 19,88 ммоль) в ДМА (50 мл) добавляют NaH (60%) (889,26 мг, 23,20 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляют 5-бензилокси-2-фтор-4-йодпиридин G-1 (5,45 г, 16,57 ммоль), и смесь перемешивают при 80°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc (50 мл) и промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 . Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 5-(бензилокси)-4-йод-2-((4-метоксифенил)окси)пиридина G-2 (4,5 г, 60% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=470,1$.

Стадия 3. G-3



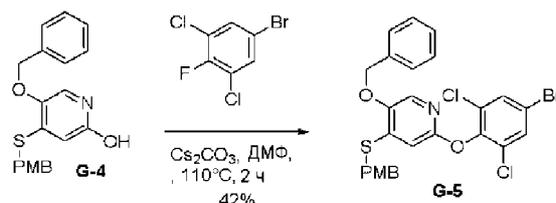
К смеси 5-бензилокси-4-йод-2-((4-метоксифенил)метокси)пиридина G-2 (4,5 г, 10,06 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют ТФК (1,15 г, 10,06 ммоль, 775,14 мкл). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой последовательно промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и воде (50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=30:1$) с получением 5-бензилокси-4-йодпиридин-2-ола G-3 (3,0 г, 91% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=328,0$.

Стадия 4. G-4



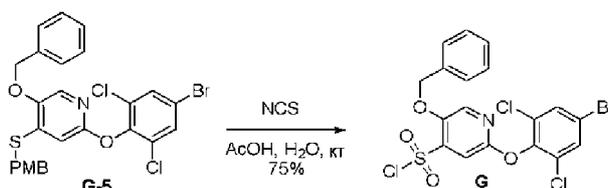
Смесь 4-йод-5-феноксипиридин-2-ола G-3 (3,0 г, 9,58 ммоль), (4-метоксифенил)метантиола (2,22 г, 14,37 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (876,74 мг, 958,19 мкмоль), хантphos (1,11 г, 1,92 ммоль) и ДИЭА (2,47 г, 19,16 ммоль) в диоксане (30 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч под атмосферой N_2 . ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой последовательно промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=20:1$) с получением 5-(4-метоксифенил)-6-феноксипиридин-3-ола G-4 (585 мг, 20% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=354,1$.

Стадия 5. G-5



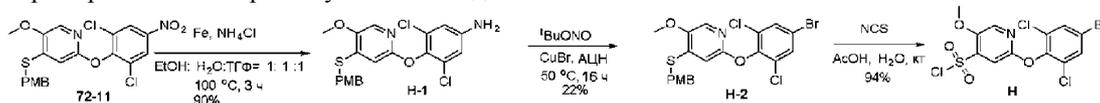
Смесь 5-бензилокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридин-2-ола G-4 (585 мг, 1,66 ммоль), 5-бром-1,3-дихлор-2-фторбензола (605,52 мг, 2,48 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,62 г, 4,97 ммоль) в ДМФ (30 мл) перемешивают при 110°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой последовательно промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина G-5 (410 мг, 42% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=575,9/578,0$.

Стадия 6. G-6

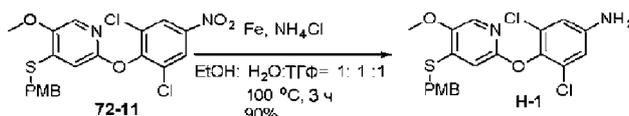


Смесь 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина G-5 (410 мг, 710,18 мкмоль) и NCS (379,33 мг, 2,84 ммоль) в AcOH (6 мл) и воде (2 мл) перемешивают при кт в течение 15 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой последовательно промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и воде (50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)пиридин-4-сульфонилхлорида G (280 мг, 75% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=521,8/523,8$.

Пример 38. Синтез промежуточного соединения H

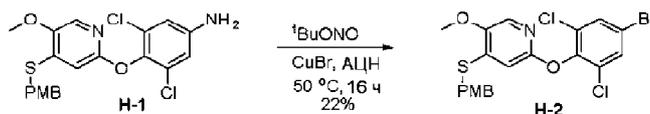


Стадия 1. H-1



Смесь 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина 72-11 (2,5 г, 5,35 ммоль), Fe (2,99 г, 53,50 ммоль) и NH_4Cl (1,44 г, 26,75 ммоль) в воде (10 мл), ТГФ (10 мл) и этаноле (10 мл) перемешивают при 100°C в течение 3 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением неочищенного 3,5-дихлор-4-[[5-метокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]-2-пиридил]окси]анилина H-1 (2,6 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=437,1$.

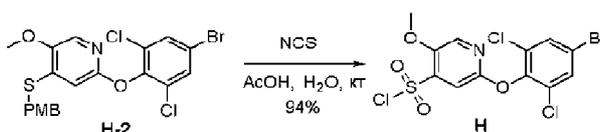
Стадия 2. H-2



К смеси $t\text{BuONO}$ (1,10 г, 10,70 ммоль) и CuBr (1,15 г, 8,03 ммоль) в CH_3CN (30 мл) добавляют 3,5-дихлор-4-[[5-метокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]-2-пиридил]окси]анилин H-1 (2,6 г, 5,35 ммоль). Реакцию перемешивают при 50°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 2-(4-бром-2,6-

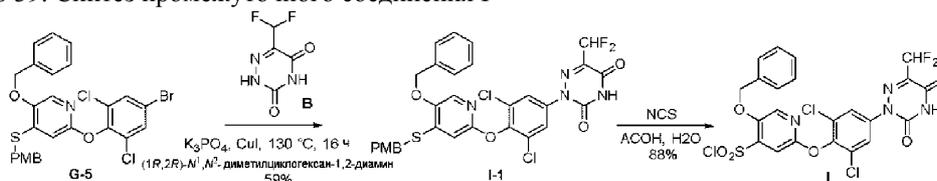
дихлорфенокси)-5-метокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина Н-2 (590 мг, 22% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=500,0/502,0$.

Стадия 3. Н

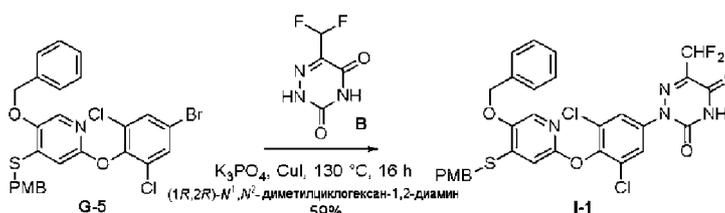


К раствору 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина Н-2 (590,00 мг, 1,18 ммоль) в AcOH (6 мл) и H₂O (2 мл) добавляют NCS (628,73 мг, 4,71 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метоксипиридин-4-сульфонилхлорида Н (500 мг, 94% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=445,9/447,8$.

Пример 39. Синтез промежуточного соединения I

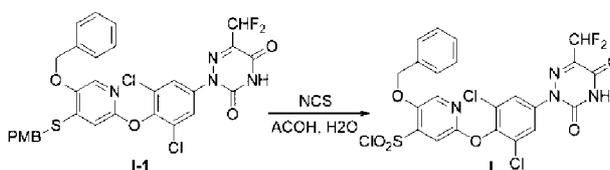


Стадия 1. I-1



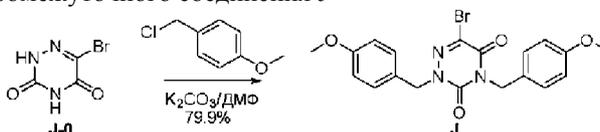
Смесь 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина G-5 (7 г, 12,13 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (1,21 г, 8,49 ммоль, 1,34 мл), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (3,95 г, 24,25 ммоль), CuI (5,77 г, 30,31 ммоль, 1,03 мл) и K₃PO₄ (12,87 г, 60,63 ммоль) в NMP (70 мл) перемешивают при 130°C в течение 16 ч под защитой N₂. ЖХ/МС показывает завершение реакции. ЭА (200 мл) и 1 М HCl (50 мл) добавляют в реакцию. Твердые вещества отфильтровывают. Фильтрат промывают насыщенным раствором соли (2×60 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=50:1) с получением 2-(4-((5-(бензилокси)-4-((4-метоксибензилтио)пиридин-2-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона I-1 (4,75 г, 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=659,0/660,9$.

Стадия 2. I



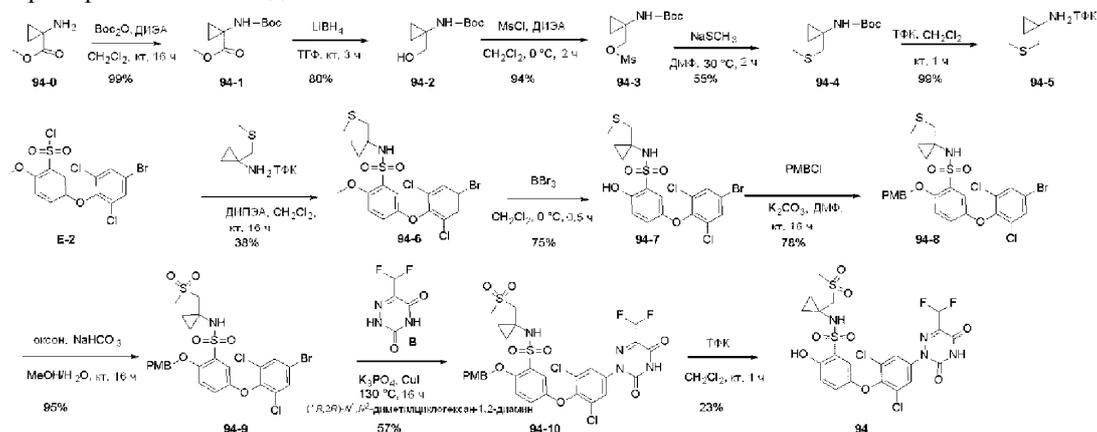
К раствору 2-[4-[[5-бензилокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]-2-пиридил]окси]-3,5-дихлорфенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона I-1 (1,97 г, 2,99 ммоль) в воде (10 мл) и AcOH (30 мл) добавляют NCS (1,99 г, 14,94 ммоль, 1,21 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. ЭА (150 мл) добавляют в реакцию. Смесь промывают водным NaHCO₃ (5×100 мл) и насыщенным раствором соли (2×50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1) с получением 5-(бензилокси)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)пиридин-4-сульфонилхлорида I (1,6 г, 88% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=605,0/607,0$.

Пример 40. Синтез промежуточного соединения J

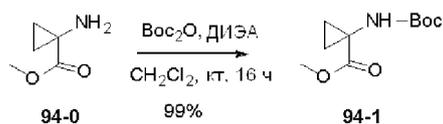


К смеси 6-бром-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона J-0 (5 г, 26,05 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (10,20 г, 65,11 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют K_2CO_3 (10,80 г, 78,14 ммоль) при кт. Реакционный раствор перемешивают в течение 8 ч при 100°C. ТСХ (ЭА/ПЭ=1/1) показала новое пятно и исходный материал полностью израсходован. Раствор концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1-1:1, об./об.) с получением 6-бром-2,4-бис-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,4-триазин-3,5-диона J (9 г, 20,82 ммоль, 79,94% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+Na]^+=454,1/456,1$.

Пример 41. Синтез соединения 94

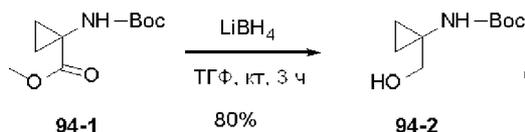


Стадия 1. 94-1



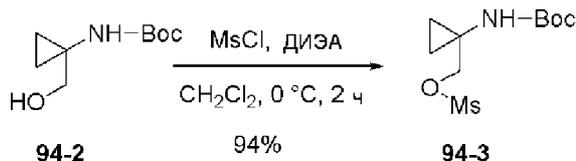
К раствору метил гидрохлорида 1-аминоциклопропанкарбоксилата 94-0 (3,45 г, 22,76 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) добавляют ДИПЭА (8,82 г, 68,28 ммоль, 11,89 мл) затем Voc_2O (5,46 г, 25,03 ммоль, 5,75 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь переносят в делительную воронку и промывают водой (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель удаляют в вакууме с получением метил 1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопропанкарбоксилата 94-1 (4,9 г, 99% выход) в виде бесцветного масла, которое используют на следующей стадии без какой-либо очистки. ЖХМС: $[M+Na]^+=238,2$.

Стадия 2. 94-2



К раствору метил 1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопропанкарбоксилата 94-1 (5,0 г, 23,23 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют по каплям суспензию боргидрида лития (2 М, 18,58 мл) в ТГФ при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакцию гасят медленным добавлением MeOH (18 мл). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь выливают в равный объем насыщ. NH_4Cl (54 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (4×20 мл). Объединенный органический слой сушат и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (EtOAc:ПЭ=1:1) с получением трет-бутил N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]карбата 94-2 (3,5 г, 80% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+Na]^+=210,2$.

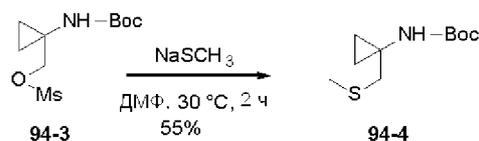
Стадия 3. 94-3



К раствору трет-бутил N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]карбата 94-2 (2 г, 10,68 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,79 г, 13,89 ммоль, 2,42 мл), затем MsCl (1,35 г, 11,75 ммоль, 909,43 мкл) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь переносят в делительную воронку и промывают насыщ. $NaHCO_3$ (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель удаляют в вакууме с получением [1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопропил]метилметансульфоната

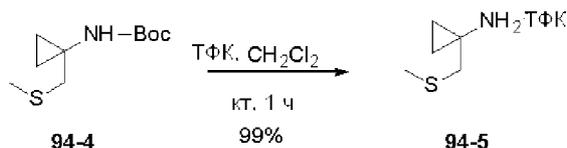
94-3 (2,66 г, 94% выход) в виде неочищенного продукта, который используют на следующей стадии без какой-либо очистки. ЖХМС: $[M+Na]^+=288,2$.

Стадия 4. 94-4



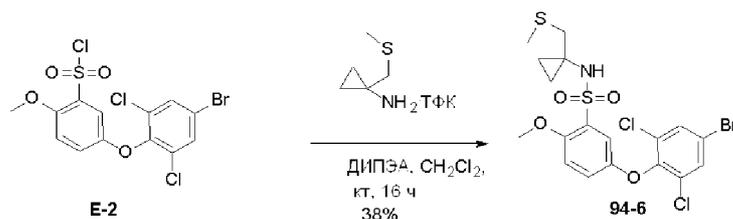
К раствору [1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопропил]метилметансульфоната 94-3 (2,66 г, 10,03 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют метантиолат натрия (913,49 мг, 13,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 30°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (50 мл) и промывают водой (3×100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (EtOAc:ПЭ=1:5) с получением трет-бутил N-[1-(метилсульфанилметил)циклопропил]карбамата 94-4 (1,2 г, 55% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[M+Na]^+=240,2$.

Стадия 5. 94-5



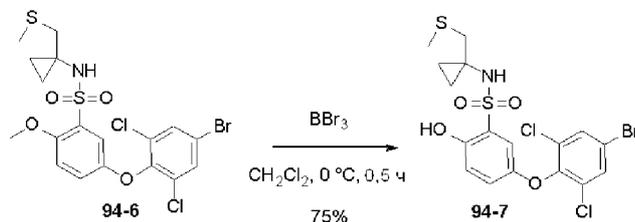
К раствору трет-бутил N-[1-(метилсульфанилметил)циклопропил]карбамата 94-4 (1,2 г, 5,52 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют TFC (5,92 г, 51,92 ммоль, 4 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Растворитель удаляют в вакууме с получением 1-(метилсульфанилметил)циклопропанамина 94-5 (640 мг, 99% выход) в виде желтого масла, которое используют на следующей стадии без какой-либо очистки. ЖХМС: $[M+H]^+=118,2$.

Стадия 6. 94-6



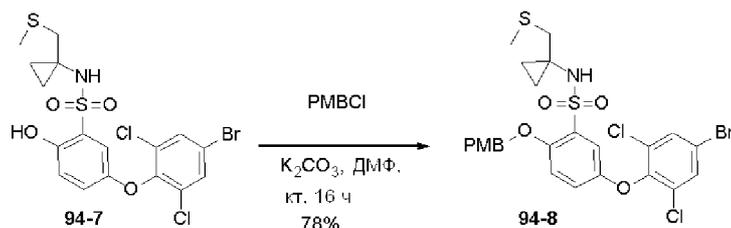
К раствору 1-(метилсульфанилметил)циклопропанамина (1,50 г, 12,80 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют ДИПЭА (5,57 г, 43,06 ммоль, 7,50 мл) и 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорид E-2 (300 мг, 671,85 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. После удаления растворителя, к остатку добавляют воду (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc:ПЭ=2:3) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метокси-N-[1-(метилсульфанилметил)циклопропил]бензолсульфонамида 94-6 (136 мг, 38% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=526,0/528,0$.

Стадия 7. 94-7



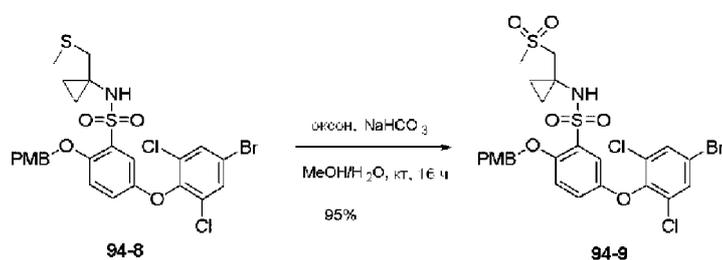
К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метокси-N-[1-(метилсульфанилметил)циклопропил]бензолсульфонамида 94-6 (136 мг, 257,93 мкмоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляют трибромборан (795,00 мг, 3,17 ммоль, 0,3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. 10 мл ледяной воды добавляют к реакционной смеси при 0°C и смесь экстрагируют EtOAc (2×10 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат и концентрируют с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидрокси-N-[1-(метилсульфанилметил)циклопропил]бензолсульфонамида 94-7 (100 мг, 75% выход) в виде желтого масла, которое используют на следующей стадии без какой-либо очистки. ЖХМС: $[M+H]^+=512,0/514,0$.

Стадия 8. 94-8



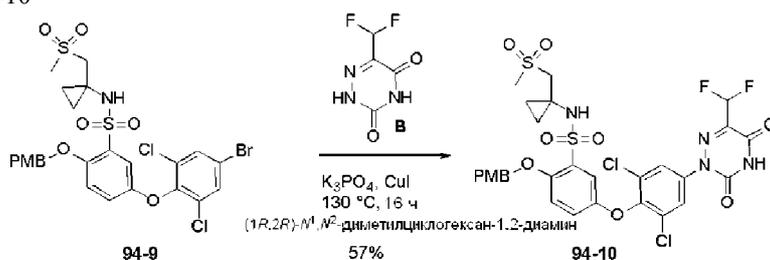
Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидрокси-N-[1-(метилсульфанилметил)циклопропил]бензолсульфонамида 94-7 (100 мг, 194,84 мкмоль), дикарбоната калия (53,86 мг, 389,67 мкмоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (45,77 мг, 292,25 мкмоль) в ДМФ (3 мл) перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь добавляют в воду (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушат и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=1:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутил]-2-[(4-метоксифенил)метокси]бензолсульфонамида 94-8 (96 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+Na]^+ = 654,0/656,0$.

Стадия 9. 94-9



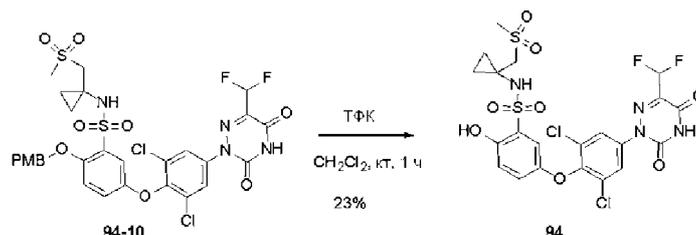
К раствору 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]-N-[1-(метилсульфонилметил)циклопропил]бензолсульфонамида 94-8 (40 мг, 63,15 мкмоль) в метаноле (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляют гидрокарбонат натрия (26,53 мг, 315,76 мкмоль) и оксон (58,23 мг, 94,73 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Растворитель удаляют в вакууме и неочищенный продукт растворяют в EtOAc (20 мл). Органический слой промывают водой (20 мл) и насыщенным раствором соли (20 мл), сушат и концентрируют. Остаток очищают преп-ТСХ (EtOAc:ПЭ=1:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]-N-[1-(метилсульфонилметил)циклопропил]бензолсульфонамида 94-9 (40 мг, 95% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+Na]^+ = 686,0/687,9$.

Стадия 10. 94-10



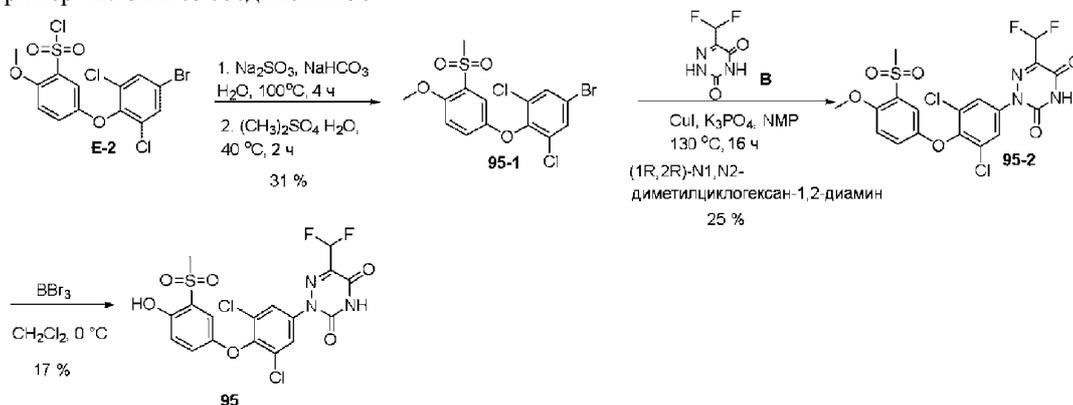
Смесь 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-метоксифенил)метокси]-N-[1-(метилсульфонилметил)циклопропил]бензолсульфонамида 94-9 (42 мг, 63,12 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (20,59 мг, 126,24 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (7,18 мг, 50,50 мкмоль, 7,96 мкл), йодной меди (30,05 мг, 157,80 мкмоль) и фосфата калия (40,20 мг, 189,36 мкмоль) в NMP (2 мл) перемешивают при 130 °C в течение 16 ч в микроволновой пробирке. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (20 мл) и фильтруют над слоем целита. Воду (10 мл) добавляют к фильтрату, который экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат и концентрируют. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) с получением 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]-N-[1-(метилсульфонилметил)циклопропил]бензолсульфонамида 94-10 (27 мг, 57% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+Na]^+ = 769,0/771,0$.

Стадия 11. 94

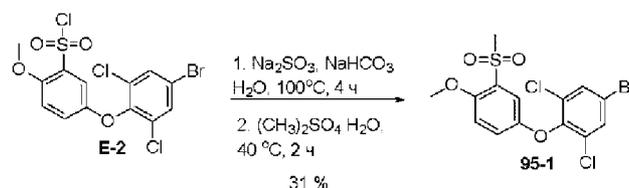


К смеси 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-[(4-метоксифенил)метокси]-N-[1-(метилсульфонилметил)циклопропил]бензолсульфонамида 94-10 (27 мг, 36,12 мкмоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют ТФК (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Растворитель выпаривают под вакуумом. EtOAc (20 мл) добавляют к остатку и смесь промывают водным NaHCO_3 (20 мл), сушат и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, MeCN- H_2O (0,1% FA), градиент: 50-60%) с получением 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидрокси-N-[1-(метилсульфонилметил)циклопропил]бензолсульфонамида 94 (5,2 мг, 23% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=627,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (с, 2H), 7,14-7,09 (м, 2H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,34 (с, 2H), 3,06 (с, 3H), 0,86-0,76 (м, 4H), ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,257 (с, 2F).

Пример 42. Синтез соединения 95

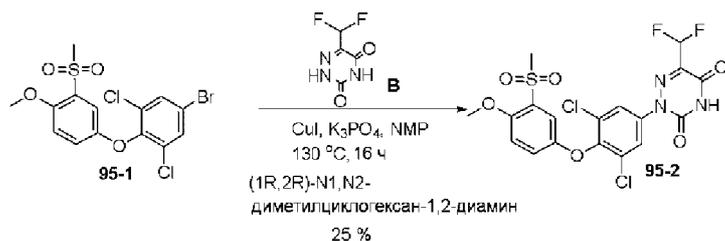


Стадия 1. 95-1



К смеси Na_2SO_3 (230,79 мг, 2,24 ммоль) и NaHCO_3 (118,13 мг, 2,24 ммоль) в воде (10 мл) добавляют 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорид E-2 (0,5 г, 1,12 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 4 ч. Затем добавляют диметилсульфат (211,85 мг, 1,68 ммоль) и смесь перемешивают при 40°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. EtOAc (50 мл) добавляют в реакцию. Смесь промывают насыщенным раствором соли (2×30 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением 5-бром-1,3-дихлор-2-(4-метокси-3-метилсульфонилфенокси)бензола 95-1 (150 мг, 31% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=425,0/426,9$.

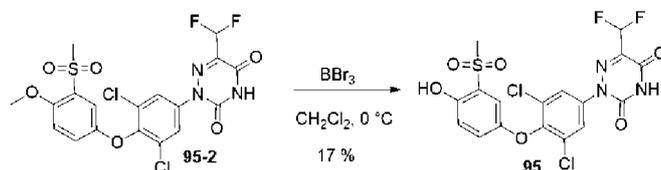
Стадия 2. 95-2



Смесь 5-бром-1,3-дихлор-2-(4-метокси-3-метилсульфонилфенокси)бензола 95-1 (0,1 г, 234,68 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (76,54 мг, 469,36 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (26,71 мг, 187,75 мкмоль), йодида меди(I) (111,74 мг,

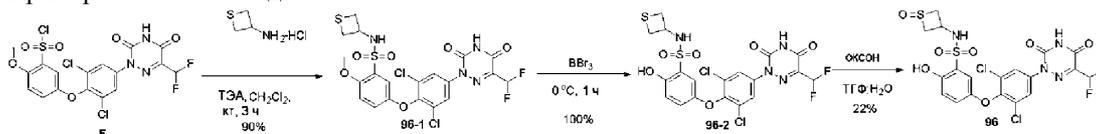
586,7 мкмоль) и фосфата калия (149,44 мг, 704,04 мкмоль) в NMP (1 мл) перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. EtOAc (20 мл) добавляют в реакцию. Твердые вещества отфильтровывают, и фильтрат промывают водой (20 мл), насыщенным раствором соли (4×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:CH₃OH=20:1) с получением дихлор-4-(4-метокси-3-метилсульфонилфеноксифенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 95-2 (30 мг, 25% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=508,1/510,1.

Стадия 3. 95

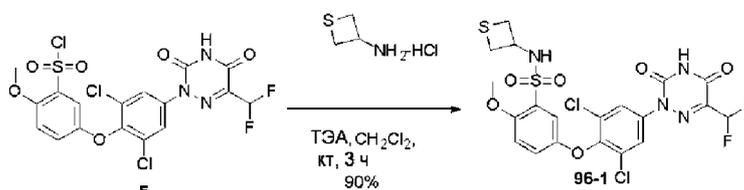


К смеси 2-[3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфонил-2-пиридил)окси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 95-2 (30 мг, 58,91 мкмоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляют BBr₃ (0,5 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакцию гасят водным раствором NaHCO₃ (20 мл). Затем смесь экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме и очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150×19 мм, MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 37-47%) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-гидрокси-4-метилсульфонил-2-пиридил)окси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 95 (5 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=493,9/495,9. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,87 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,20 (дд, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=52,4 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -122,05 (с, 2F).

Пример 43. Синтез соединения 96

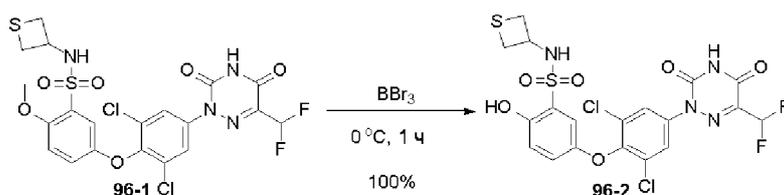


Стадия 1. 96-1



К раствору гидрохлорида тизтан-3-амина (38,02 мг, 302,63 мкмоль) и ТЭА (45,93 мг, 453,95 мкмоль, 63,27 мкл) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляют 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метоксибензолсульфонилхлорид F (80 мг, 151,32 мкмоль). Смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:CH₃OH=20:1) с получением 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метокси-N-(тизтан-3-ил)бензолсульфонамида 96-1 (80 мг, 90% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=603,0/605,0.

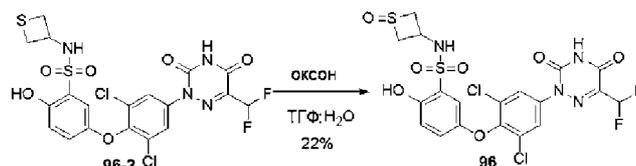
Стадия 2. 96-2



К смеси 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-метокси-N-(тизтан-3-ил)бензолсульфонамида 96-1 (80 мг, 137,60 мкмоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляют BBr₃ (34,40 мг, 137,60 мкмоль, 0,3 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с

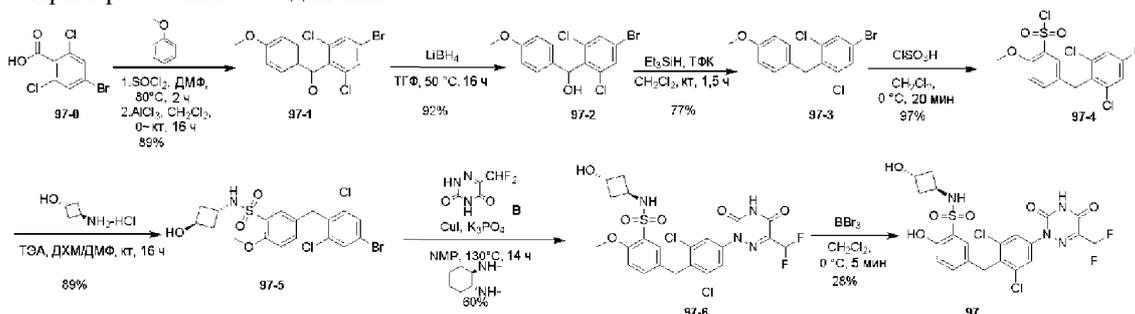
получением 5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(тиэтан-3-ил)бензолсульфонамида 96-2 в виде остатка. Остаток используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[M+Na]^+ = 589,0/590,9$.

Стадия 3. 96

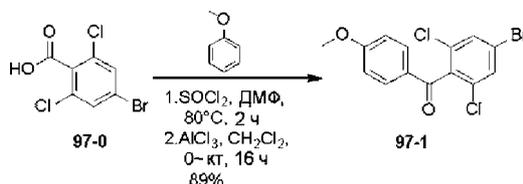


К смеси 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидрокси-N-(тиэтан-3-ил)бензолсульфонамида 96-2 (80 мг, 141,00 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (2 мл) добавляют оксон (86,68 мг, 141,00 мкмоль). Смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150×19 мм, MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 36-40%) с получением 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-2-гидрокси-N-(1-оксоэтан-3-ил)бензолсульфонамида 96 (18,4 мг, 22% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 583,0/584,9$. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,15 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 3,90-3,82 (м, 3H), 3,20-3,13 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,26 (с, 2F).

Пример 44. Синтез соединения 97

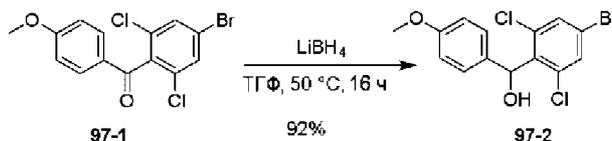


Стадия 1. 97-1



К раствору 4-бром-2,6-дихлорбензойной кислоты 97-0 (500 мг, 1,85 ммоль) в SOCl₂ (5 мл) добавляют ДМФ (0,05 мл). Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Затем ее концентрируют для удаления SOCl₂ при пониженном давлении. Остаток растворяют в CH₂Cl₂ (5 мл) и добавляют анизол (300,49 мг, 2,78 ммоль). Раствор охлаждают до 0°C и медленно добавляют AlCl₃ (370,52 мг, 2,78 ммоль). Смесь медленно нагревают до кт и перемешивают под защитой N₂ (г) в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=20:1) и ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в лед-воду (50 мл) и экстрагируют CH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=100:1) с получением (4-бром-2,6-дихлорфенил)-(4-метоксифенил)метанона 97-1 (600 мг, 89% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 361,0$.

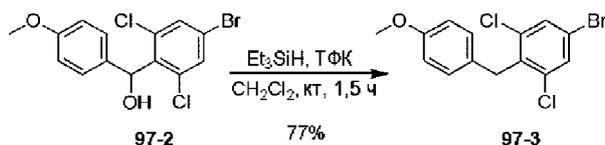
Стадия 2. 97-2



К раствору (4-бром-2,6-дихлорфенил)-(4-метоксифенил)метанона 97-1 (300 мг, 833,26 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляют LiBH₄ (2 М, 1,25 мл). Смесь перемешивают при 50°C под защитой N₂ (г) в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=20:1) показала завершение реакции. CH₃OH (10 мл) добавляют по каплям. Затем смесь выливают в водный NH₄Cl (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют.

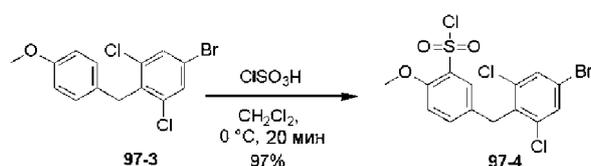
Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=20:1) с получением (4-бром-2,6-дихлорфенил)-(4-метоксифенил)метанола 97-2 (280 мг, 92% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. 97-3



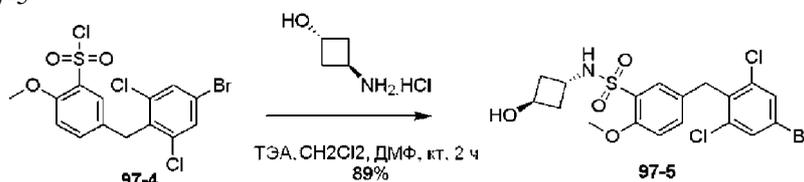
К раствору (4-бром-2,6-дихлорфенил)-(4-метоксифенил)метанола 97-2 (540 мг, 1,49 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют ТФК (1 мл) и Et_3SiH (1 мл). Смесь перемешивают при кт под N_2 (г) в течение 1,5 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=20:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный NaHCO_3 (30 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-колоночной хроматографией с получением 5-бром-1,3-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метил]бензола 97-3 (400 мг, 77% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. 97-4



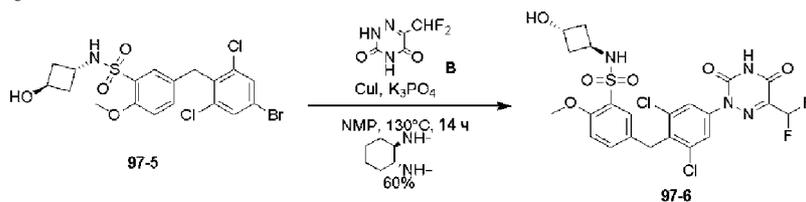
К раствору 5-бром-1,3-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метил]бензола 97-3 (320 мг, 924,73 мкмоль) в CH_2Cl_2 (35 мл) добавляют ClSO_3H (2,5 мл) при 0°C . Смесь перемешивают при 0°C под N_2 (г) в течение 20 мин. ТСХ (ПЭ:EtOAc=10:1) показала завершение реакции. Реакционную смесь медленно выливают в ледяную воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток неочищенного 5-[(4-бром-2,6-дихлорфенил)метил]-2-метоксибензолсульфонилхлорида 97-4 (400 мг, 97% выход). Он представляет собой желтое твердое вещество и используют непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 5. 97-5



Раствор 5-[(4-бром-2,6-дихлорфенил)метил]-2-метоксибензолсульфонилхлорида 97-4 (400 мг, 899,78 мкмоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют в смесь 3-аминоциклобутанола; гидрохлорида 7 (222,39 мг, 1,80 ммоль) и ТЭА (455,24 мг, 4,50 ммоль) в ДМФ (2 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют, и остаток выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=7:3) с получением 5-[(4-бром-2,6-дихлорфенил)метил]-N-(3-гидроксициклобутил)-2-метоксибензолсульфонамида 97-5 (400 мг, 89% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 493,9/496,0$

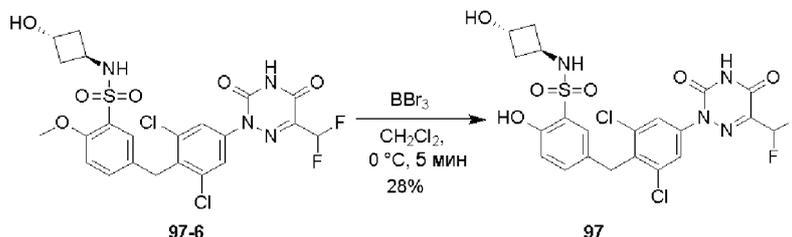
Стадия 6. 97-6



К раствору 5-[(4-бром-2,6-дихлорфенил)метил]-N-(3-гидроксициклобутил)-2-метоксибензолсульфонамида 97-5 (100 мг, 201,93 мкмоль) и 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (65,86 мг, 403,87 мкмоль) в NMP (2 мл) добавляют (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (20,11 мг, 141,35 мкмоль), CuI (96,15 мг, 504,83 мкмоль) и K_3PO_4 (128,59 мг, 605,80 мкмоль). Смесь перемешивают при 130°C в герметично закрытой пробирке в течение 14 ч. ЖХ-МС показала образование продукта. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Затем HCl (2 М) добавляют для доведения

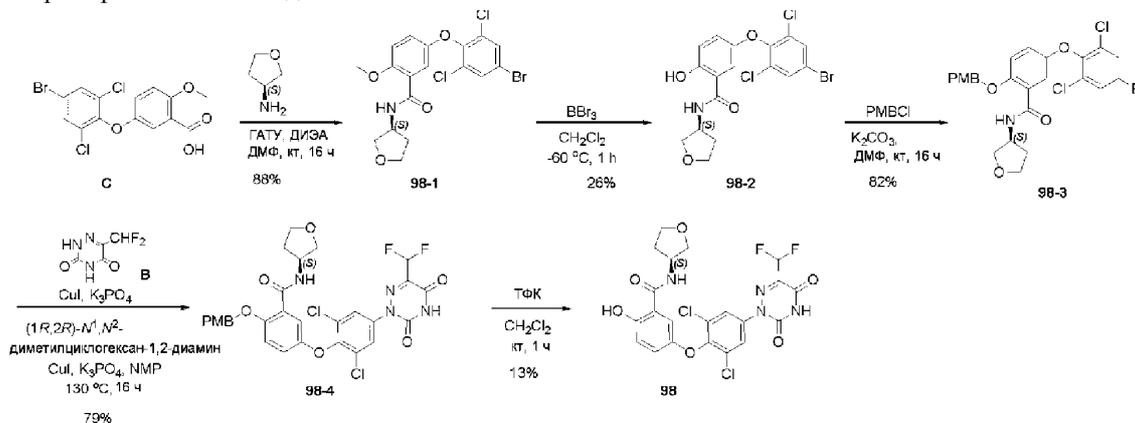
pH до 5-6. Смесь фильтруют, и фильтрат экстрагируют EtOAc (3×50 мл), промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-колоночной хроматографией (CH₂Cl₂:CH₃OH=20:1) с получением 5-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенил]метил]-N-(3-гидроксициклобутил)-2-метоксибензолсульфонамида 97-6 (70 мг, 60% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=576,9/579,1.

Стадия 7. 97

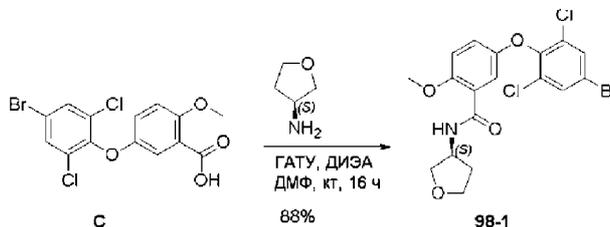


К раствору 5-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенил]метил]-N-(3-гидроксициклобутил)-2-метоксибензолсульфонамида 97-6 (70 мг, 121,24 мкмоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляют BBr₃ (303,73 мг, 1,21 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивают при 0 °C в течение 5 мин. ЖХ-МС показала образование продукта. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный NaHCO₃ (30 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (3×30 мл), промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150×19 мм, MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 35-95%, 20 мл/мин) с получением 5-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенил]метил]-2-гидрокси-N-(3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамида 97 (19,4 мг, 28% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=563,1/565,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,74 (с, 2H), 7,53 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,70 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,27-4,20 (м, 1H), 3,89-3,81 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,21 (с, 2F).

Пример 45. Синтез соединения 98

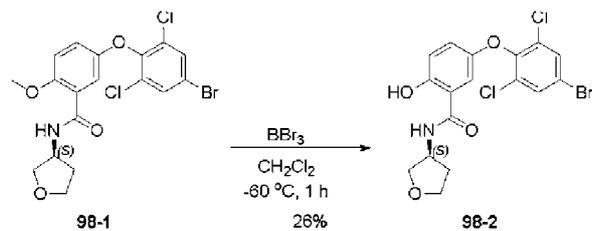


Стадия 1. 98-1



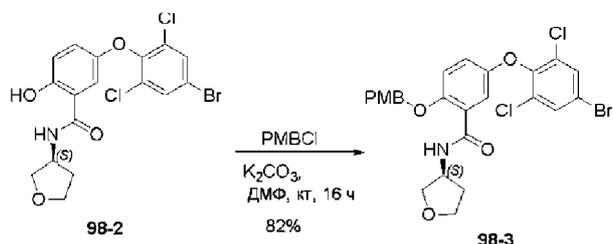
К смеси 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензойной кислоты C (500 мг, 1,28 ммоль), гидрохлорида (S)-тетрагидрофуран-3-амина (222,23 мг, 1,80 ммоль) и ГТУ (727,43 мг, 1,91 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют N-этилдиизопропиламин (659,35 мг, 5,10 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. EtOAc (50 мл) добавляют в реакцию. Затем смесь промывают насыщенным раствором соли (2×30 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=3:1) с получением (S)-5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метокси-N-((тетрагидрофуран-3-ил)бензамида 98-1 (520 мг, 88% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: [M+H]⁺=460,0/462,0.

Стадия 2. 98-2



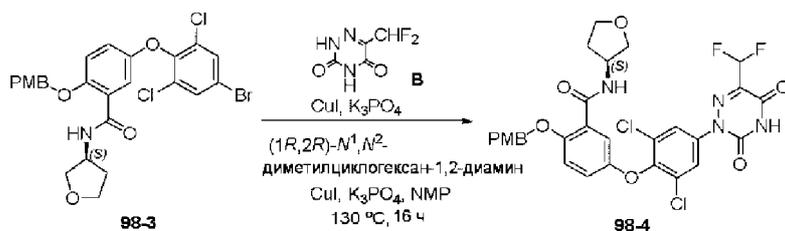
К раствору (S)-5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида 98-1 (420 мг, 910,80 мкмоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют BBr_3 (2 мл) при -60°C . Смесь перемешивают при -60°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакцию выливают в лед-воду. Затем смесь экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=3:1) с получением (S)-5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида 98-2 (106 мг, 26% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445,9/448,0$.

Стадия 3. 98-3



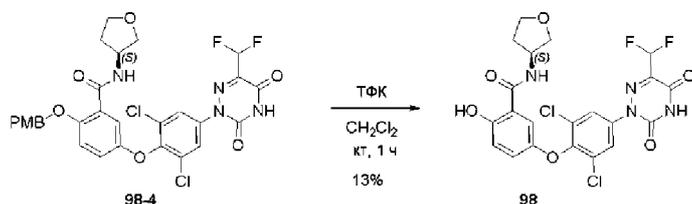
Смесь (S)-5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида 98-2 (106 мг, 237,08 мкмоль), карбоната калия (65,53 мг, 474,16 мкмоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (55,69 мг, 355,62 мкмоль) в ДМФ (5 мл) перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. EtOAc (30 мл) добавляют в реакцию. Затем смесь промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=3:1) с получением (S)-5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-((4-метоксибензил)окси)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида 98-3 (110 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 587,9/590,1$.

Стадия 4. 98-4



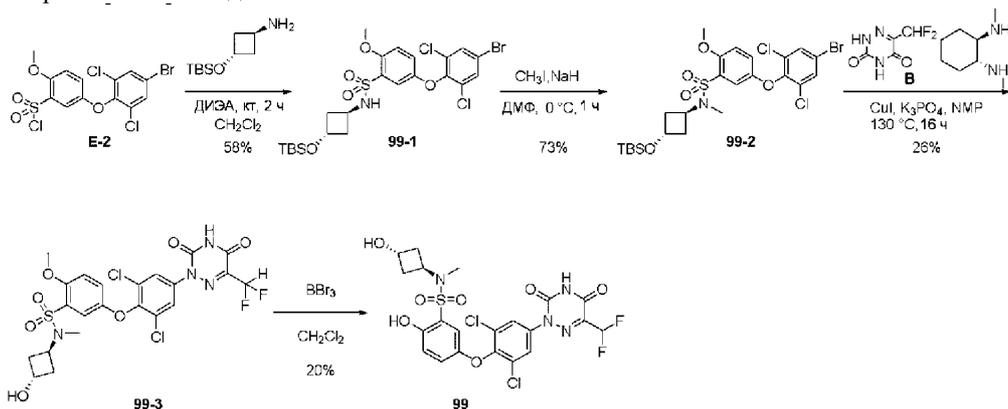
Смесь (S)-5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-((4-метоксибензил)окси)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида 98-3 (110 мг, 193,92 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (63,25 мг, 387,83 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (19,31 мг, 135,74 мкмоль), йодида(I) меди (92,33 мг, 484,79 мкмоль) и фосфата калия (123,49 мг, 581,75 мкмоль) в NMP (2 мл) перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показала, что реакция прошла. EtOAc (10 мл) добавляют в реакцию. Твердые вещества отфильтровывают, и фильтрат промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=30:1$) с получением (S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-((4-метоксибензил)окси)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида 98-4 (100 мг, 79% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 671,1/672,9$.

Стадия 5. 98

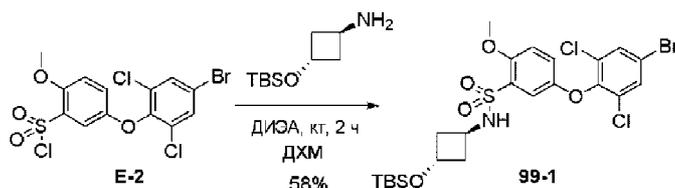


Смесь (S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-((4-метоксибензил)окси)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида 98-4 (100 мг, 153,98 мкмоль) и ТФК (0,5 мл) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивают при кт в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. EtOAc (30 мл) добавляют в реакцию. Смесь промывают насыщенным раствором соли (2×30 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150 \times 19 мм, $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (0,1% ТФК), градиент: 40-70%) с получением (S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида 98 (10,4 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=529,0/530,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (с, 2H), 7,40 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=8,8, 2,8$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,60-4,55 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 2H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 1H), 2,34-2,25 (м, 1H), 1,98-1,92 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,34 (с, 2F).

Пример 46. Синтез соединения 99.

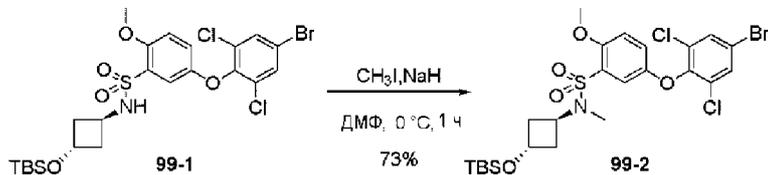


Стадия 1. 99-1



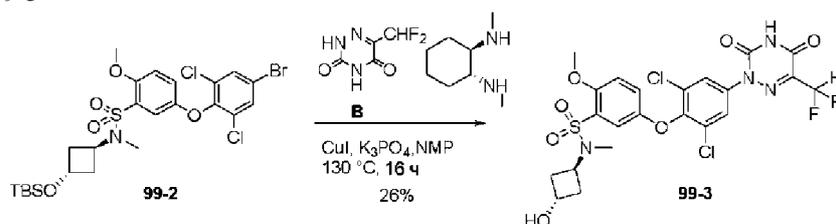
К смеси 3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутанамина (270,59 мг, 1,34 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют ДИЭА (434,16 мг, 3,36 ммоль, 585,12 мкл) и 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорид E-2 (500 мг, 1,12 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ: EtOAc =3:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутил]-2-метоксибензолсульфонамида 99-1 (400 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=610,1/612,1$.

Стадия 2. 99-2



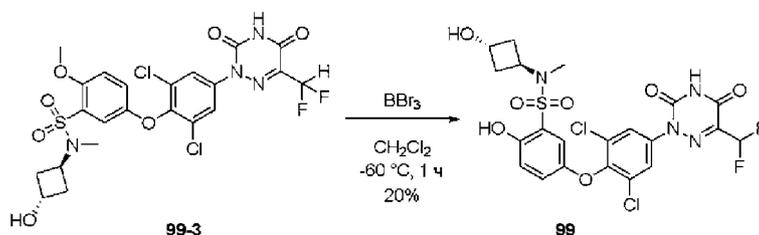
К охлажденной смеси 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутил]-2-метоксибензолсульфонамида 99-1 (400 мг, 654,19 мкмоль) в ДМФ (4 мл) добавляют NaH (23,55 мг, 981,28 мкмоль) и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. CH_3I (185,66 мг, 1,31 ммоль) медленно добавляют в вышеуказанную смесь и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. ТСХ (ПЭ: EtOAc =3:1) показала потребление исходного материала и образование нового пятна. Реакционную смесь выливают в воду (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают преп-ТСХ (ПЭ: EtOAc =3:1) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутил]-2-метокси-N-метилбензолсульфонамида 99-2 (300 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=624,1/626,1$.

Стадия 3. 99-3



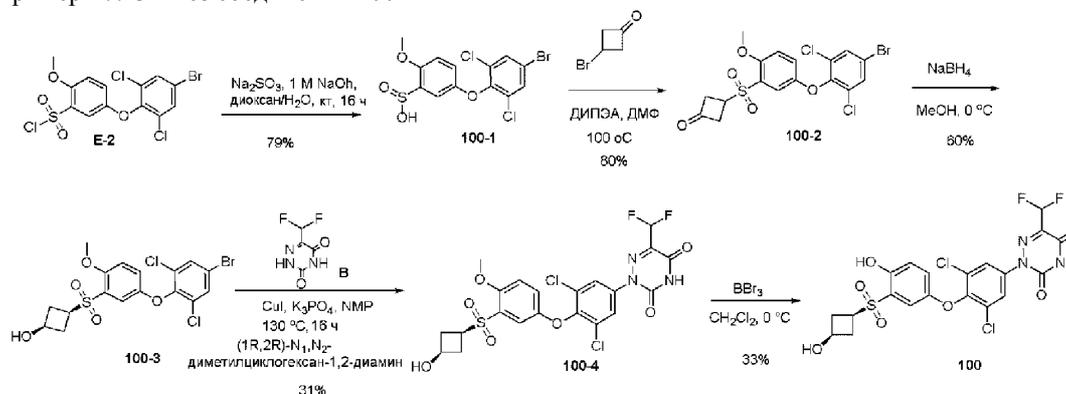
К смеси 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-[3-[трет-бутил(диметил)сил]оксициклобутил]-2-метокси-N-метилбензолсульфонамида 99-2 (200 мг, 319,76 мкмоль) в NMP (2 мл) добавляют 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-дион В (104,29 мг, 639,52 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (36,39 мг, 255,81 мкмоль, 40,34 мкл), K_3PO_4 (203,37 мг, 959,27 мкмоль) и CuI (152,24 мг, 799,39 мкмоль). Смесь перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Реакционную смесь добавляют в EtOAc (10 мл) и смесь промывают 0,2 N HCl (10 мл). Смесь фильтруют, и фильтрат экстрагируют EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ ($CH_2Cl_2:CH_3OH=10:1$) с получением 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(3-гидроксициклобутил)-2-метокси-N-метилбензолсульфонамида 99-3 (50 мг, 26% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=593,1/595,1$.

Стадия 4. 99

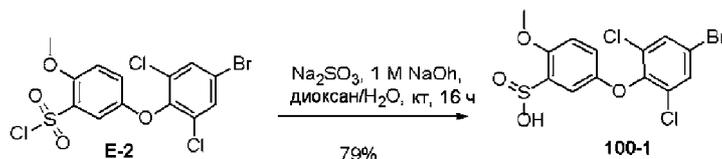


К смеси 5-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(3-гидроксициклобутил)-2-метокси-N-метилбензолсульфонамида 99-3 (50 мг, 84,26 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют BBr_3 (212,78 мг, 842,62 мкмоль) медленно при -60°C. Смесь перемешивают при -60°C в течение 1 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Daisogel-C18 250×50 мм 10 мкм, MeCN- H_2O (0,1% FA), градиент: 35-55%) с получением 5-[2,6-дихлор-4-(3-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-2-гидрокси-N-(3-гидроксициклобутил)-N-метилбензолсульфонамида 99 (8,9 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=579,1/581,1$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 2H), 7,07 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,97-6,95 (м, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,61-4,56 (м, 1H), 4,22-4,20 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,41-2,37 (м, 2H), 2,00-1,97 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -122,18 (с, 2F).

Пример 47. Синтез соединения 100

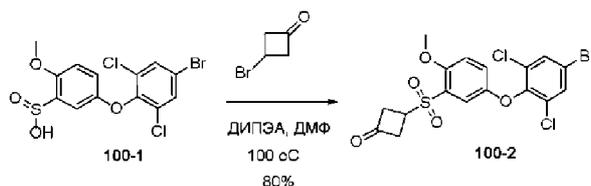


Стадия 1. 100-1



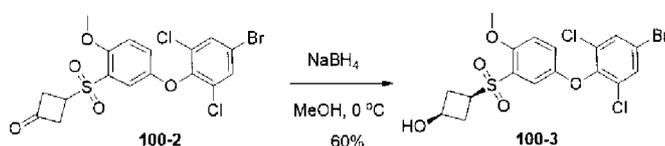
К раствору сульфита натрия (6,35 г, 50,39 ммоль, 2,41 мл) в H₂O (20 мл) при кт добавляют по каплям раствор 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфонилхлорид E-2 (3 г, 6,72 ммоль) в диоксане (20 мл) и смесь перемешивают в течение 30 мин. 1 М NaOH (6,72 ммоль) затем добавляют по каплям до достижения реакционной смесью pH 14 и смесь затем перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь охлаждают до 0°C и концентрируют H₂SO₄ добавляют до достижения реакционной смесью pH 1. Смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл), и объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат с Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфиновой кислоты 100-1 (2,2 г, 79% выход) который используют на следующей стадии без очистки. ЖХМС: [M+Na]⁺=433,0.

Стадия 2. 100-2



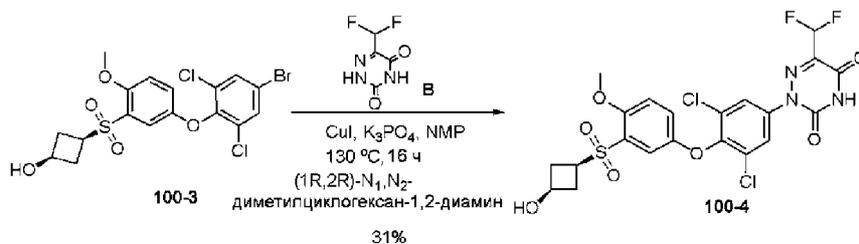
Раствор 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксибензолсульфиновой кислоты 100-1 (700 мг, 1,70 ммоль), 3-бромциклобутанона (1,27 г, 8,49 ммоль) и ДИПЭА (658,63 мг, 5,10 ммоль, 887,64 мкл) в ДМФ (3 мл) перемешивают при 100°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=1:1) с получением 3-[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфонилциклобутанона 100-2 (660 мг, 80% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=501,0/502,8.

Стадия 3. 100-3



К раствору 3-[5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил]сульфонилциклобутанона 100-2 (660 мг, 1,37 ммоль) в CH₃OH (5 мл) добавляют NaBH₄ (266,48 мг, 7,01 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=1:1) с получением (1s,3s)-3-((5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил)сульфонил)циклобутан-1-ола 100-3 (400 мг, 60% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=480,9/482,9.

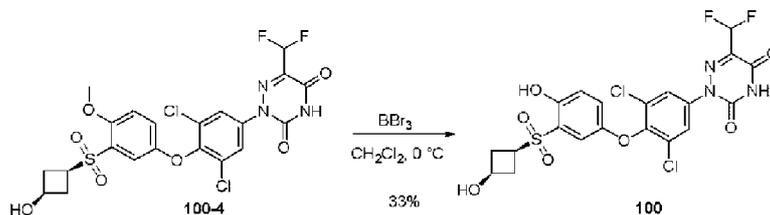
Стадия 4. 100-4



Раствор (1s,3s)-3-((5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-2-метоксифенил)сульфонил)циклобутан-1-ола 100-3 (260 мг, 539,23 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (175,88 мг, 1,08 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (61,36 мг, 431,38 мкмоль), CuI (256,74 мг, 1,35 ммоль) и K₃PO₄ (342,95 мг, 1,62 ммоль) в NMP (3 мл) перемешивают в герметично закрытой пробирке при 130°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь добавляют в EtOAc (50 мл) и смесь промывают 0,2 N HCl (50 мл). Смесь фильтруют и фильтрат экстрагируют EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным

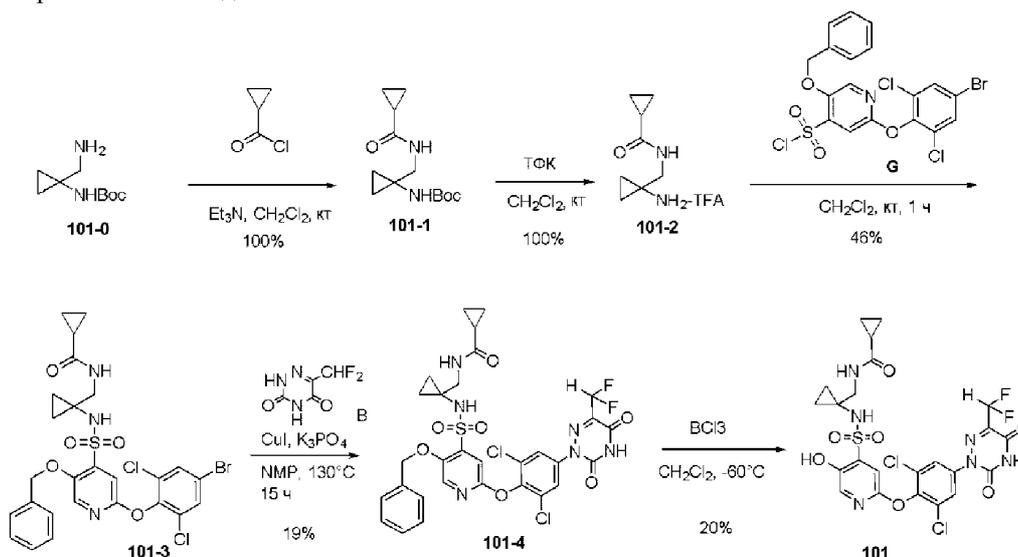
Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (CH₂Cl₂:CH₃OH=20:1) с получением 2-(3,5-дихлор-4-(3-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)сульфонил)-4-метоксифенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона 100-4 (95 мг, 31% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=564,0/566,0.

Стадия 5. 100

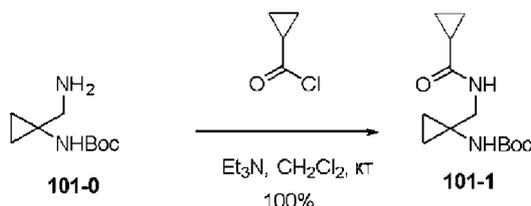


К смеси 2-(3,5-дихлор-4-(3-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)сульфонил)-4-метоксифенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона 100-4 (95 мг, 168,34 мкмоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляют BBr₃ (168,34 мкмоль, 1 мл) при 0 °С. Смесь перемешивают при 0 °С в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь последовательно промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и воде (50 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (CH₂Cl₂:CH₃OH=20:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают на колонка C18 (MeCN:H₂O=37%) с получением 2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)сульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона 100 (30,7 мг, 33% выход) в виде белого твердого вещества. цис Структуру подтверждают NOE. ЖХМС: [M+H]⁺=550,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29 (с, 1Н), 7,84 (с, 2Н), 7,16 (дд, J=8,8, 3,2 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,01 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 6,78 (т, J=53,6 Гц, 1Н), 4,00-3,97 (м, 1Н), 3,85-3,81 (м, 1Н), 2,33-2,28 (м, 2Н), 2,17-2,04 (м, 2Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,67 (с, 2F).

Пример 48. Синтез соединения 101

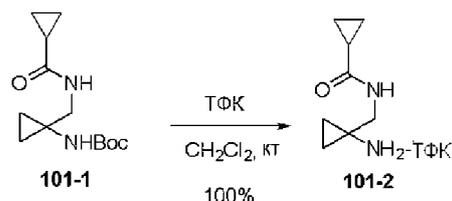


Стадия 1. 101-1



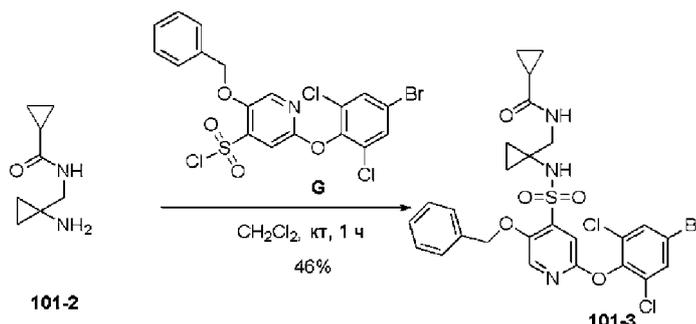
К смеси трет-бутил N-[1-(аминометил)циклопропил]карбамата 101-0 (200 мг, 1,07 ммоль) и ТЭА (325,98 мг, 3,22 ммоль, 449,01 мкл) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляют циклопропанкарбонилхлорид (134,70 мг, 1,29 ммоль, 117,13 мкл) при кт. Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой последовательно промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и воде (50 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток трет-бутил N-[1-[(циклопропанкарбониламино)метил]циклопропил]карбамат 101-1 (285 мг) используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: [M+Na]⁺=277,1.

Стадия 2. 101-2



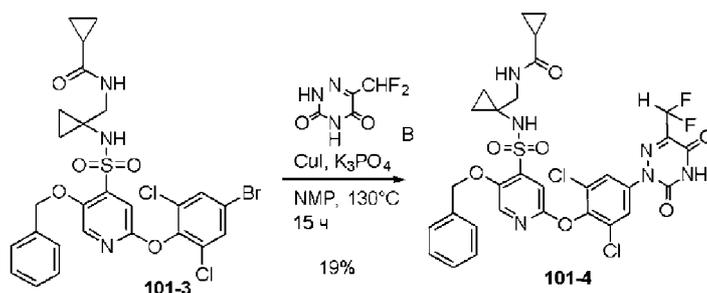
К смеси трет-бутил N-[1-[(циклопропанкарбониламино)метил]циклопропил]карбамата 101-1 (285 мг, 1,10 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют ТФК (3,19 г, 27,96 ммоль, 2,15 мл) при кт. Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток N-[(1-аминоциклопропил)метил]циклопропанкарбоксамид 101-2 (400 мг) используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=155,2$.

Стадия 3. 101-3



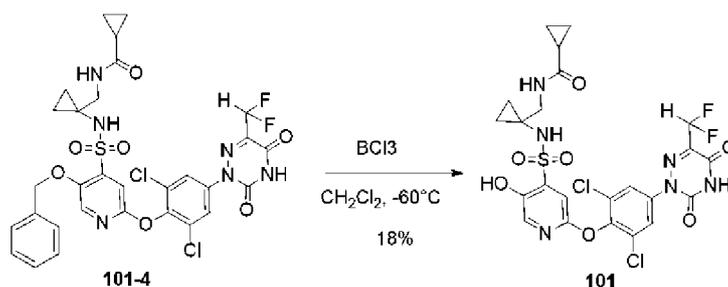
К смеси N-[[1-[(2,2,2-трифторацетил)амино]циклопропил]метил]циклопропанкарбоксамид 101-2 (219,82 мг, 878,51 мкмоль) и ТЭА (133,35 мг, 1,32 ммоль, 183,67 мкл) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфеноксипиридин-4-сульфонилхлорид G (230 мг, 439,26 мкмоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой последовательно промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и воде (50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ: EtOAc =2:1) с получением N-[[1-[[5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфеноксипиридин-4-сульфониламино)]циклопропил]метил]циклопропанкарбоксамид 101-3 (130 мг, 46% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=639,8/641,9$.

Стадия 4. 101-4



Смесь N-[[1-[[5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфеноксипиридин-4-сульфониламино)]циклопропил]метил]циклопропанкарбоксамид 101-3 (130 мг, 202,69 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона B (66,11 мг, 405,39 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (23,07 мг, 162,16 мкмоль, 25,57 мкл), CuI (96,51 мг, 506,74 мкмоль) и K_3PO_4 (128,91 мг, 608,08 мкмоль) в NMP (3 мл) перемешивают при 130°C в течение 15 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой последовательно промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=10:1$) с получением N-[[1-[[5-бензилокси-2-[2,6-дихлор-4-[3,5-диоксо-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-2-ил]феноксипиридин-4-сульфониламино)]циклопропил]метил]циклопропанкарбоксамид 101-4 (30 мг, 19% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=722,9/724,8$.

Стадия 5. 101



К смеси N-[[1-[[5-бензилокси-2-[2,6-дихлор-4-[3,5-диоксо-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-4-пиридил]сульфонамино]циклопропил]метил]циклопропанкарбоксамида 101-4 (30 мг, 40,46 мкмоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют BCl_3 (25,73 мг, 219,92 мкмоль, 0,5 мл) при -60°C . Смесь перемешивают при -60°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой последовательно промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и воде (50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150 \times 19 мм, $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (0,1% FA), градиент: 35-45%) с получением N-[[1-[[2-[2,6-дихлор-4-[3,5-диоксо-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-4-пиридил]сульфонамино]циклопропил]метил]циклопропанкарбоксамида 101 (5,0 мг, 18% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=632,9/635,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,77 (с, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,71 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 3,31 (с, 2H), 1,59-1,56 (м, 1H), 0,83-0,80 (м, 2H), 0,76-0,71 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

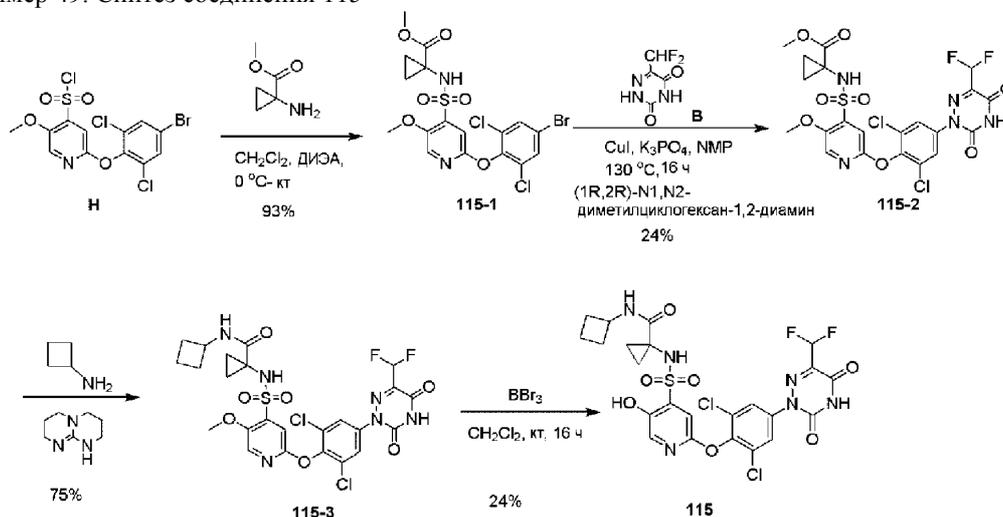
Соединения формулы (I') или (I) в табл. 17 ниже получают по примеру 48 для соединения 101.

Таблица 17

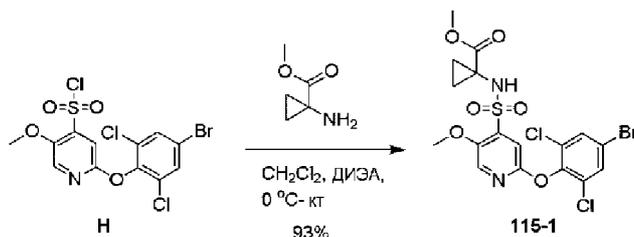
Соед. №	ЖХ-МС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
103	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=580,0/582,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,19 (с, 2H), 3,01 (с, 3H), 0,94 (м, 2H), 0,70 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
104	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=565,9/567,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 2H), 3,57 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1 (с, 2F).
105	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=585,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,39 (с, 1H), 6,70 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,87-3,83 (м, 1H), 2,80-2,71 (м, 2H), 2,64-2,48 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -85,6 (д, $J=200,3$ Гц, 1F), -101,8 (д, $J=200,3$ Гц, 1F), -124,2 (с, 2F).
106	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=565,8/567,8$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,07-4,04 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 2H), 3,57 (м, 1H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,85-1,82 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
107	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=552,0/553,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,69 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,52-4,46 (м, 1H), 4,18 (м, 2H), 3,85 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,0 (с, 2F).
108	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=566,0/568,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,39-4,37 (м, 1H), 3,61-3,54 (м, 4H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,90-1,86 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -

	124,2 (с, 2F).
109	ЖХМС: $[M+H]^+ = 572,0/574,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,52-4,46 (т, $J=12$ Гц, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,23 (с, 2F), -102,01 (с, 2F).
110	ЖХМС: $[M+H]^+ = 538,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,77 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,39 (с, 1H), 6,70 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,62-3,48 (м, 1H), 1,11 (д, $J=6,8$ Гц, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,19 (с, 2F).
111	ЖХМС: $[M+H]^+ = 560,1/562,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 7,89 (с, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 6,89 (т, $J=52,4$ Гц, 1H), 6,01 (тт, $J=55,2$, 3,6 Гц, 1H), 3,49 (гд, $J=15,6$, 3,6 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ -122,09 (с, 2F), -122,20 (с, 2F).
112	ЖХМС: $[M+H]^+ = 526,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 7,88 (с, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,88 (т, $J=52,4$ Гц, 1H), 3,01-2,90 (м, 2H), 1,01 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376,5 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ -122,06 (с, 2F)
113	ЖХМС: $[M+H]^+ = 524,0/526,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 12,86 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,37 (с, 1H), 6,91 (т, $J=52,4$ Гц, 1H), 2,84 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ -122,16 (с, 2F).
114	ЖХМС: $[M+H]^+ = 511,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 2,33-2,27 (м, 1H), 0,58-0,57 (м, 4H).

Пример 49. Синтез соединения 115



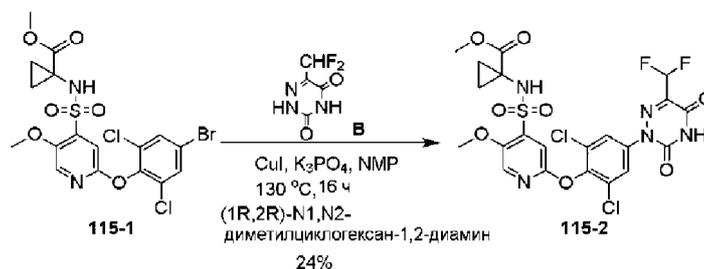
Стадия 1. 115-1



К раствору метил гидрохлорида 1-аминоциклопропанкарбоксилата (162,59 мг, 1,07 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют ДИПЭА (277,25 мг, 2,15 ммоль) и 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метоксипиридин-4-сульфонилхлорида H (400 мг, 715,06 мкмоль) при 0°C . Смесь перемешивают при кт под N_2 (г) в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (30 мл) и экстра-

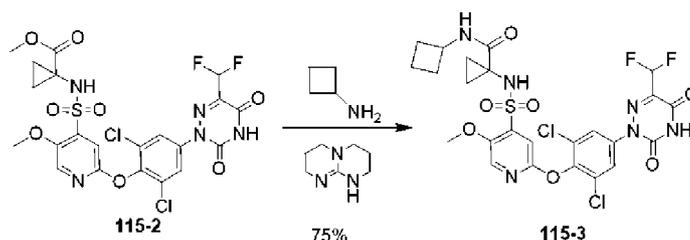
гируют CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением метил 1-[[2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-4-пиридил]сульфониламино]циклопропанкарбоксилата 115-1 (350 мг, 93% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=524,9$.

Стадия 2. 115-2



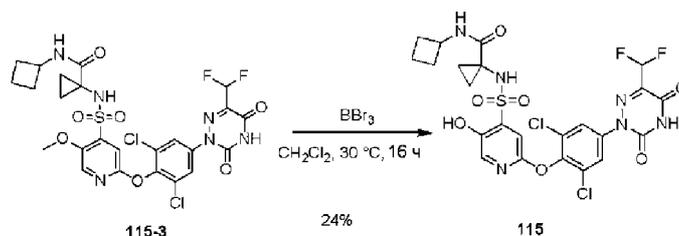
К смеси метил 1-[[2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-4-пиридил]сульфониламино]циклопропанкарбоксилата 115-1 (350 мг, 665,17 мкмоль) и 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (216,95 мг, 1,33 ммоль) в NMP (6 мл) добавляют (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (66,23 мг, 465,62 мкмоль), CuI (253,36 мг, 1,33 ммоль) и K_3PO_4 (423,58 мг, 2,00 ммоль). Смесь перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показала образование продукта. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (50 мл), промывают водн. NH_4Cl (3×20 мл) и насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-колоночной хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=10:1$) с получением метил 1-[[2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-метокси-4-пиридил]сульфонил-амино]циклопропанкарбоксилата 115-2 (100 мг, 24% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=608,0$.

Стадия 3. 115-3



К раствору метил 1-[[2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-метокси-4-пиридил]сульфониламино]циклопропанкарбоксилата 115-2 (50 мг, 82,19 мкмоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляют циклобутанамин (29,23 мг, 410,94 мкмоль) и 3,4,6,7,8,9-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-а]пиримидин (34,32 мг, 246,57 мкмоль). Смесь перемешивают при 70°C под N_2 (g) в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток неочищенного N-циклобутил-1-[[2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-метокси-4-пиридил]сульфониламино]циклопропанкарбоксамида 115-3 (40 мг, 75% выход). Он представляет собой желтое масло и используется непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=647,0$.

Стадия 4. 115



К раствору N-циклобутил-1-[[2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-метокси-4-пиридил]сульфониламино]циклопропанкарбоксамида 115-3 (30 мг, 46,34 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2,5 мл) добавляют BBr_3 (1,06 г, 4,23 ммоль, 0,4 мл). Смесь перемешивают при 30°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщенный NaHCO_3 (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентри-

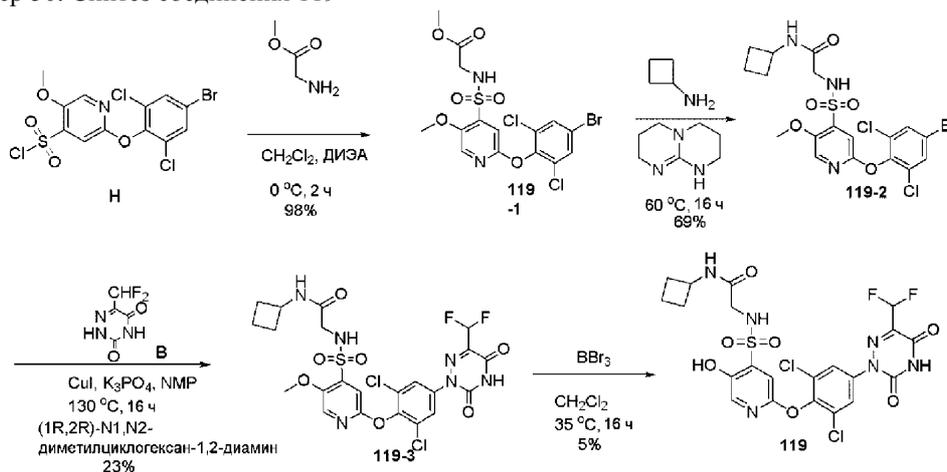
руют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150×19 мм, MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 38-48%, 20 мл/мин) с получением N-циклобутил-1-[[2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-4-пиридил]сульфоамино]циклопропанкарбоксамид 115 (7,2 мг, 24% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=633,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 2,27-2,20 (м, 2H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,75-1,67 (м, 2H), 1,35-1,30 (м, 2H), 1,16-1,08 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376,5 МГц, CD₃OD) δ -124,2 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 18 ниже получают по примеру 49 для соединения 115.

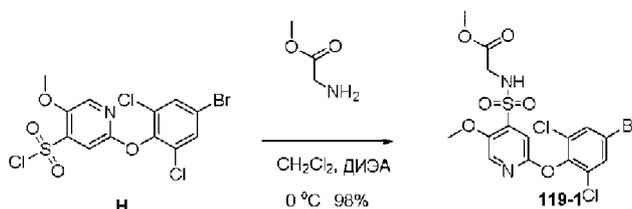
Таблица 18

Соед. №	ЖХ-МС, ¹ H и ¹⁹ F-ЯМР данные
116	ЖХМС: [M+H] ⁺ = 647,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,80 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,06-3,99 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,76-1,67 (м, 2H), 1,64-1,53 (м, 2H), 1,41-1,31 (м, 4H), 1,15-1,08 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376,5 МГц, CD ₃ OD) δ -124,2 (с, 2F).
117	ЖХМС: [M+H] ⁺ =644,9. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,79 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,37 (с, 1H), 6,70 (т, J=52,8 Гц, 1H), 5,85 (тт, J=4,0, 56,0 Гц, 1H), 3,56 (м, 2H), 1,37-1,32 (м, 2H), 1,10-1,03 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376,5 МГц, CD ₃ OD) δ -124,17 (с, 2F), -124,24 (с, 2F).
118	ЖХМС: [M+H] ⁺ =633,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,77 (с, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,71 (т, J=52,0 Гц, 1H), 3,76-3,73 (м, 2H), 3,16-3,12 (м, 2H), 1,94-1,88 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 2H), 1,20-1,17 (м, 2H), 1,03-1,00 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -124,2 (с, 2F).
121	ЖХМС: [M+H] ⁺ =633,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) 7,76 (с, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,68 (т, J=53,2 Гц, 1H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,26-2,16 (м, 2H), 1,85-1,78 (м, 2H), 0,71-0,66 (м, 2H), 0,50-0,46 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -123,90 (с, 2F).

Пример 50. Синтез соединения 119

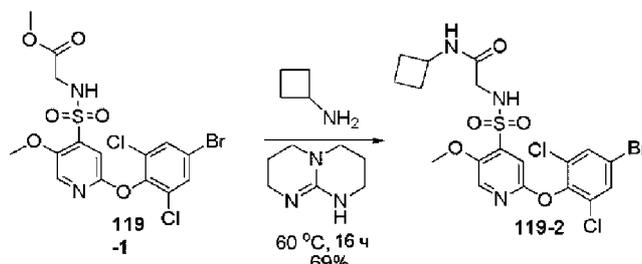


Стадия 1. 119-1



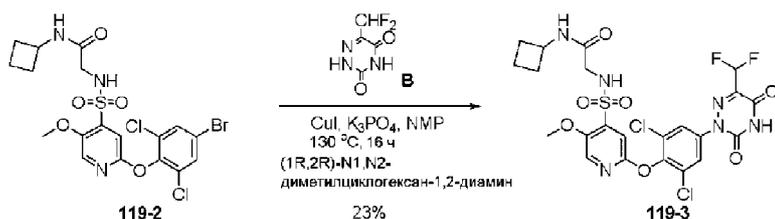
К смеси метил 2-аминоацетата (248,85 мг, 2,79 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют ДИЭА (433,19 мг, 3,35 ммоль) и 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метоксипиридин-4-сульфонилхлорид Н (500 мг, 1,12 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Воду добавляют в реакцию. Смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме с получением метил 2-[[2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-4-пиридил]сульфониламино]ацетата 119-1 (580 мг, 98% выход) который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=498,9/500,9$.

Стадия 2. 119-2



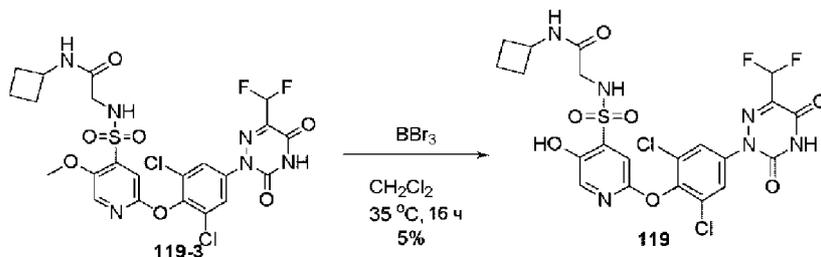
К смеси метил 2-[[2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-4-пиридил]сульфониламино]ацетата 119-1 (200 мг, 399,88 мкмоль) в циклобутанамина (142,20 мг, 2,00 ммоль, 170,71 мкл) добавляют 3,4,6,7,8,9-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-а]пиримидин (111,33 мг, 799,76 мкмоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч в стальной пробирке. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Воду добавляют в реакцию. Смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=10:1$) с получением 2-[[2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-4-пиридил]сульфониламино]-N-циклобутилацетамид 119-2 (150 мг, 69% выход) в виде светлого белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=537,9/539,9$.

Стадия 3. 119-3



К смеси 2-[[2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-4-пиридил]сульфониламино]-N-циклобутилацетамида 119-2 (150 мг, 278,18 мкмоль) в NMP (2 мл) добавляют 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-дион В (90,73 мг, 556,35 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (31,65 мг, 222,54 мкмоль, 35,09 мкл), CuI (132,45 мг, 695,44 мкмоль) и K_3PO_4 (176,92 мг, 834,53 мкмоль). Смесь перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Воду добавляют в реакцию. Смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=10:1$) с получением N-циклобутил-2-[[2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-метокси-4-пиридил]сульфониламино]ацетамида 119-3 (40 мг, 23% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=621,0/623,0$.

Стадия 4. 119



К смеси N-циклобутил-2-[[2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-метокси-4-пиридил]сульфониламино]ацетамида 119-3 (40 мг, 64,37 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют BBr_3 (161,26 мг, 643,71 мкмоль) при 0°C и смесь перемешивают при 35°C в течение 16 ч в стальной пробирке. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный NaHCO_3 (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безвод-

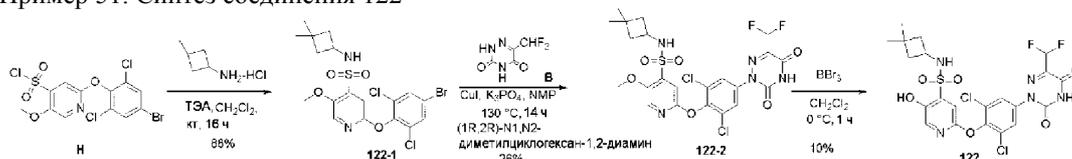
ным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, MeCN- H_2O (0,1% ТФК), градиент: 45-55%) с получением N-циклобутил-2-[[2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-4-пиридил]сульфониламино]ацетамида 119 (2,2 мг, 5% выход) в виде светлого белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=607,0/608,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,70 (с, 2H), 2,19-2,23 (м, 2H), 1,95-1,88 (м, 2H), 1,74-1,69 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,5 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 19 ниже получают по примеру 50 для соединения 119.

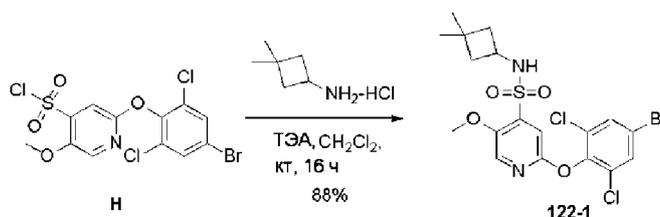
Таблица 19

Соед. №	ЖХ-МС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
120	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=593,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 3H), 7,39 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,57-2,62 (м, 1H), 0,68-0,73 (м, 2H), 0,55-0,41 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,1(с, 2F).

Пример 51. Синтез соединения 122

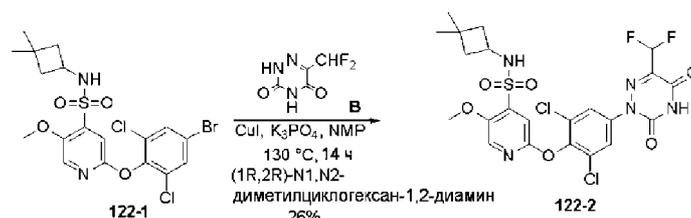


Стадия 1. 122-1



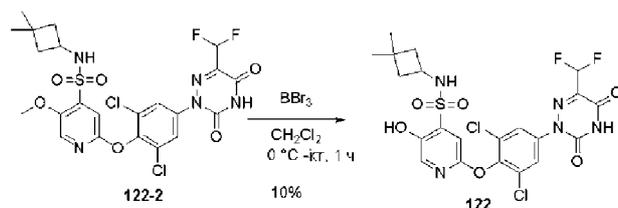
К смеси 3,3-диметилциклобутанамина (44,32 мг, 446,91 мкмоль) и ТЭА (226 мг, 2,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), добавляют 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метоксипиридин-4-сульфонилхлорид H (0,1 г, 223,46 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-(3,3-диметилциклобутил)-5-метоксипиридин-4-сульфонамида 122-1 (100 мг, 88% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=509,0/511,0$.

Стадия 2. 122-2



Смесь 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-(3,3-диметилциклобутил)-5-метоксипиридин-4-сульфонамида 122-1 (0,1 г, 195,99 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона B (63,93 мг, 391,98 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (22,30 мг, 156,79 мкмоль), K_3PO_4 (124,81 мг, 587,97 мкмоль) и йодную медь (93,32 мг, 489,98 мкмоль) в NMP (4 мл) перемешивают при 130°C в течение 14 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NH_4Cl (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH_2Cl_2 :MeOH=10:1) с получением 2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(3,3-диметилциклобутил)-5-метоксипиридин-4-сульфонамида 122-2 (30 мг, 26% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=592,0/594,0$.

Стадия 3. 122



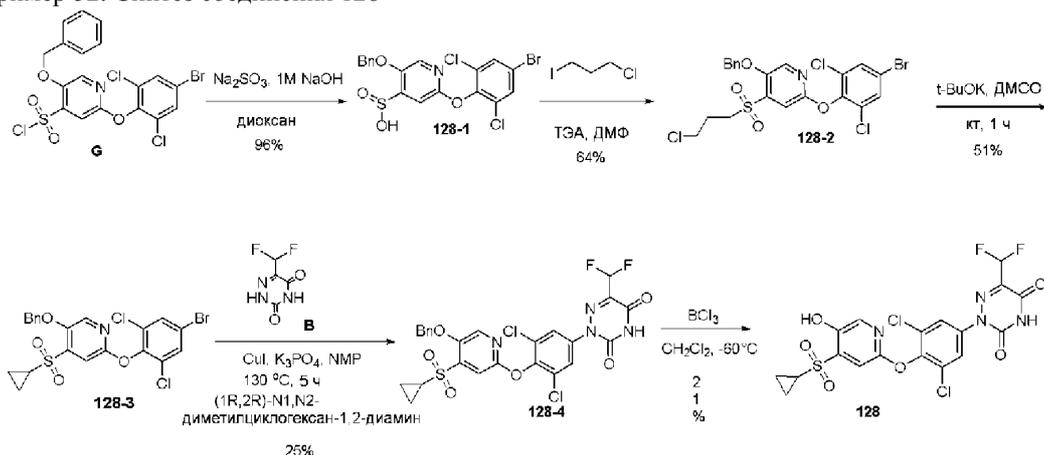
К раствору 2-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(3,3-диметилциклобутил)-5-метоксипиридин-4-сульфонамида 122-2 (30 мг, 50,64 мкмоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют BBr_3 (1 мл) при 0°C . Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией С18 ($\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}=1:9-1:1$) с получением 2-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-N-метилпиридин-4-сульфонамида 122 (3,0 мг, 10% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=578,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,77 (с, 3H), 7,36 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 1,95-1,88 (м, 2H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,06 (с, 3H), 1,05 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 20 ниже получают по примеру 51 для соединения 122.

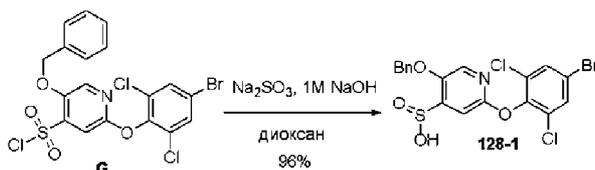
Таблица 20

Соед. №	ЖХ-МС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
123	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=550,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,77 (с, 3H), 7,37 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 2H), 1,97-1,92 (м, 2H), 1,63-1,56 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,26 (с, 2F).
124	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=564,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,39 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$, 1H), 3,63-3,71 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 2H), 1,65-1,68 (м, 2H), 1,44-1,52 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
125	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=575,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,70 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,02-3,89 (м, 1H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,59-2,53 (м, 2H), 2,34-2,26 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
126	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=565,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,77(с, 3H), 7,32 (с, 1H), 6,70 (т, $J=49,6$ Гц, 1H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,07-4,00 (м, 1H), 2,26-2,17 (м, 2H), 2,13-2,05 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
127	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=524,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,86 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,91 (т, $J=52,4$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,56 (д, $J=4,8$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -122,11 (с, 2F).

Пример 52. Синтез соединения 128

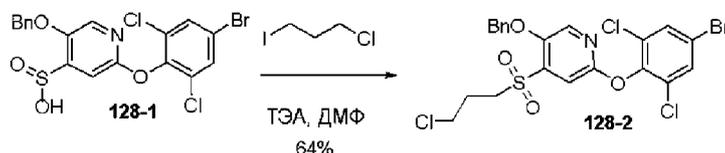


Стадия 1. 128-1



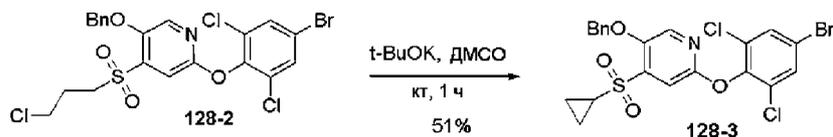
К раствору сульфита натрия (3,61 г, 28,65 ммоль, 1,37 мл) в H₂O (20 мл) добавляют по каплям раствор 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфеноксипиридин-4-сульфонил)хлорида G (2,0 г, 3,82 ммоль) в диоксане (10 мл) и смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. 1N NaOH (3,82 ммоль) затем добавляют по каплям до достижения реакционной смесью pH 14 и смесь затем перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь охлаждают до 0°C и концентрируют H₂SO₄ добавляют до достижения реакционной смесью pH 1. Смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме с получением 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфеноксипиридин-4-сульфиновой кислоты) 128-1 (1,8 г, 96% выход). Его используют на следующей стадии без очистки. ЖХМС: [M+H]⁺=487,9/489,9.

Стадия 2. 128-2



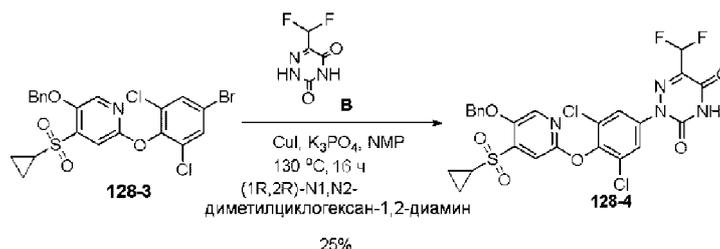
К раствору 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфеноксипиридин-4-сульфиновой кислоты) 128-1 (700 мг, 1,43 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют ТЭА (188,24 мг, 1,86 ммоль, 259,29 мкл) и 1-хлор-3-йодпропан (585,10 мг, 2,86 ммоль, 307,95 мкл). Смесь перемешивают при кт в течение 15 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь выливают в воду (50 мл), экстрагируют EtOAc (50 мл) и промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфеноксипиридин-4-сульфонил)пропила 128-2 (520 мг, 64% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=564,1/566,1/567,9.

Стадия 3. 128-3



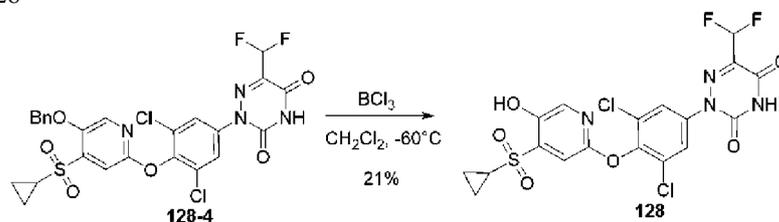
Раствор 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфеноксипиридин-4-сульфонил)пропила 128-2 (520 мг, 919,23 мкмоль) и t-BuOK (205,91 мг, 1,84 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивают при кт под защитой N₂ в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=3:1) с получением 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфеноксипиридин-4-сульфонил)циклопропила 128-3 (250 мг, 51% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: [M+H]⁺=527,9/529,9.

Стадия 4. 128-4



Смесь 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-циклопропилсульфонилпиридина 128-3 (100 мг, 188,95 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (61,63 мг, 377,91 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (21,50 мг, 151,16 мкмоль), CuI (89,97 мг, 472,38 мкмоль) и K₃PO₄ (120,17 мг, 566,86 мкмоль) в NMP (3 мл) перемешивают в герметично закрытой пробирке при 130°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь добавляют в EtOAc (50 мл) и смесь промывают 0,2 N HCl (50 мл). Смесь фильтруют и фильтрат экстрагируют EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (CH₂Cl₂:CH₃OH=20:1) с получением 2-[4-[(5-бензилокси-4-циклопропилсульфонил-2-пиридил)окси]-3,5-дихлорфенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 128-4 (30 мг, 25% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=611,1.

Стадия 5. 128



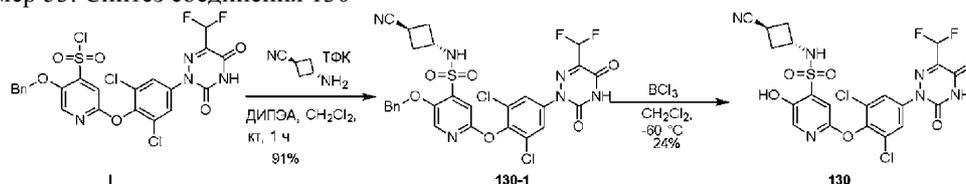
К раствору 2-[4-[(5-бензилокси-4-циклопропилсульфонил-2-пиридил)окси]-3,5-дихлорфенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 128-4 (30 мг, 49,07 мкмоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляют BCl₃ (1 M в CH₂Cl₂) (0,5 мл) при -60°C. Смесь перемешивают при -60°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150×19 мм, MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 30-60%) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(4-циклопропилсульфонил-5-гидрокси-2-пиридил)окси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 128 (5,5 мг, 21% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=520,9/523,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,86 (с, 1H), 11,35 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 6,91 (т, J=52,4, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 1,15-1,13 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-D₆) δ -122,13 (с, 2F).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 21 ниже получают по примеру 52 для соединения 128.

Таблица 21

Соед. №	ЖХ-МС, ¹ H и ¹⁹ F-ЯМР данные
129	ЖХМС: [M+H] ⁺ =496,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,83 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 1,29-1,25 (м, 2H), 1,17-1,10 (м, 2H).

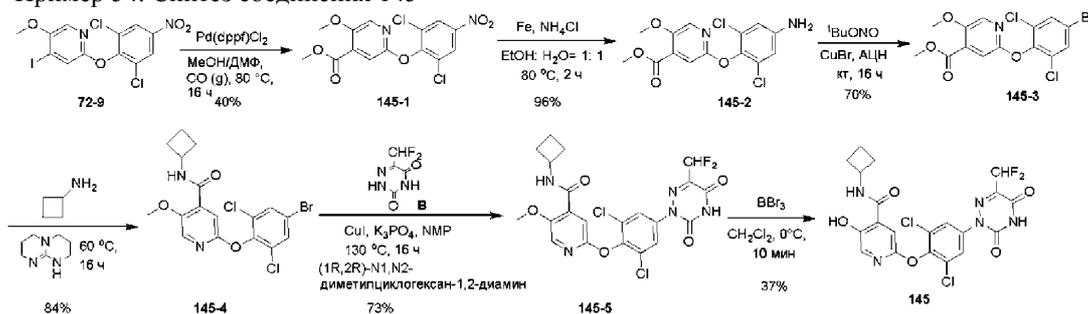
Пример 53. Синтез соединения 130



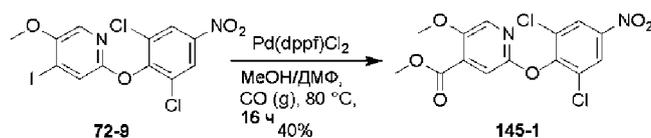
133	ЖХМС: $[M+H]^+=579,9$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,06 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,29-2,27 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,25 (с, 2F).
134	ЖХМС: $[M+H]^+=579,9$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,30 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,29-2,27 (м, 2H), 1,89-1,77 (м, 1H), 1,56-1,49 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,18 (с, 2F).
135	ЖХМС: $[M+H]^+=561,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (с, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 6,70 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 1,49-1,40 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,17 (с, 2F).
136	ЖХМС: $[M+H]^+=580,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,77 (с, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,87- 3,84 (м, 2H), 3,51- 3,46 (м, 1H), 3,41- 3,34 (м, 2H), 1,73- 1,70 (м, 2H), 1,61- 1,55 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,24 (с, 2F).
137	ЖХМС: $[M+H]^+=568,1$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,39 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 2,94 (с, 2H), 1,19 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,25 (с, 2F).
138	ЖХМС: $[M+H]^+=580,1/582,1$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,68 (с, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,28 (с, 1H), 6,61 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,46-3,33 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,14 (с, 3H).
139	ЖХМС: $[M+H]^+=580,0$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,85 (с, 1H), 11,01 (с, 1H), 8,19 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,92 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,96-3,78 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,13-2,00 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -122,17 (с, 2F).
140	ЖХМС: $[M+H]^+=580,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,52-3,48 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,46-2,43 (м, 2H), 1,85-1,78 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
141	ЖХМС: $[M+H]^+=566,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,84 (шс, 1H), 11,05 (шс, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,90 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 5,25-4,92 (шс, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,52-3,47 (м, 2H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,24-3,19 (м, 1H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,78 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -122,14 (с, 2F).
142	ЖХМС: $[M+H]^+=578,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (с, 1H), 7,78 (с,

	2H), 7,38 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 1,90 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
143	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=594,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,39 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 3,24-3,16 (м, 1H), 1,88-1,79 (м, 4H), 1,39-1,20 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
144	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=594,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,39 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,78-3,72 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 1,71-1,65 (м, 4H), 1,57-1,54 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).
158	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=552,0/554,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,67 (с, 3H), 7,29 (с, 1H), 6,61 (т, $J=52,9$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=3,1$ Гц, 2H), 4,49-4,44 (м, 3H).
159	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=592,0/594,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,69 (с, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,61 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 1,68-1,64 (м, 2H), 1,53 (т, $J=2,4$ Гц, 2H), 1,48 (дд, $J=6,1, 3,7, 1,7$ Гц, 2H), 1,43 (дд, $J=3,7, 1,7$ Гц, 2H).
160	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=606,1/608,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,69 (с, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,61 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,65-1,50 (м, 8H)

Пример 54. Синтез соединения 145

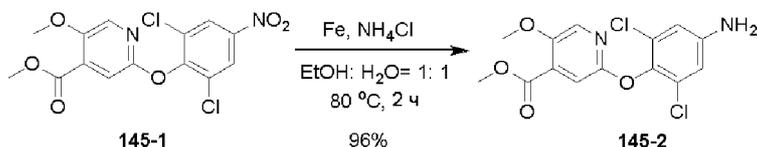


Стадия 1. 145-1



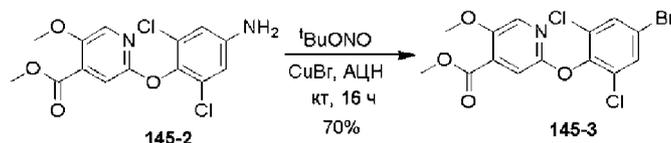
К раствору 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-йод-5-метоксипиридин 72-9 (1,4 г, 3,17 ммоль) в метаноле (35 мл) и ДМФ (8 мл) добавляют ТЭА (963,70 мг, 9,52 ммоль, 1,33 мл) и циклопентил(дифенил)фосфан-дихлорметан-дихлорпалладий-железо (259,25 мг, 317,46 мкмоль). Смесь перемешивают при 80°C под защитой СО (баллон) в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют, и остаток выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=50:1-10:1) с получением метил 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метоксипиридин-4-карбоксилата 145-1 (480 мг, 40% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=373,0$.

Стадия 2. 145-2



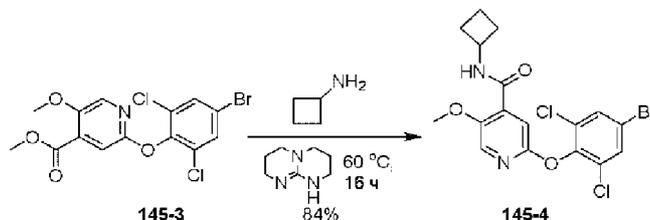
К раствору метил 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метоксипиридин-4-карбоксилата 145-1 (430 мг, 1,15 ммоль) в ТГФ (5 мл), EtOH (10 мл) и H₂O (5 мл) добавляют Fe (321,77 мг, 5,76 ммоль) и NH₄Cl (308,21 мг, 5,76 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C под защитой N₂ (г) в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют, и остаток разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток неочищенного метил 2-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5-метоксипиридин-4-карбоксилата 145-2 (380 мг, 96% выход). Он представляет собой желтое масло и используют непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: [M+H]⁺=343,0.

Стадия 3. 145-3



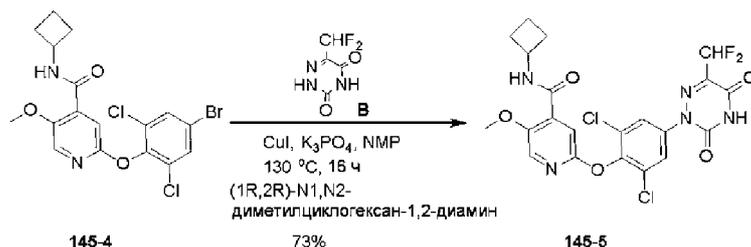
К раствору метил 2-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5-метоксипиридин-4-карбоксилата 145-2 (380 мг, 1,11 ммоль) и CuBr (317,70 мг, 2,21 ммоль, 67,45 мкл) в CH₃CN (50 мл) добавляют ^tBuONO (228,38 мг, 2,21 ммоль). Смесь перемешивают при кт под защитой N₂ (г) в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением метил 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метоксипиридин-4-карбоксилата 145-3 (320 мг, 70% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=406,0.

Стадия 4. 145-4



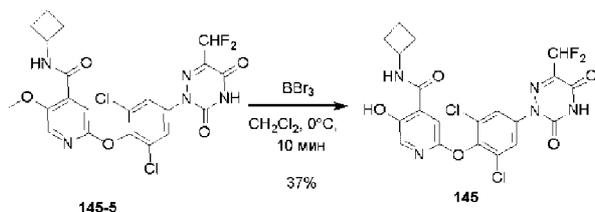
К раствору метил 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метоксипиридин-4-карбоксилата 145-3 (300 мг, 737,02 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляют циклобутанамин (104,83 мг, 1,47 ммоль) и 3,4,6,7,8,9-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-а]пиримидин (307,78 мг, 2,21 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-5-метоксипиридин-4-карбоксамид 145-4 (280 мг, 84% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=445,0.

Стадия 5. 145-5



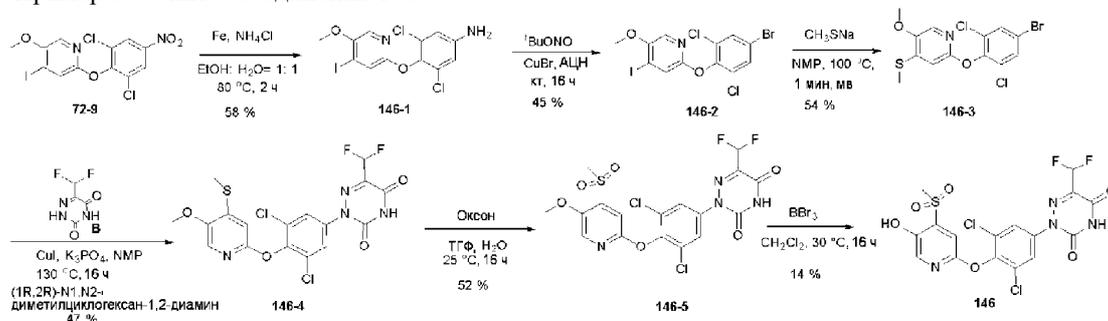
К раствору 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-5-метоксипиридин-4-карбоксамид 145-4 (46,26 мг, 103,70 мкмоль) и 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (33,82 мг, 207,39 мкмоль) в NMP (2 мл) добавляют (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (10,32 мг, 72,59 мкмоль), CuI (49,37 мг, 259,24 мкмоль) и K₃PO₄ (66,03 мг, 311,09 мкмоль). Смесь перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показала образование продукта. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (50 мл), промывают водн. NH₄Cl (3×20 мл) и насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:CH₃OH=10:1) с получением N-циклобутил-2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-метоксипиридин-4-карбоксамид 145-5 (40 мг, 73% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺=528,0.

Стадия 6. 145

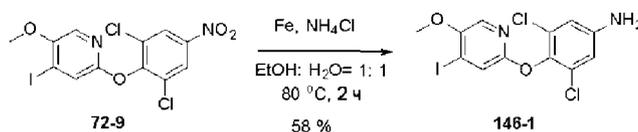


К раствору N-циклобутил-2-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-метоксипиридин-4-карбоксамида 145-5 (40 мг, 75,72 мкмоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют BBr_3 (189,69 мг, 757,16 мкмоль) при 0°C , и смесь перемешивают в течение 10 мин. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Kromasil 100-5 C18 5 мкм $100 \times 21,5$ мм, $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (0,1% FA), градиент: 50-100%, 25 мл/мин) с получением N-циклобутил-2-[2,6-дихлор-4-[6-(диформетил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидроксипиридин-4-карбоксамида 145 (14,6 мг, 37% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,76 (с, 3H), 7,50 (с, 1H), 6,71 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,57-4,48 (м, 1H), 2,43-2,34 (м, 2H), 2,18-2,07 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376,5 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 55. Синтез соединения 146

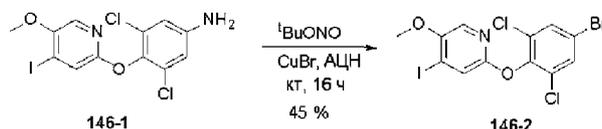


Стадия 1. 146-1



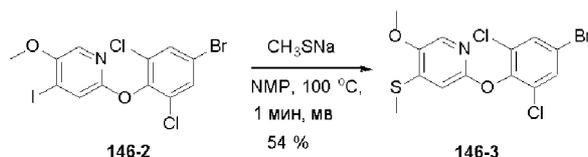
Смесь 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-йод-5-метоксипиридин 72-9 (2,5 г, 5,67 ммоль), Fe (3,17 г, 56,69 ммоль) и хлорид аммония (1,52 г, 28,34 ммоль) в воде (20 мл) и EtOH (20 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (30 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением 3,5-дихлор-4-[(4-йод-5-метокси-2-пиридил)окси]анилина 146-1 (1,52 г, 58% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410,9$.

Стадия 2. 146-2



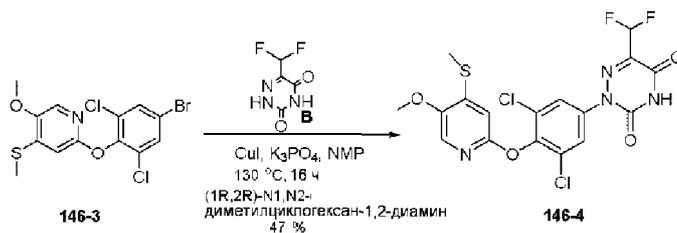
Смесь трет-бутилнитрита (762,70 мг, 7,40 ммоль) и CuBr (795,74 мг, 5,55 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивают при кт в течение 10 мин. Затем к смеси добавляют 3,5-дихлор-4-[(4-йод-5-метокси-2-пиридил)окси]анилин 146-1 (1,52 г, 3,70 ммоль) при кт. Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (30 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюент: ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-йод-5-метоксипиридина 146-2 (1 г, 45% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473,9$.

Стадия 3. 146-3



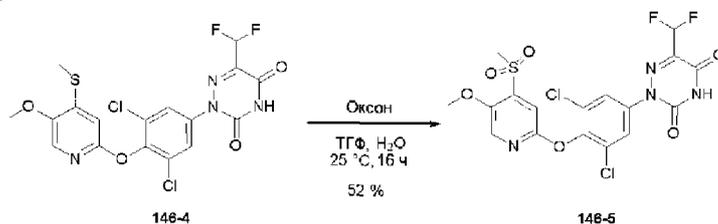
Смесь 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-йод-5-метоксипиридина 146-2 (300 мг, 631,71 мкмоль) и метилмеркаптида натрия (88,55 мг, 1,26 ммоль) в NMP (5 мл) перемешивают при 100°C в течение 1 мин под микроволнами. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×13 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-4-метилсульфанилпиридина 146-3 (150 мг, 54% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=393,9.

Стадия 4. 146-4



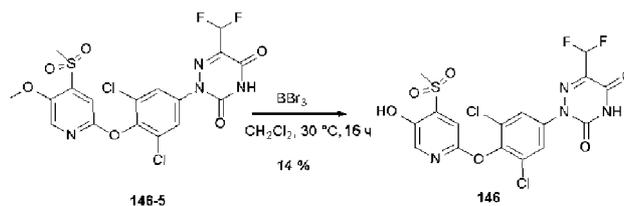
Смесь 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-4-метилсульфанилпиридина 146-3 (50 мг, 126,55 мкмоль), 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (41,28 мг, 253,10 мкмоль), CuI (60,25 мг, 316,38 мкмоль), фосфата калия (80,59 мг, 379,65 мкмоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (12,60 мг, 88,59 мкмоль) в NMP (2 мл) перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×13 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфанил-2-пиридил)окси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 146-4 (32 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=477,0.

Стадия 5. 146-5



Смесь 2-[3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфанил-2-пиридил)окси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 146-4 (32 мг, 67,05 мкмоль) и оксона (123,66 мг, 201,14 мкмоль) в воде (1 мл) и ТГФ (1 мл) перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×13 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфонил-2-пиридил)окси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 146-5 (20 мг, 52% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=509,0.

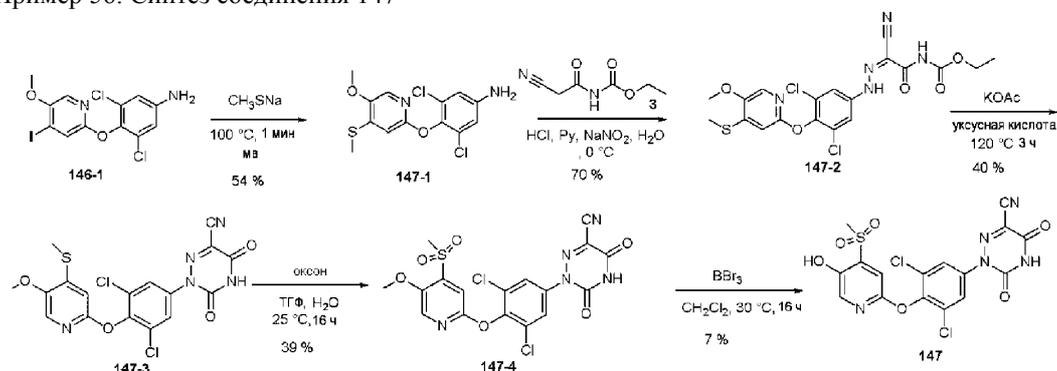
Стадия 6. 146



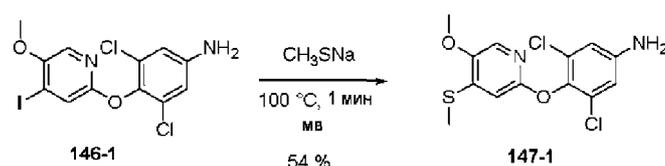
К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфонил-2-пиридил)окси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 146-5 (18 мг, 35,34 мкмоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляют трибромид бора (88,55 мг, 353,45 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 30°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (1 мл) добавляют, и смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 40-50%) с получением 2-

[3,5-дихлор-4-[(5-гидрокси-4-метилсульфонил-2-пиридил)окси] фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 146 (2,5 мг, 14% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 495,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,47 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 3,35 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 56. Синтез соединения 147

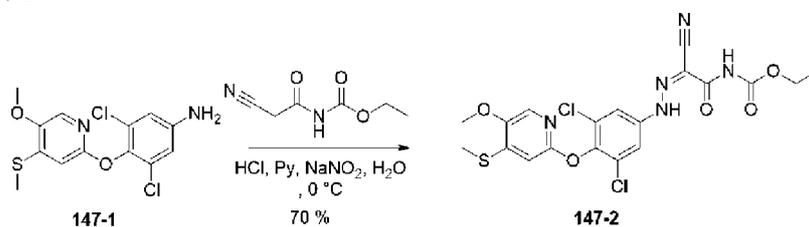


Стадия 1. 147-1



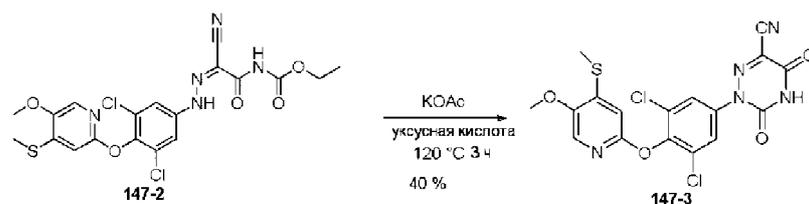
Смесь 3,5-дихлор-4-[(4-йод-5-метокси-2-пиридил)окси]анилина 146-1 (250 мг, 608,24 мкмоль) и метилмеркаптида натрия (85,26 мг, 1,22 ммоль) в NMP (3 мл) перемешивают при 100°C в течение 1 мин под микроволнами. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×13 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением 3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфанил-2-пиридил)окси]анилина 147-1 (120 мг, 54% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 331,0/333,0$.

Стадия 2. 147-2



К раствору 3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфанил-2-пиридил)окси]анилина 147-1 (85 мг, 256,63 мкмоль) в воде (1 мл) добавляют HCl (1,50 г, 41,06 ммоль, 1,87 мл) и нитрита натрия (26,56 мг, 384,94 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. Затем этил N-(2-цианоацетил)карбамат (48,08 мг, 307,96 мкмоль) и пиридин (1,62 г, 20,53 ммоль, 1,66 мл) в воде (1 мл) добавляют при 0°C. После добавления, смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. ЖХМС показала потребление исходного материала. Смесь гасят H_2O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением этил N-[(2Z)-2-циано-2-[[3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфанил-2-пиридил)окси]фенил]гидразоно]ацетил]карбамата 147-2 (100 мг, 70% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 498,0/450,0$.

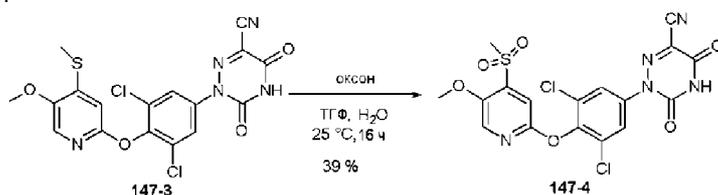
Стадия 3. 147-3



Смесь этил N-[(2Z)-2-циано-2-[[3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфанил-2-пиридил)окси]фенил]гидразоно]ацетил]карбамата 147-2 (100 мг, 200,67 мкмоль) и ацетата калия (59,08 мг, 602,00 мкмоль) в уксусной кислоте (3 мл) перемешивают при 120°C в течение 3 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×13 мл). Объединенные органические слои

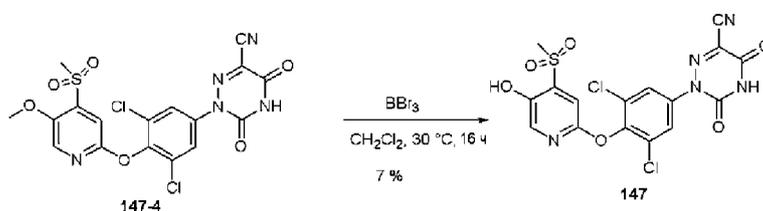
промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфанил-2-пиридил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила 147-3 (40 мг, 40% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=452,0/454,0$.

Стадия 4. 147-4



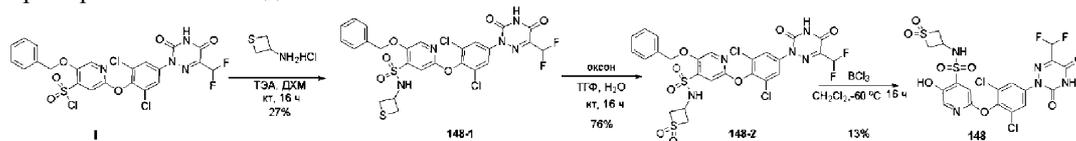
Смесь 2-[3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфанил-2-пиридил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила 147-3 (90 мг, 199,00 мкмоль) и оксона (367,01 мг, 596,99 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и воде (2 мл) перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Воду (15 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×13 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфонил-2-пиридил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила 147-4 (40 мг, 39% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=484,3/486,3$.

Стадия 5. 147

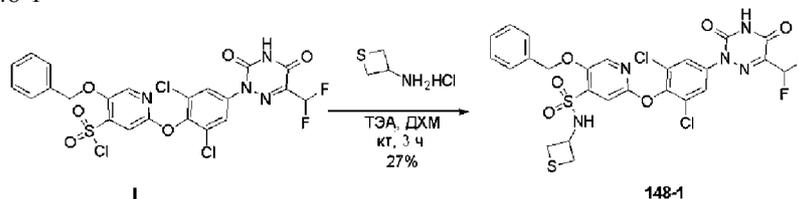


К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[(5-метокси-4-метилсульфонил-2-пиридил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила 147-4 (20 мг, 41,30 мкмоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют трибромид бора (103,46 мг, 412,99 мкмоль) при 0°C . Смесь перемешивают при 30°C в течение 16 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала. Смесь охлаждают до 0°C и гасят H_2O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Kromasil-C18 $100 \times 21,2$ мм 5 мкм, $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ (0,1% FA), градиент: 35-45%) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-гидрокси-4-метилсульфонил-2-пиридил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила 147 (1,4 мг, 7% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=469,8$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,47 (с, 1H), 3,35 (с, 3H).

Пример 57. Синтез соединения 148

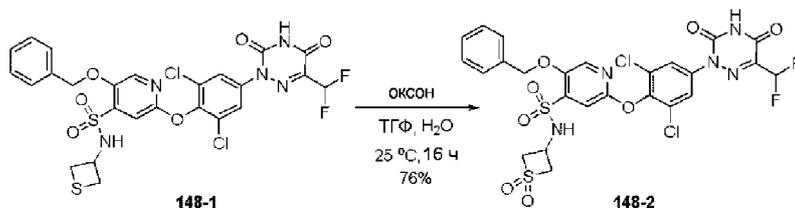


Стадия 1. 148-1



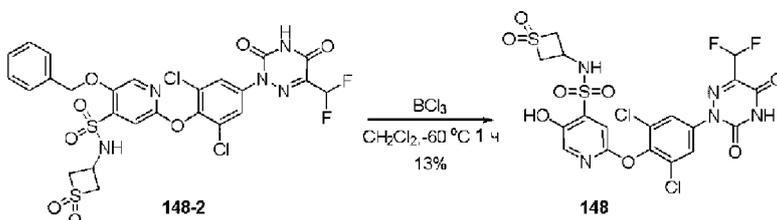
К смеси гидрохлорида тизтан-3-амина (29,44 мг, 330,15 мкмоль) и ТЭА (83,52 мг, 825,38 мкмоль, 115,04 мкл) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют 5-бензилокси-2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]феноксипиридин-4-сульфонилхлорид I (100 мг, 165,08 мкмоль) при кт. Смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=20:1$) с получением 5-бензилокси-2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]феноксипиридин-4-сульфонамида 148-1 (30 мг, 27% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=658,0/660,0$.

Стадия 2. 148-2



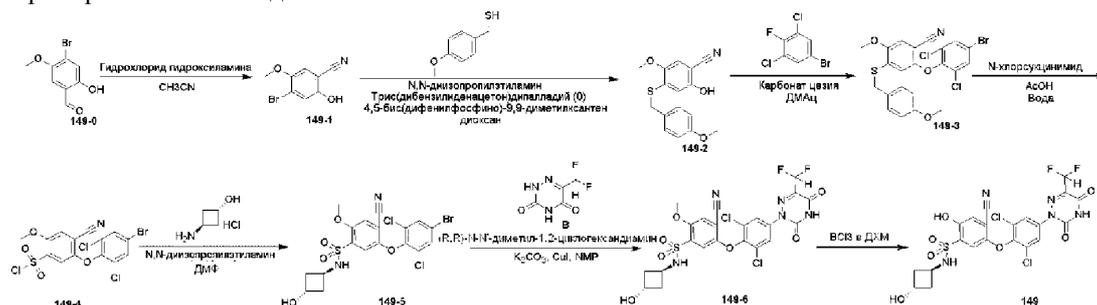
К смеси 5-бензилокси-2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(тиэтан-3-ил)-пиридин-4-сульфонамида 148-1 (50 мг, 75,93 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (1 мл) добавляют оксон (140,04 мг, 227,80 мкмоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Реакционную смесь выливают в воду (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:CH₃OH=10:1) с получением 5-бензилокси-2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-пиридин-4-сульфонамида 148-2 (40 мг, 76% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=689,9/691,9.

Стадия 3. 148



К раствору 5-бензилокси-2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(1,1-диоксотиетан-3-ил)пиридин-4-сульфонамида 148-2 (40 мг, 57,93 мкмоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляют BCl₃ (1 М в CH₂Cl₂) (579,31 мкмоль) медленно при -60°C. Смесь перемешивают при -60°C в течение 1 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Реакционную смесь выливают в водный NaHCO₃ (20 мл) и экстрагируют CH₂Cl₂ (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Kromasil-C18 100×21,2 мм 5 мкм, MeCN-H₂O (0,1% FA), градиент: 35-45%) с получением 2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамида 148 (4,8 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=600,0/602,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,80 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 6,70 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,37-4,38 (м, 2H), 4,10-4,13 (м, 2H), 3,30-3,34 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,17 (с, 2F).

Пример 58. Синтез соединения 149



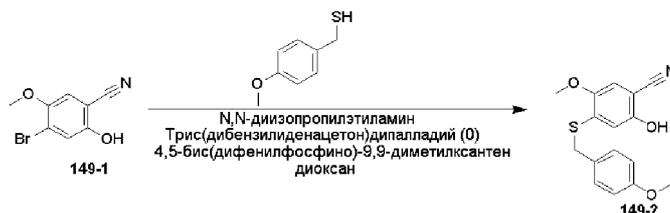
Стадия 1. 149-1



Смесь 4-бром-2-гидрокси-5-метоксибензальдегида 149-0 (1 г, 4,33 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (902,31 мг, 12,98 ммоль, 540,31 мкл) в CH₃CN (15 мл) перемешивают при 80°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь выливают в воду (100 мл), экстрагируют EtOAc (80 мл×2), промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают ФКХ (EtOAc в ПЭ, 0-30%, об./об.) с получением неочищенного про-

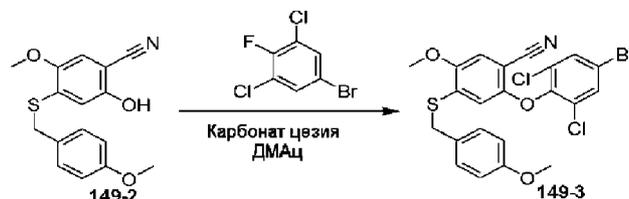
дукта, который суспендируют в ДХМ/ПЭ и фильтруют. Лепешку сушат под вакуумом с получением 4-бром-2-гидрокси-5-метоксибензонитрила 2 (890 мг, 3,90 ммоль, 90,17% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 228,0/230,0$.

Стадия 2. 149-2



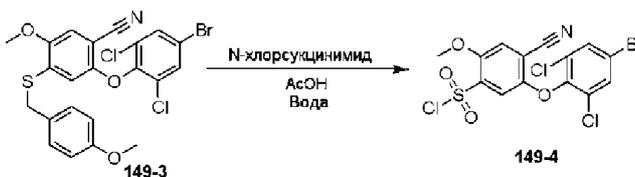
Смесь 4-бром-2-гидрокси-5-метоксибензонитрила 149-1 (850 мг, 3,73 ммоль), (4-метокси-фенил)метантиола (603,61 мг, 3,91 ммоль), N,N-диизопрпилэтиламина (963,45 мг, 7,45 ммоль, 1,30 мл), трис(добензилиденацетон)дипалладия (0) (170,66 мг, 186,37 мкмоль), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (215,67 мг, 372,74 мкмоль) и диоксана (10 мл) перемешивают при 105°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь выливают в смесь водного NaHCO₃ (100 мл) и EtOAc (100 мл). Смесь фильтруют. Фильтрат экстрагируют EtOAc (50 мл×2), промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают ФКХ (EtOAc в ПЭ, 0-60%, об./об.) с получением 2-гидрокси-5-метокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]бензонитрила 4 (650 мг, 2,16 ммоль, 57,87% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 302,1$.

Стадия 3. 149-3



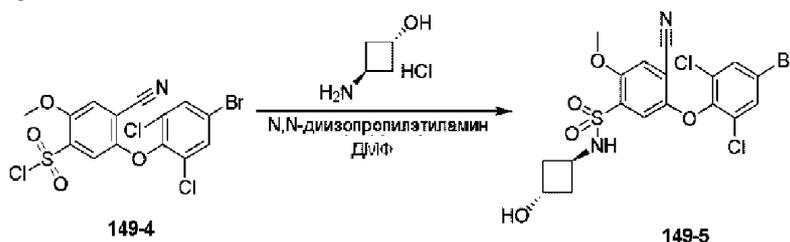
Смесь 5-бром-1,3-дихлор-2-фторбензол (535,10 мг, 2,19 ммоль), 2-гидрокси-5-метокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]бензонитрил 149-2 (551 мг, 1,83 ммоль), карбоната цезия (1,19 г, 3,66 ммоль) и ДМАц (8 мл) перемешивают при 120°C в течение 16 ч под защитой N₂. ЖХМС показала потребление исходного материала. Смесь выливают в воду (100 мл), экстрагируют EtOAc (80 мл×3), промывают насыщенным раствором соли (40 мл×2), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают ФКХ (EtOAc в ПЭ, 0-15%, об./об.) с получением 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]бензонитрила 149-3 (700 мг, 1,33 ммоль, 72,89% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[M+H]^+ = 524,0$.

Стадия 4. 149-4

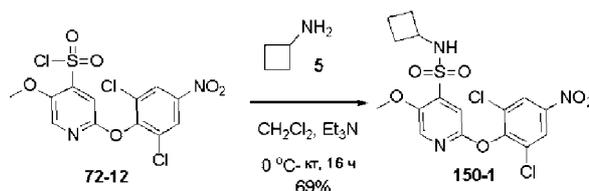


К смеси 2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-5-метокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]бензонитрила 149-3 (300 мг, 571,17 мкмоль), воды (2 мл) и AcOH (8 мл) добавляют N-хлорсукцинимид (381,35 мг, 2,86 ммоль, 231,12 мкл) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь выливают в воду (100 мл), экстрагируют EtOAc (60 мл×3), промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают ФКХ (EtOAc в ПЭ, 0-20%, об./об.) с получением 5-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-циано-2-метоксибензолсульфонилхлорида (260 мг, неочищенного) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+Na]^+ = 491,9$.

Стадия 5. 149-5

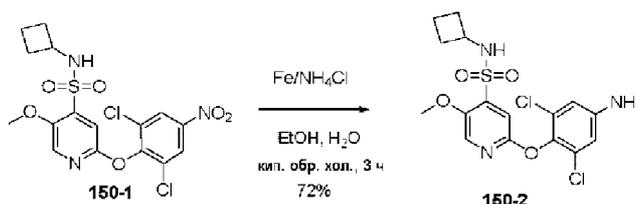


Стадия 1. 150-1



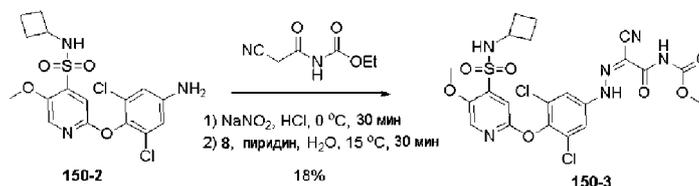
Раствор 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метоксипиридин-4-сульфонилхлорида 72-12 (400 мг, 967,08 мкмоль), циклобутанамина (68,78 мг, 967,08 мкмоль) и ТЭА (489,29 мг, 4,84 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ: EtOAc =2:1) с получением N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метоксипиридин-4-сульфонамида 150-1 (300 мг, 69% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=448,0$.

Стадия 2. 150-2



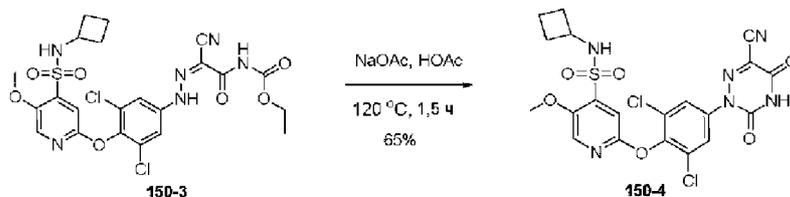
К раствору N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метоксипиридин-4-сульфонамида 150-1 (0,3 г, 669,23 мкмоль) в EtOH (5 мл) и воде (2 мл) добавляют NH_4Cl (178,99 мг, 3,35 ммоль) и Fe (186,87 мг, 3,35 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником под защитой N_2 в течение 3 ч. ТСХ: (EtOAc :ПЭ=2:1 R_f =0,5) показала завершение реакции. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме с получением 2-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-5-метоксипиридин-4-сульфонамида 150-2 (0,2 г, 72% выход) в виде неочищенного продукта.

Стадия 3. 150-3



К раствору 2-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-N-циклобутил-5-метоксипиридин-4-сульфонамида 150-2 (0,2 г, 478,13 мкмоль) в HCl (12 N в воде, 2 мл) и AcOH (2 мл) добавляют раствор NaNO_2 (42,89 мг, 624,57 мкмоль) в H_2O (0,2 мл) при 0°C . Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляют этил N-(2-цианоацетил)карбамат (82,12 мг, 525,95 мкмоль) в пиридине (3,91 г, 49,46 ммоль). Раствор нагревают до 15°C и перемешивают в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь фильтруют, и твердое вещество сушат в вакууме с получением этил N-[(2Z)-2-циано-2-[[3,5-дихлор-4-[[4-(циклобутилсульфоамил)-5-метокси-2-пиридил]окси]фенил]гидразоно]ацетил]карбамата 150-3 (50 мг, 18% выход) в виде неочищенного продукта. Он представляет собой красное твердое вещество и используется непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=585,1/587,1$.

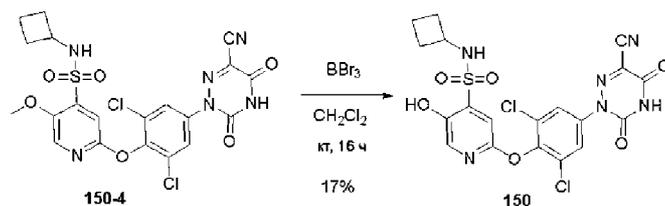
Стадия 4. 150-4



К раствору этил N-[(2Z)-2-циано-2-[[3,5-дихлор-4-[[4-(циклобутилсульфоамил)-5-метокси-2-пиридил]окси]фенил]гидразоно]ацетил]карбамата 150-3 (50 мг, 85,41 мкмоль) в HOAc (5 мл) добавляют NaOAc (147,93 мг, 969,08 мкмоль). Смесь перемешивают при 120°C в течение 1,5 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный NaHCO_3 (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением

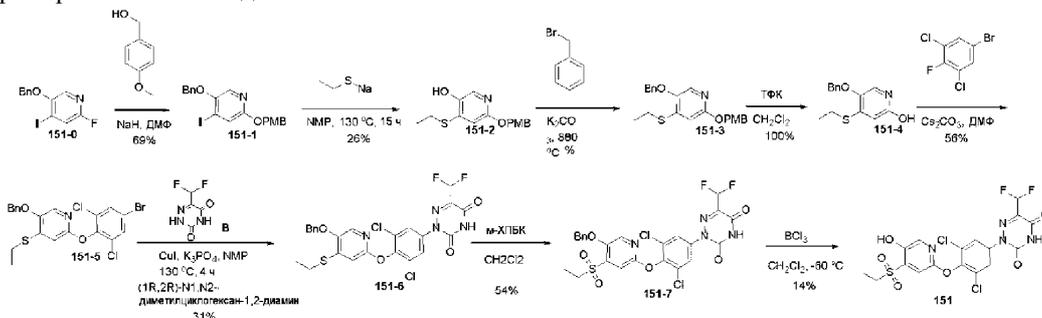
остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=20:1 - 10:1$) с получением N-циклобутил-2-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-5-метоксипиридин-4-сульфонамида 150-4 (30 мг, 65% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=539,1/541,1$.

Стадия 5. 150

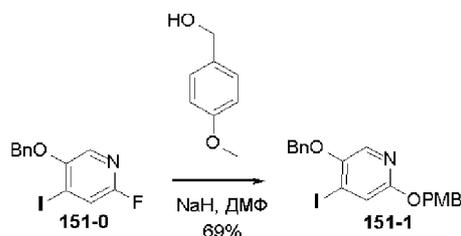


К раствору N-циклобутил-2-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-5-метоксипиридин-4-сульфонамида 150-4 (30 мг, 55,62 мкмоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют BBr_3 (14,07 мг, 120,05 мкмоль). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150 \times 19 мм, $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ (0,1% FA), градиент: 47-57%) с получением N-циклопропил-2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидроксипиридин-4-сульфонамида 150 (4,9 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=524,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,93 (с, 1H), 8,12-8,08 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 3,80-3,74 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 4H), 1,53-1,44 (м, 2H).

Пример 60. Синтез соединения 151

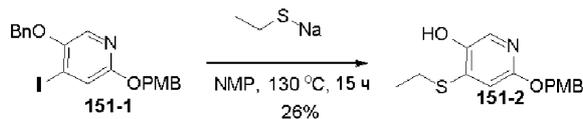


Стадия 1. 151-1



К смеси (4-метоксифенил)метанола (1,01 г, 7,29 ммоль, 907,70 мкл) в ДМФ (20 мл) добавляют NaH (60% в минеральном масле) (204,17 мг, 8,51 ммоль) при 0 $^\circ\text{C}$. Смесь перемешивают при 0 $^\circ\text{C}$ в течение 0,5 ч. Затем добавляют 5-бензилокси-2-фтор-4-йодпиридин 151-0 (2,0 г, 6,08 ммоль), и смесь перемешивают при 80 $^\circ\text{C}$ в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют EtOAc (50 мл) и промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ: $\text{EtOAc}=10:1$) с получением 5-бензилокси-4-йод-2-[(4-метоксифенил)метокси]пиридина 151-1 (1,88 г, 69% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=470,1$.

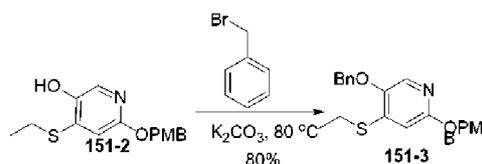
Стадия 2. 151-2



Смесь 5-бензилокси-4-йод-2-[(4-метоксифенил)метокси]пиридина 151-1 (1,2 г, 2,68 ммоль) и этилтиолатата натрия (1,13 г, 13,41 ммоль) в NMP (10 мл) перемешивают при 130 $^\circ\text{C}$ в течение 15 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют EtOAc (50 мл) и промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ: $\text{EtOAc}=3:1$) с получением 4-этилсульфанил-6-[(4-метоксифенил)метокси]пиридин-3-ола 151-2 (210 мг, 26% выход) в виде желтого

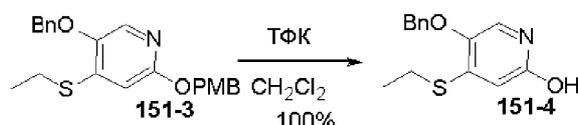
твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=292,2$.

Стадия 3. 151-3



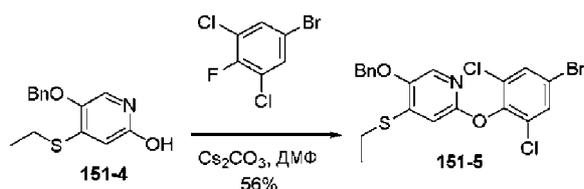
Смесь 4-этилсульфанил-6-[(4-метоксифенил)метокси]пиридин-3-ола 151-2 (200 мг, 686,42 мкмоль), бензилбромид (129,14 мг, 755,07 мкмоль, 89,68 мкл) и K_2CO_3 (189,45 мг, 1,37 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивают при $80^\circ C$ в течение 3 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют EtOAc (50 мл) и промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 5-бензилокси-4-этилсульфанил-2-[(4-метоксифенил)метокси]пиридина 151-3 (210 мг, 80% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=382,1$.

Стадия 4. 151-4



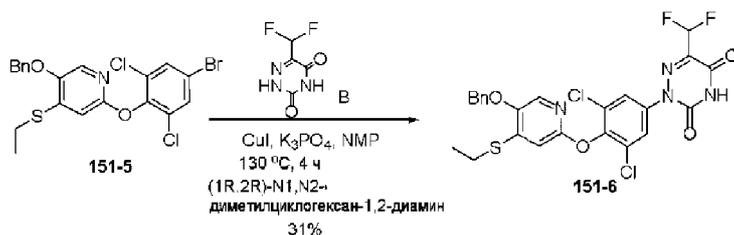
К раствору 5-бензилокси-4-этилсульфанил-2-[(4-метоксифенил)метокси]пиридина 151-3 (210 мг, 550,48 мкмоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют ТФК (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Смесь выливают в насыщенный $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток применяют на следующей стадии без очистки. ЖХМС: $[M+H]^+=262,2$.

Стадия 5. 151-5



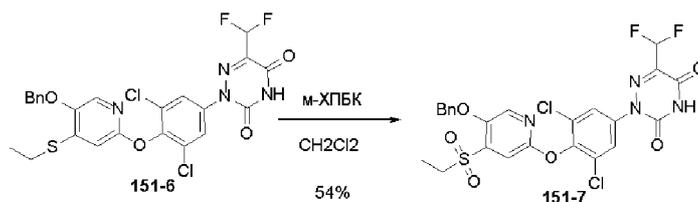
Смесь 5-бензилокси-4-этилсульфанилпиридин-2-ола 151-4 (180 мг, 688,76 мкмоль), 5-бром-1,3-дихлор-2-фторбензола (201,58 мг, 826,51 мкмоль) и Cs_2CO_3 (449,07 мг, 1,38 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивают при $120^\circ C$ в течение 3 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют EtOAc (50 мл) и промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=20:1) с получением 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-этилсульфанилпиридина 151-5 (190 мг, 56% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=484,0/486, 1/488,0$.

Стадия 6. 151-6



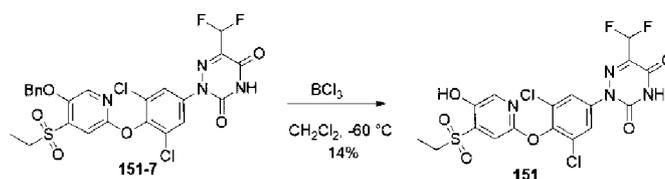
Смесь 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-этилсульфанилпиридина 151-5 (190 мг, 391,57 мкмоль), 6-(диформетил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (127,72 мг, 783,15 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (44,56 мг, 313,26 мкмоль), CuI (186,44 мг, 978,94 мкмоль) и K_3PO_4 (249,04 мг, 1,17 ммоль, 116,92 мкл) в NMP (10 мл) перемешивают в герметично закрытой пробирке при $130^\circ C$ в течение 4 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь добавляют в EtOAc (50 мл) и к полученной смеси добавляют 0,2 N HCl (50 мл). Смесь фильтруют, и фильтрат экстрагируют EtOAc (50 мл $\times 2$). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией ($CH_2Cl_2:CH_3OH=20:1$) с получением 2-[4-((5-бензилокси-4-этилсульфанил-2-пиридил)окси)-3,5-дихлорфенил]-6-(диформетил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 151-6 (70 мг, 31% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=567,0/569,0$.

Стадия 7. 151-7



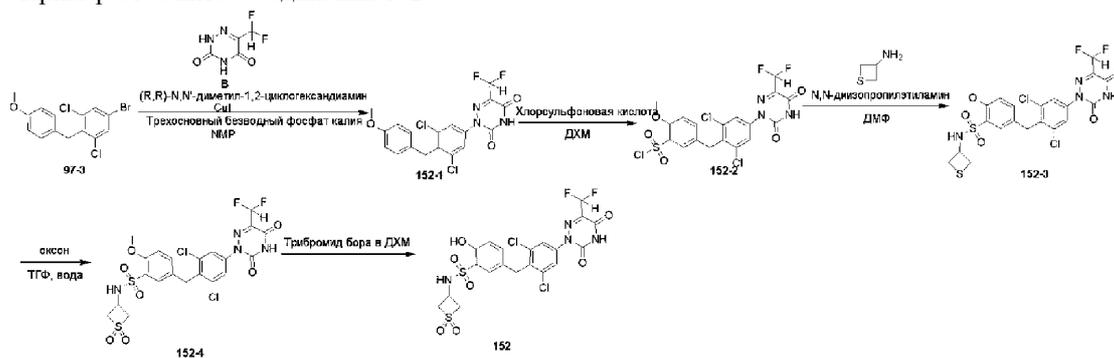
К раствору 2-[4-[(5-бензилокси-4-этилсульфанил-2-пиридил)окси]-3,5-дихлорфенил]-6-(диформетил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 151-6 (70 мг, 123,37 мкмоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют м-ХПБК (78,46 мг, 456,16 мкмоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=20:1$) с получением 2-[4-[(5-бензилокси-4-этилсульфонил-2-пиридил)окси]-3,5-дихлорфенил]-6-(диформетил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 151-7 (40 мг, 54% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=599,0/600,9$.

Стадия 8. 151

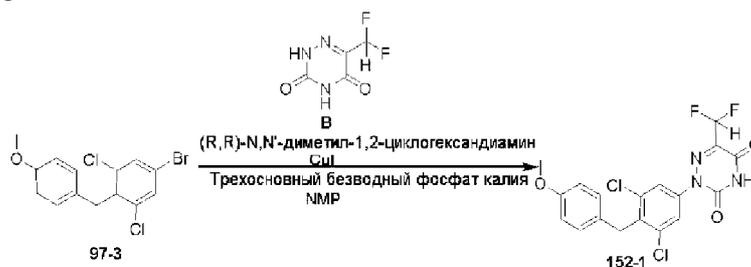


К раствору 2-[4-[(5-бензилокси-4-этилсульфонил-2-пиридил)окси]-3,5-дихлорфенил]-6-(диформетил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 151-7 (40 мг, 66,73 мкмоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют BCl_3 (1 М в CH_2Cl_2) (0,5 ммоль, 0,5 мл) при -60°C . Смесь перемешивают при -60°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает образование продукта. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный NaHCO_3 (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150×19 мм, $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ (0,1% FA), градиент: 43-53%) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(4-этилсульфонил-5-гидрокси-2-пиридил)окси]фенил]-6-(диформетил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 151 (4,8 мг, 14% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=509,0/511,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,82 (шс, 1H), 11,41 (шс, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 6,91 (т, $J=52,4$ Гц, 1H), 3,54 (кв, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -122,15 (с, 2F).

Пример 61. Синтез соединения 152



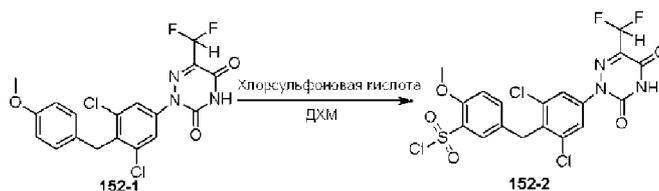
Стадия 1. 152-1



Смесь 5-бром-1,3-дихлор-2-[(4-метоксифенил)метил]бензола 97-3 (1,27 г, 3,67 ммоль), 6-(диформетил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона В (897,78 мг, 5,51 ммоль), (R,R)-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамина (261,01 мг, 1,84 ммоль), CuI (1,75 г, 9,18 ммоль, 310,92 мкл), безводного фосфата калия (1,56 г, 7,34 ммоль) и NMP (13 мл) перемешивают при 130°C в течение 2 ч. Смесь выливают в водн. NH_4Cl (300 мл), экстрагируют EtOAc ($150 \text{ мл} \times 3$), промывают насыщенным раствором соли (50 мл),

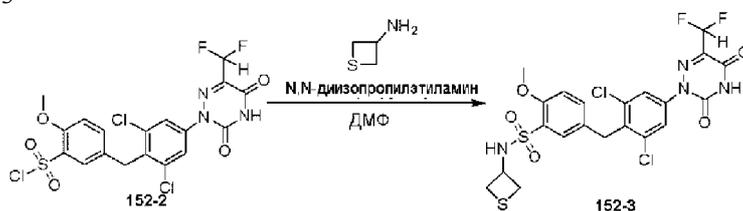
сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают ФКХ (MeOH в ДХМ, 0-2%, об./об.) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(4-метоксифенил)метил]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 152-1 (1,5 г, неочищенного) в виде желтого масла. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=428,0/430,0$.

Стадия 2. 152-2



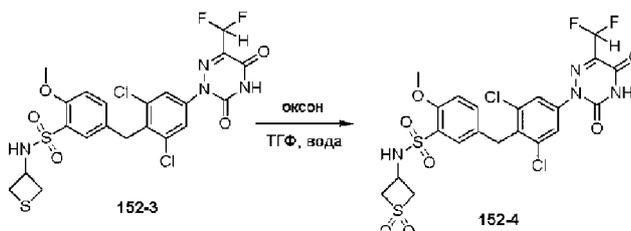
К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[(4-метоксифенил)метил]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 152-1 (1,2 г, 2,80 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют хлорсульфоновую кислоту (21,00 г, 180,22 ммоль, 12,00 мл) при 0°C . Смесь перемешивают при 0°C в течение 15 мин. Смесь выливают в ледяную воду, экстрагируют ДХМ (20 мл \times 2), промывают водой (20 мл), разбавляют EtOAc (30 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением неочищенного 5-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенил]метил]-2-метоксибензолсульфонилхлорида 152-2 (1,5 г) в виде желтого масла.

Стадия 3. 152-3



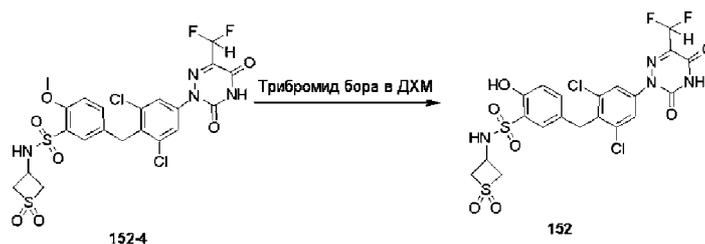
К смеси N,N-диизопропилэтиламина (1,48 г, 11,48 ммоль, 2 мл) и гидрохлорида тиэтан-3-амина (381,59 мг, 3,04 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляют 5-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил] фенил] метил]-2-метоксибензолсульфонилхлорид 152-2 (800 мг, 1,52 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Затем смесь выливают в водн. NaHCO_3 (100 мл), экстрагируют EtOAc (60 мл \times 3), промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают ФКХ (MeOH в ДХМ, 0-10%, об./об.) с получением 5-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенил]метил]-2-метокси-N-(тиэтан-3-ил)бензолсульфонамида 152-3 (562 мг, неочищенного) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=579,1/581,1$.

Стадия 4. 152-4



Смесь 5-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенил]метил]-2-метокси-N-(тиэтан-3-ил)бензолсульфонамида 152-3 (562 мг, 969,93 мкмоль) и оксона (2,39 г, 3,88 ммоль) в ТГФ (8 мл) и воде (8 мл) перемешивают при кт в течение 16 ч. Смесь выливают в воду (50 мл), экстрагируют EtOAc (50 мл \times 2), промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением неочищенного 5-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенил]метил]-N-(1,1-диоксотиеэтан-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамида 152-4 (576 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=611,1/613,1$.

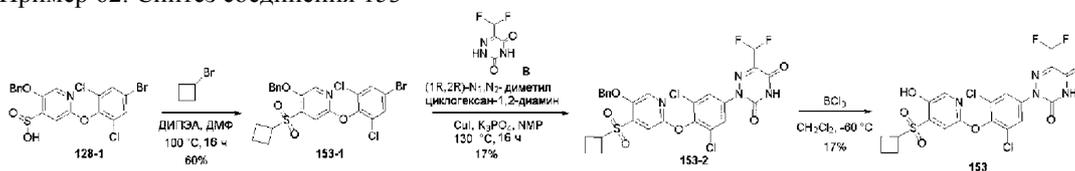
Стадия 5. 152



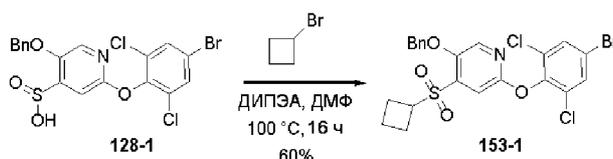
Смесь 5-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенил]метил]-N-(1,1-диоксотиеэтан-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамида 152-4 (576 мг, 942,07 мкмоль) и трибромиде бора (1 М в ДХМ, 30 мл) перемешивают при 45°C в течение 2 ч. ЖХМС показала образование продукта.

Смесь концентрируют, разбавляют ДХМ (20 мл) и гасят MeOH (5 мл) при -78°C . Смесь концентрируют с получением остатка, который очищают ФКХ (ODS колонка, $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ HCOOH в воде) с получением 5-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенил]метил]-N-(1,1-диоксоэтан-3-ил)-2-гидроксibenзолсульфонамида 152 (83 мг, 132,30 мкмоль, 14,04% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=597,1/599,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,64 (с, 2H), 7,48 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,60 (т, $J=52,9$ Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,18-4,06 (м, 2H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 2H).

Пример 62. Синтез соединения 153

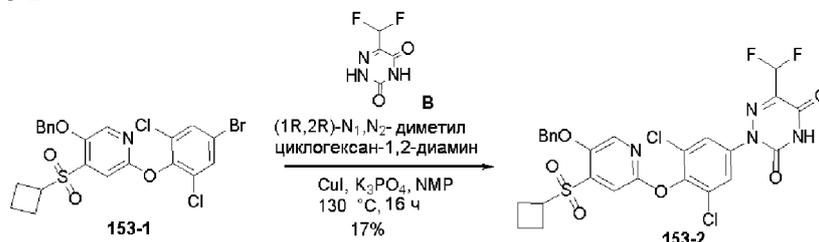


Стадия 1. 153-1



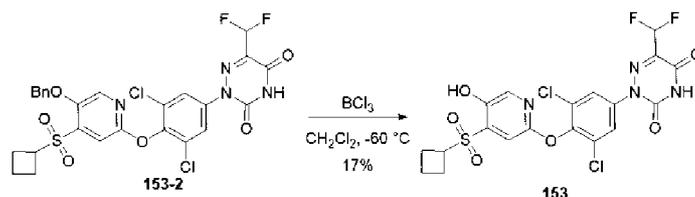
К смеси 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)пиридин-4-сульфиновой кислоты 128-1 (300 мг, 613,29 мкмоль) в ДМФ (5 мл) добавляют бромциклобутан (1,24 г, 9,20 ммоль) и ДИБЭА (118,89 мг, 919,93 мкмоль, 160,23 мкл). Смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч в стальной пробирке. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Реакционную смесь промывают водой (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-циклобутилсульфонилпиридин 153-1 (200 мг, 60% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=542,0/544,0$.

Стадия 2. 153-2



К смеси 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-циклобутилсульфонилпиридин 153-1 (200 мг, 368,15 мкмоль) в NMP (3 мл) добавляют 6-(дифторметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-дион В (120,08 мг, 736,30 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (41,89 мг, 294,52 мкмоль, 46,44 мкл), K_3PO_4 (234,14 мг, 1,10 ммоль) и CuI (175,29 мг, 920,37 мкмоль). Смесь перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Реакционную смесь добавляют в EtOAc (10 мл) и к смеси добавляют 0,2 N HCl (10 мл). Смесь фильтруют и фильтрат экстрагируют EtOAc (10 мл \times 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=10:1$) с получением 2-[4-[(5-бензилокси-4-циклобутилсульфонил-2-пиридил)окси]-3,5-дихлорфенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 153-2 (40 мг, 17% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=625,1/627,1$.

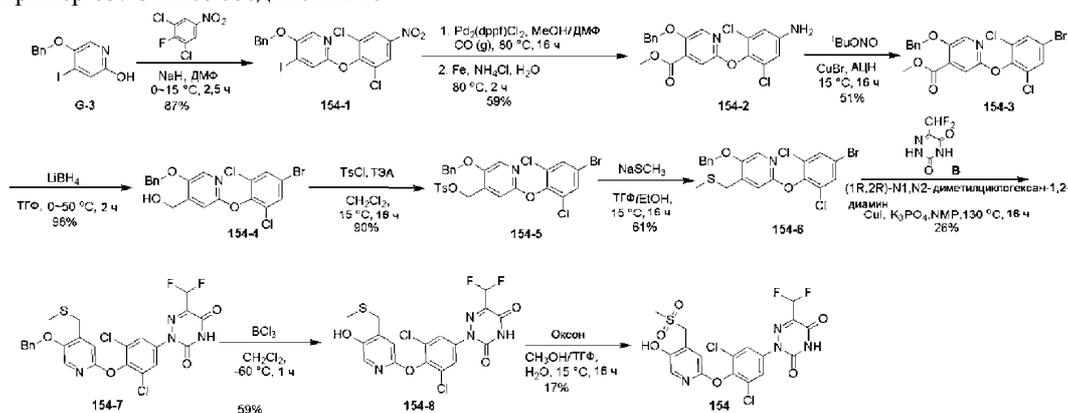
Стадия 3. 153



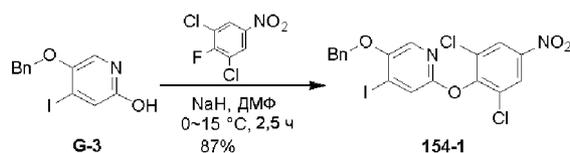
К смеси 2-[4-[(5-бензилокси-4-циклобутилсульфонил-2-пиридил)окси]-3,5-дихлорфенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 153-2 (40 мг, 63,96 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют BCl_3 (1 M в CH_2Cl_2) (0,64 мл, 0,64 ммоль) медленно при -60°C . Смесь перемешивают при -60°C в течение 1 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала и обнаружение продукта. Реакционную смесь выли-

вают в насыщ. NaHCO_3 (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Xbridge 5u C18 150 \times 19 мм, $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (0,1% FA), градиент: 36-46%) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(4-циклобутилсульфонил-5-гидрокси-2-пиридил)окси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона (6,0 мг, 17% выход) 153 в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=534,9/536,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 6,71 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,50-4,46 (м, 1H), 2,54-2,49 (м, 2H), 2,27-2,25 (м, 2H), 2,08-2,06 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,2 (с, 2F).

Пример 63. Синтез соединения 154

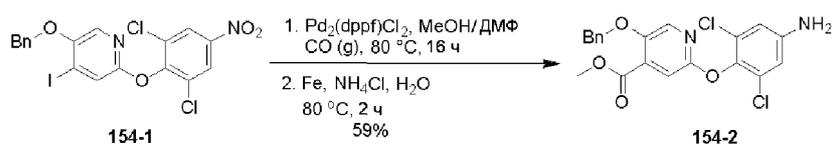


Стадия 1. 154-1



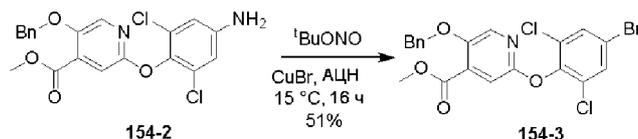
К раствору 5-бензилокси-4-йодпиридин-2-ола G-3 (1 г, 3,06 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют NaH (183,40 мг, 4,59 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C и смесь перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензол (834,52 мг, 3,97 ммоль), и смесь перемешивают при 15°C под защитой N_2 (г) в течение 2 ч. ЖХ-МС₁ показала завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×40 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-колоночной хроматографией (ПЭ: EtOAc =10:1 до 5:1) с получением 5-бензилокси-2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-йодпиридина 154-1 (1,38 г, 87% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=517,0/519,0$.

Стадия 2. 154-2



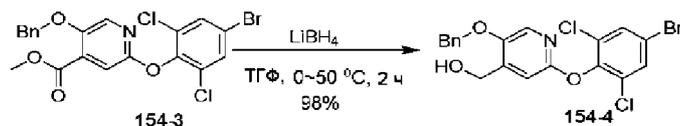
К раствору 5-бензилокси-2-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-йодпиридина 154-1 (1,38 г, 2,67 ммоль) в метаноле (20 мл) и ДМФ (46 мл) добавляют TЭА (810,15 мг, 8,01 ммоль) и циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий железо (217,94 мг, 266,87 мкмоль). Смесь перемешивают при 80°C под защитой CO (баллон) в течение 16 ч. ЖХ-МС показала потребление исходного материала. Смесь охлаждают и разбавляют H_2O (40 мл). Затем NH_4Cl (713,77 мг, 13,34 ммоль) и Fe (745,18 мг, 13,34 ммоль) добавляют. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Остаток разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-колоночной хроматографией (ПЭ: EtOAc =2:1) с получением метил 2-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5-бензилокси-пиридин-4-карбоксилата 154-2 (670 мг, 59% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=419,0/421,0$.

Стадия 3. 154-3



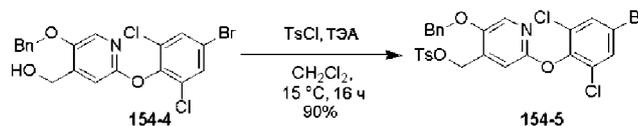
К суспензии метил 2-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5-бензилоксипиридин-4-карбоксилата 154-2 (670 мг, 1,60 ммоль) и CuBr (458,48 мг, 3,20 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляют ^tBuONO (329,58 мг, 3,20 ммоль). Смесь перемешивают при 15°C под защитой N₂ (г) в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=15:1) с получением метил 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)пиридин-4-карбоксилата 154-3 (400 мг, 51% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=482,4/484,0/486,0.

Стадия 4. 154-4



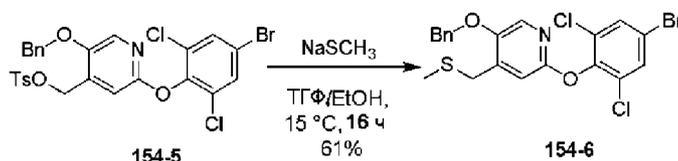
К раствору метил 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)пиридин-4-карбоксилата 154-3 (400 мг, 827,92 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляют LiBH₄ (2М в ТГФ, 827,92 мкл) при 0°C. Смесь перемешивают при 50°C под защитой N₂ (г) в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. MeOH (10 мл) добавляют по каплям. Смесь выливают в насыщенный водный NH₄Cl (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток представляет собой неочищенный [5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-пиридил]метанол 154-4 (370 мг, 98% выход). Он представляет собой желтое твердое вещество и используется непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: [M+H]⁺=454,0/456,0/458,0.

Стадия 5. 154-5



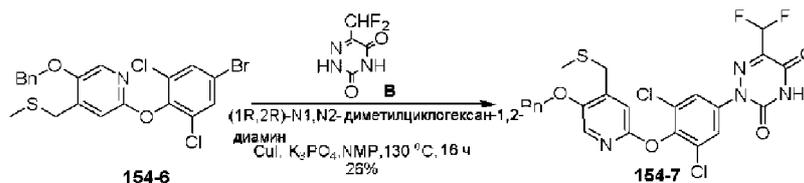
К раствору [5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-пиридил] метанола 154-4 (370 мг, 812,96 мкмоль) и ТЭА (164,53 мг, 1,63 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют 4-метилбензолсульфонилхлорид (232,48 мг, 1,22 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (9,93 мг, 81,30 мкмоль). Смесь перемешивают при 15°C под защитой N₂ (г) в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток представляет собой неочищенный 4-метилбензолсульфоната [5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-пиридил]метила 154-5 (450 мг, 90% выход). Он представляет собой желтое твердое вещество и используется непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: [M+H]⁺=608,0/610,0/612,0.

Стадия 6. 154-6



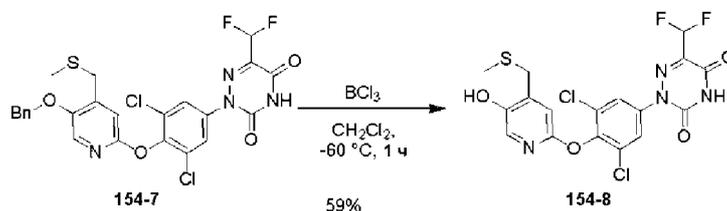
К раствору метантиолата натрия (181,82 мг, 2,41 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляют 4-метилбензолсульфоната [5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-пиридил]метила 154-5 (490 мг, 804,18 мкмоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при 15°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=20:1) с получением 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-(метилсульфанилметил)пиридина 154-6 (240 мг, 61% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=484,0/486,0/488,0.

Стадия 7. 154-7



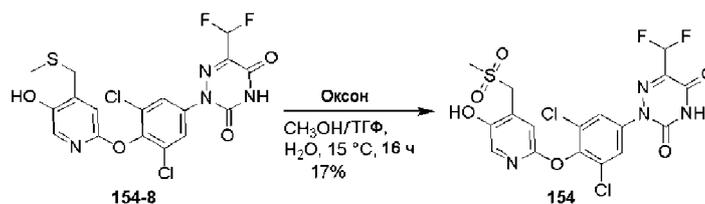
К раствору 5-бензилокси-2-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-(метилсульфанилметил)пиридина 154-6 (100 мг, 206,09 мкмоль) и 6-(дифторметил)-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона В (67,22 мг, 412,18 мкмоль) в NMP (2 мл) добавляют (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (20,52 мг, 144,26 мкмоль), CuI (98,13 мг, 515,23 мкмоль) и K_3PO_4 (131,24 мг, 618,27 мкмоль). Смесь перемешивают при 130°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает образование продукта. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (50 мл) и воде (50 мл). Затем 2N HCl добавляют для доведения pH до 5-6. Смесь фильтруют через целит. Фильтрат экстрагируют EtOAc (3×50 мл), промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-колоночной хроматографией ($CH_2Cl_2:CH_3OH=20:1$) с получением 2-[4-[[5-бензилокси-4-(метилсульфанилметил)-2-пиридил]окси]-3,5-дихлорфенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 154-7 (30 мг, 26% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=567,1/569,1$.

Стадия 8:154-8



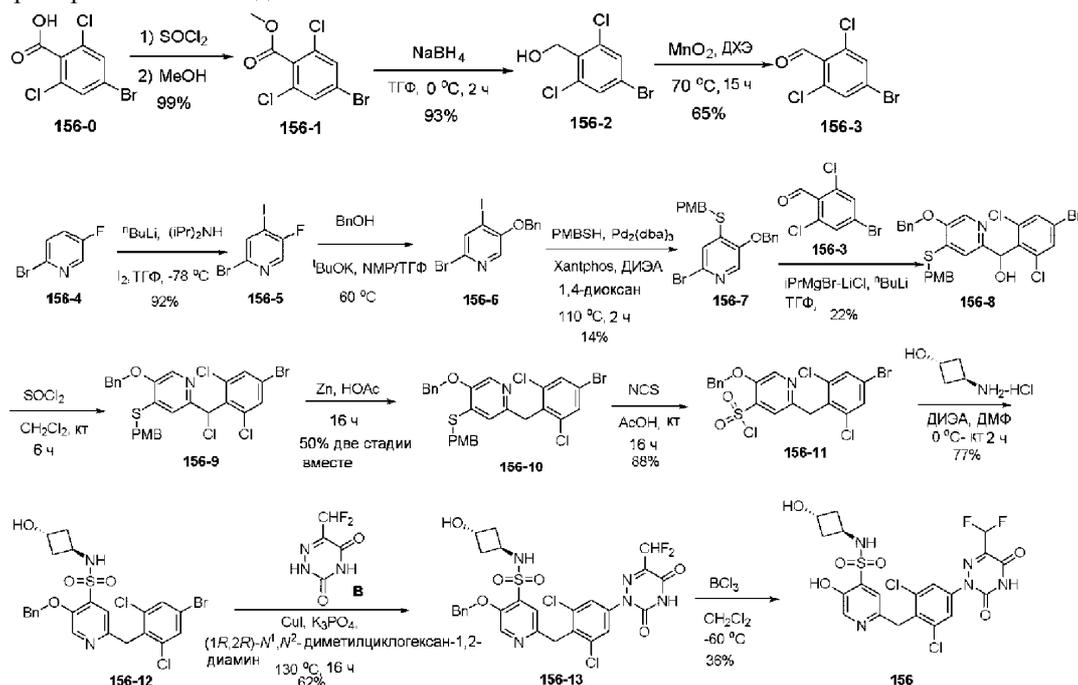
К раствору 2-[4-[[5-бензилокси-4-(метилсульфанилметил)-2-пиридил]окси]-3,5-дихлорфенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 154-7 (30 мг, 52,87 мкмоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляют трихлорид бора (1 M в CH_2Cl_2 , 528,74 мкл) при $-60\text{ }^\circ\text{C}$, и смесь перемешивают при $-60\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. ЖХ-МС показала образование продукта. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный $NaHCO_3$ (20 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл), промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток представляет собой неочищенный 2-[3,5-дихлор-4-[[5-гидрокси-4-(метилсульфанилметил)-2-пиридил]окси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 154-8 (25 мг, 59% выход, 60% чистота). Он представляет собой желтое масло и используется непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: $[M+H]^+=477,0/479,0$.

Стадия 9. 154

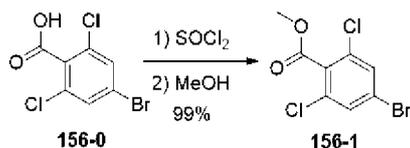


К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[[5-гидрокси-4-(метилсульфанилметил)-2-пиридил]окси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 154-8 (25 мг, 31,43 мкмоль, 60% чистота) в воде (1 мл), CH_3OH (1 мл) и ТГФ (3 мл) добавляют $NaHCO_3$ (13,20 мг, 157,14 мкмоль) и оксон (28,98 мг, 47,14 мкмоль). Смесь перемешивают при 15°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ ($CH_2Cl_2:CH_3OH=10:1$) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают флэш-колоночной хроматографией с обращенной фазой (C18 сферическая 40-60 мкм 100A, MeCN- H_2O (0,1% FA), градиент: 30-40%, 20 мл/мин) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[[5-гидрокси-4-(метилсульфонилметил)-2-пиридил]окси]фенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 154 (2,8 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+=509,0/511,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,75 (с, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,70 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 4,57-4,52 (д, $J=16$ Гц, 2H), 2,95 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -124,14 (с, 2F).

Пример 64. Синтез соединения 156

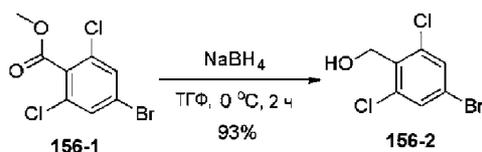


Стадия 1. 156-1



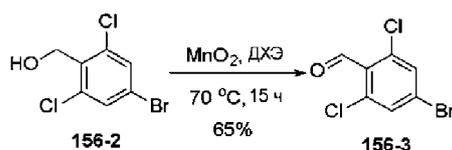
Смесь 4-бром-2,6-дихлорбензойной кислоты 156-0 (4,8 г, 17,78 ммоль) в тионилхлориде (42,31 г, 355,68 ммоль) перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Затем растворитель удаляют в вакууме. К остатку добавляют метанол (50 мл) при кт по каплям. После добавления, реакционную смесь перемешивают кт в течение 30 мин. ТСХ (ПЭ:EtOAc=2:1) показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением метил 4-бром-2,6-дихлорбензоата 156-1 (5,0 г, 99%) в виде белого твердого вещества. Белое твердое вещество используют сразу на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. 156-2



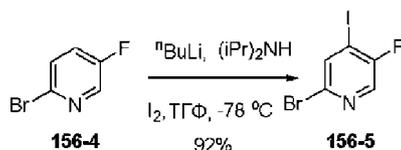
К смеси метил 4-бром-2,6-дихлорбензоата 156-1 (5,0 г, 17,61 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C добавляют NaBH₄ (2,01 г, 52,83 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=2:1) показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением (4-бром-2,6-дихлорфенил)метанола 156-2 (4,2 г, 93%) в виде белого твердого вещества. Белое твердое вещество применяют непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 3. 156-3



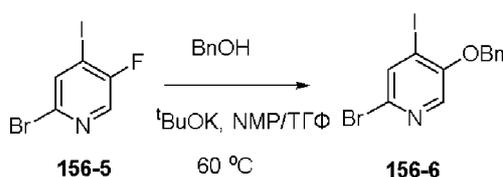
Смесь (4-бром-2,6-дихлорфенил)метанола 156-2 (9,3 г, 36,34 ммоль) и диоксида марганца (63,18 г, 726,78 ммоль) в дихлорэтане (100 мл) перемешивают при 70°C в течение 15 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=6:1) показывает завершение реакции. Твердое вещество фильтруют через целит и промывают CH₂Cl₂ (3×30 мл). Объединенный фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 4-бром-2,6-дихлорбензальдегида 156-3 (6,0 г, 65%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. 156-5



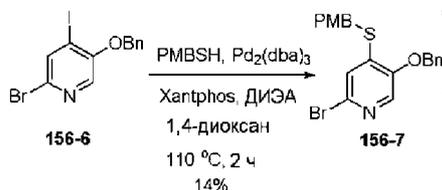
К раствору диизопропиламина (1,26 г, 12,50 ммоль, 1,76 мл) в безводном ТГФ (10 мл) при 0°C добавляют н-бутиллитий (2,5 М, 4,55 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и то охлаждают до -78°C. Раствор 2-бром-5-фторпиридина 156-4 (2,0 г, 11,36 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин и затем, раствор йода (3,17 г, 12,50 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляют при -78°C. Реакционную смесь перемешивают в течение еще 10 мин. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Воду (200 мл) добавляют к реакционной смеси при -78°C, которую затем экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=100:1) с получением 2-бром-5-фтор-4-йодпиридина 156-5 (3,18 г, 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=302,0/304,0.

Стадия 5. 156-6



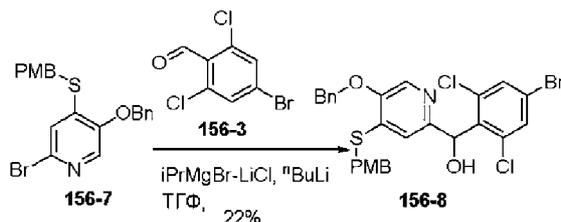
Смесь 2-бром-5-фтор-4-йодпиридина 156-5 (4,0 г, 13,25 ммоль), фенолметанола (7,16 г, 66,25 ммоль, 6,82 мл) и трет-бутоксид калия (1,49 г, 13,25 ммоль) в ТГФ (60 мл) и NMP (30 мл) перемешивают при 60°C в течение 6 ч. ТСХ (ПЭ:EtOAc=10:1) показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NH₄Cl (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=50:1 - 20:1) с получением 5-бензилокси-2-бром-4-йодпиридина 156-6 (2,0 г, неочищенного) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=390,0/392,0.

Стадия 6. 156-7



Смесь 5-бензилокси-2-бром-4-йодпиридина 156-6 (8,48 г, 21,74 ммоль), (4-метоксифенил)метантиола (1,68 г, 10,87 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (5,62 г, 43,49 ммоль, 7,57 мл), (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она; палладия (625,11 мг, 1,09 ммоль) и (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)дифенилфосфана (1,26 г, 2,17 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) перемешивают при 110°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением 5-(бензилокси)-2-бром-4-((4-метоксибензил)тио)пиридина 156-7 (1,34 г, 14%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=416,0/418,0.

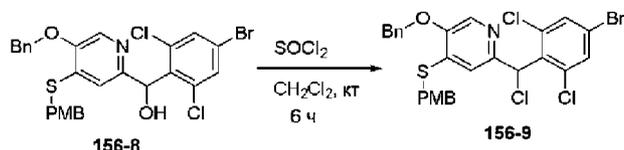
Стадия 7. 156-8



К раствору 5-бензилокси-2-бром-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил] пиридина 156-7 (500 мг, 1,20 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляют комплекс хлорида изопропилмагния - хлорида лития (1,3 М в ТГФ, 923,82 мкл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют н-бутиллитий (2,4 М, 500,40 мкл) в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивают в течение

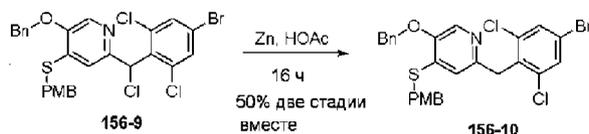
30 мин. Затем 4-бром-2,6-дихлорбенальдегид (304,94 мг, 1,20 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют в реакционную смесь при -10°C . Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что реакция сработала. Реакционную смесь выливают в насыщ. NH_4Cl (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ: EtOAc =5:1 - EtOAc : MeOH =12:1) с получением [5-бензилокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]-2-пиридил]-(4-бром-2,6-дихлорфенил)метанола 156-8 (162 мг, 22%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=590,0/592,0$.

Стадия 8. 156-9



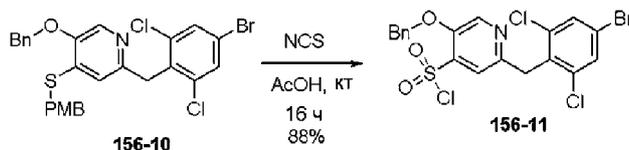
К раствору [5-бензилокси-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]-2-пиридил]-(4-бром-2,6-дихлорфенил)метанола 156-8 (167 мг, 282,41 мкмоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при кт добавляют SOCl_2 (4 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 6 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением 5-бензилокси-2-[(4-бром-2,6-дихлорфенил)хлорметил]-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина 156-9 (167 мг, неочищенного) в виде желтого твердого вещества. Его используют сразу на следующей стадии без очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=608,0/610,0$.

Стадия 9. 156-10



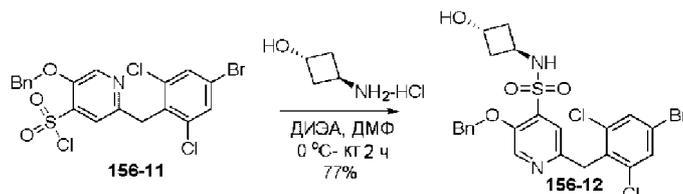
К раствору 5-бензилокси-2-[(4-бром-2,6-дихлорфенил)хлорметил]-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина 156-9 (167 мг, 273,87 мкмоль) в HOAc (5 мл) при кт добавляют Zn (179,05 мг, 2,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NaHCO_3 (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ: EtOAc =10:1) с получением 5-бензилокси-2-[(4-бром-2,6-дихлорфенил)метил]-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]пиридина 156-10 (79 мг, 50% за стадии 8&9 вместе) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=574,0/576,0$.

Стадия 10. 156-11



К смеси 5-(бензилокси)-2-(4-бром-2,6-дихлорбензил)-4-((4-метоксибензил)тио)пиридина 156-10 (230 мг, 399,76 мкмоль) в воде (3 мл) и HOAc (9 мл) при кт добавляют NCS (213,52 мг, 1,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщ. NaHCO_3 (200 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ: EtOAc =10:1) с получением 5-(бензилокси)-2-(4-бром-2,6-дихлорбензил)пиридин-4-сульфонилхлорида 156-11 (185 мг, 88% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=520,0/522,0$.

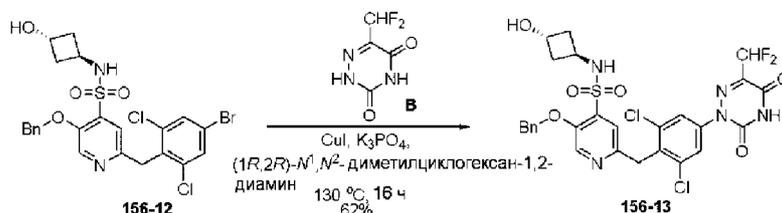
Стадия 11. 156-12



К раствору гидрохлорида 3-аминоциклобутанола 156-11 (65,74 мг, 531,98 мкмоль) и N,N -диизопропилэтиламина (137,51 мг, 1,06 ммоль, 185,32 мкл) в DMF (5 мл) при кт добавляют 5-бензилокси-2-[(4-бром-2,6-дихлорфенил)метил]пиридин-4-сульфонилхлорида 156-11 (185 мг,

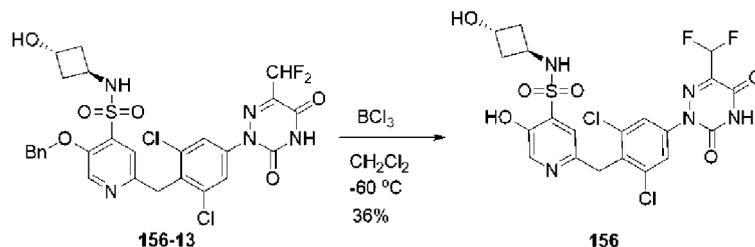
354,65 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=1:1) с получением 5-бензилокси-2-[(4-бром-2,6-дихлорфенил)метил]-N-(3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамида 156-12 (157 мг, 77%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=571,0/573,0.

Стадия 12. 156-13



Смесь 5-бензилокси-2-[(4-бром-2,6-дихлорфенил)метил]-N-(3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамида 156-12 (67 мг, 117,07 мкмоль), 6-(дифторметил)-3H-1,2,4-триазин-3,5(4H)-диона В (37,95 мг, 234,14 мкмоль), йодида меди (66,89 мг, 351,22 мкмоль), фосфата калия (124,25 мг, 585,36 мкмоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (19,98 мг, 140,49 мкмоль) в NMP (3 мл) перемешивают при 130°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показала, что реакция сработала. Реакционную смесь выливают в 1N HCl (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) с получением 5-бензилокси-2-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенил]метил]-N-(3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамида 156-13 (48,0 мг, 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=654,0/656,0.

Стадия 13. 156



К смеси 5-бензилокси-2-[[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенил]метил]-N-(3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамида 156-13 (48 мг, 73,34 мкмоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) при -60°C добавляют BCl₃ (1 M в CH₂Cl₂, 1,47 мл). Реакционную смесь перемешивают при -60°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией C18 (MeCN:H₂O=55%) с получением 2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)бензил)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамида 156 (15 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=564,0/566,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,21 (с, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,70 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,23-4,21 (м, 1H), 3,94-3,90 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 2H), 2,15-1,98 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -124,18 (с, 2F).

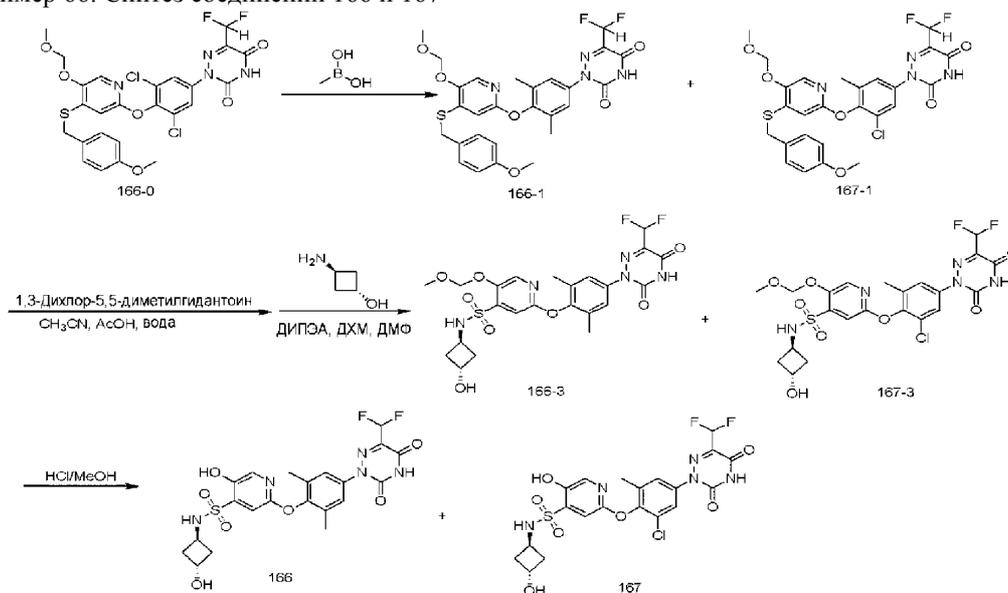
Пример 65. Синтез соединения 161.

Соединение 161 синтезируют с применением способа, такого как для промежуточного соединения I и соединения 130, заменяя 6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион и (1r,3r)-3-аминоциклобутан-1-карбонитрил на 6-метил-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион и гидрохлорид (1r,3r)-3-аминоциклобутан-1-ола, соответственно. Для соединения 161, ЖХМС: [M+H]⁺=530,0/532,0. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,68 (с, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,25 (с, 1H), 4,20 (дт, J=6,8, 3,4 Гц, 1H), 3,96 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,16-2,09 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H).

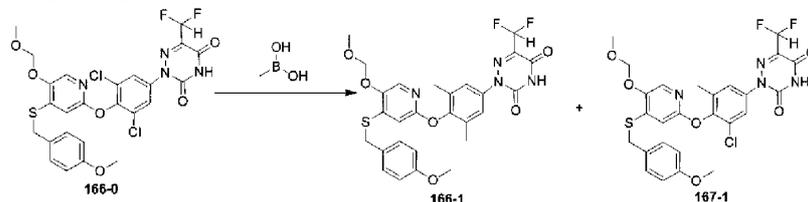
Соединения формулы (I') или (I) в табл. 23 ниже получают по примеру 65 для соединения 161.

Соед. №	ЖХ-МС, ^1H и ^{19}F -ЯМР данные
162	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=530,0/532,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,68 (с, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,25 (с, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 2,39-2,33 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,78-1,69 (м, 2H).
163	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=530,0/532,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,69 (с, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,28 (с, 1H), 3,97-3,94 (м, 1H), 3,82-3,73 (м, 1H), 3,68-3,61 (м, 2H), 3,48 (дд, $J=9,2, 4,4$ Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 1H).
164	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=530,0/532,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,70 (с, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,48 (дд, $J=9,2, 4,4$ Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 1H).
165	ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+=516,0/518,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 4,30 (тт, $J=7,0, 3,6$ Гц, 1H), 4,06 (тт, $J=8,1, 6,4$ Гц, 1H), 2,29-2,18 (м, 2H), 2,15-2,06 (м, 2H).

Пример 66. Синтез соединений 166 и 167



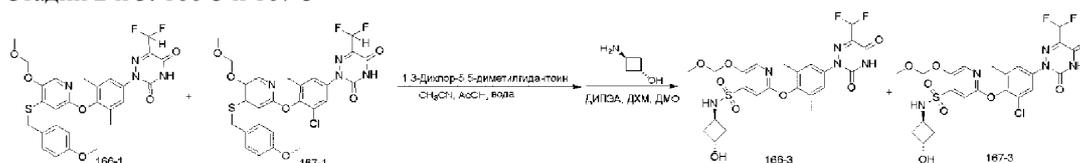
Стадия 1. 166-1 и 167-1



Смесь метилбороновой кислоты (209,81 мг, 3,50 ммоль, 22,79 мкл), 2-[3,5-дихлор-4-[[5-(метоксиметокси)-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]-2-пиридил]окси]фенил]-6-(диформетил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 166-0 (215 мг, 350,50 мкмоль) (166-0 синтезируют тем же способом, как и промежуточное соединение I-1), бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (49,64 мг, 70,10 мкмоль), карбоната цезия (570,99 мг, 1,75 ммоль) и диоксана (4 мл) перемешивают при 100°C в течение 16 ч. ЖХМС показала потребление исходного материала. Смесь выливают в насыщенный водный NH_4Cl (50 мл), экстрагируют EtOAc (50 мл \times 3), промывают насыщенным раствором соли (40 мл \times 1), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают ФКХ (EtOAc в ПЭ, 0-50%, об./об.) с получением смеси 6-(диформетил)-2-[4-[[5-(метоксиметокси)-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]-2-пиридил]окси]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона 166-1 и 2-[3-хлор-4-[[5-(метоксиметокси)-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]-2-пиридил]окси]-5-метилфенил]-6-(дифтор-

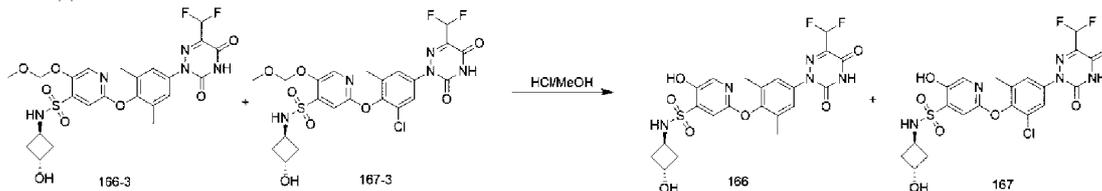
метил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 167-1 (180 мг, неочищенного) в виде беловатых твердых веществ. ЖХМС: $[M+H]^+$ =573,2 (соединение 166-1), 593,1 (соединение 167-1).

Стадии 2 и 3. 166-3 и 167-3



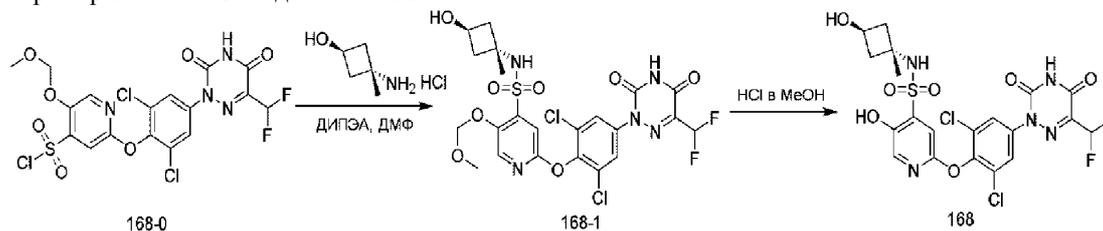
Смесь 6-(дифторметил)-2-[4-[[5-(метоксиметокси)-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]-2-пиридил]окси]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона 166-1 и 2-[3-хлор-4-[[5-(метоксиметокси)-4-[(4-метоксифенил)метилсульфанил]-2-пиридил]окси]-5-метилфенил]-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5-диона 167-1 (180 мг, неочищенный) растворяют в CH_3CN (4 мл). Смесь охлаждают на ледяной солевой бане. $AcOH$ (0,05 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляют при охлаждении. Медленно добавляют 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (185,81 мг, 943,10 мкмоль, 123,87 мкл) в CH_3CN (2 мл). Смесь перемешивают в течение 10 мин при охлаждении на ледяной солевой бане. ТСХ (ДХМ/ $EtOAc$ =5/1) показывает завершение реакции. Смесь выливают в насыщенный $NaHCO_3$ раствор (50 мл), экстрагируют ДХМ (40 мл×2), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в ДХМ (4 мл) и добавляют к смеси гидрохлорида 3-аминоциклобутанола (58,27 мг, 471,55 мкмоль), N,N -диизопропилэтиламина (40,63 мг, 314,37 мкмоль, 54,76 мкл) и ДМФ (4 мл) по каплям при $0^\circ C$. Смесь то перемешивают при $25^\circ C$ в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь выливают в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (100 мл) и фильтруют. Фильтрат экстрагируют $EtOAc$ (50 мл×3), промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют и очищают ФКХ ($EtOAc$ в ПЭ, 0-50%, об./об.) с получением смеси 2-[4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]-2,6-диметилфенокси]- N -(3-гидроксициклобутил)-5-(метоксиметокси)пиридин-4-сульфонамида 166-3 и 2-[2-хлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]-6-метилфенокси]- N -(3-гидроксициклобутил)-5-(метоксиметокси)пиридин-4-сульфонамида 167-3 (100 мг) в виде беловатых твердых вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ =570,2 (соединение 166-3), 590,2 (соединение 167-3).

Стадия 4. 166 и 167

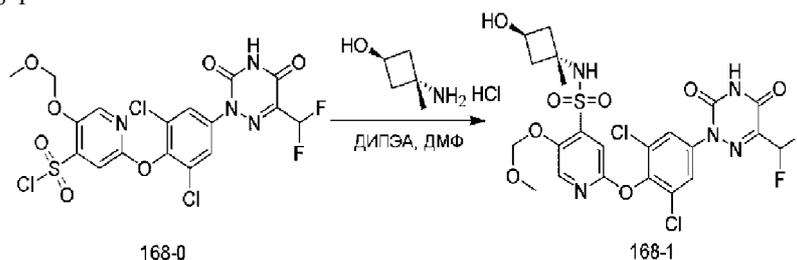


К смеси 2-[4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]-2,6-диметилфенокси]- N -(3-гидроксициклобутил)-5-(метоксиметокси)пиридин-4-сульфонамида 166-3 и 2-[2-хлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]-6-метилфенокси]- N -(3-гидроксициклобутил)-5-(метоксиметокси)пиридин-4-сульфонамида 167-3 (100 мг, неочищенный) добавляют HCl в $MeOH$ (4 М, 3 мл). Смесь перемешивают при $30^\circ C$ в течение 4 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь разбавляют $EtOAc$ (100 мл), промывают водой (20 мл×3) и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19×150 мм; А: 0,1% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-95% В; GT: 25 мин; скорость потока: 17 мл/мин) с получением 2-[4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]-2,6-диметилфенокси]-5-гидрокси- N -(3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамида 166 (4 мг, 7,57 мкмоль, 4,31% выход) в виде белого твердого вещества и 2-[2-хлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]-6-метилфенокси]-5-гидрокси- N -(3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамида 167 (24 мг, 43,96 мкмоль, 25,04% выход) в виде белых твердых веществ. Для 166: ЖХМС: $[M+H]^+$ =526,2. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,72 (с, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,59 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,24-4,14 (м, 1H), 4,00-3,88 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 2H), 2,04 (с, 6H), 2,03-1,89 (м, 2H). Для 167: ЖХМС: $[M+H]^+$ =546,1. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,78 (с, 1H), 7,58 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,69 (т, $J=52,8$ Гц, 1H), 4,33-4,25 (м, 1H), 4,10-3,99 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 5H), 2,15-2,03 (м, 2H).

Пример 67. Синтез соединения 168

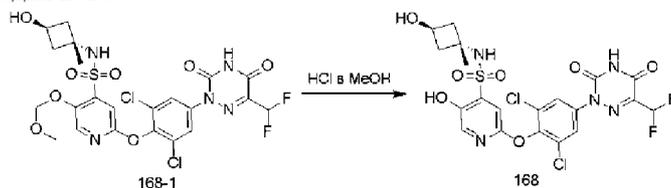


Стадия 1. 168-1



К раствору 3-амино-3-метилциклобутанола (55,32 мг, 401,99 мкмоль, HCl соль) в ДМФ (3 мл) добавляют N,N-диизопропилэтиламин (103,91 мг, 803,98 мкмоль, 140,04 мкл). Смесь охлаждают до 0°C. Затем 2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-(метоксиметокси)пиридин-4-сульфонилхлорид 168-0 (синтезированный с использованием такого же способа, как для промежуточного соединения I) (150,00 мг, 267,99 мкмоль) добавляют и смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный NH₄Cl (50 мл), экстрагируют ЭА (50 мл×3), промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают ФКХ (EtOAc в ПЭ, 0-80%, об./об.) с получением 2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-5-(метоксиметокси)пиридин-4-сульфонамида 168-1 (160 мг, 256,25 мкмоль, 95,62% выход) в виде бесцветной пленки. ЖХМС: [M+H]⁺=624,1.

Стадия 2. 168



Смесь 2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-N-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-5-(метоксиметокси)пиридин-4-сульфонамида 168-1 (160 мг, 256,25 мкмоль) и хлористоводородной кислоты в MeOH (4 М, 5 мл) перемешивают при 30°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь разбавляют EtOAc (100 мл), промывают водой (15 мл×3) и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19×150 мм; А: 0,1% HCO₂H воды, В: ацетонитрил; градиент: 5-95% В; GT: 25 мин; скорость потока: 17 мл/мин) с получением 2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-N-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)пиридин-4-сульфонамида 168 (76 мг, 130,28 мкмоль, 50,84% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺=580,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,69 (с, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,28 (с, 1H), 6,61 (т, J=52,9 Гц, 1H), 4,12-4,01 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 2H), 1,78-1,67 (м, 2H), 1,29 (с, 3H).

Соединения формулы (I') или (I) в табл. 24 ниже получают по примеру 67 для соединения 168.

Таблица 24

Соед. №	ЖХ-МС, ¹ H и ¹⁹ F-ЯМР данные
169	ЖХМС: [M+H] ⁺ =565,1. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,67 (с, 1H), 7,66 (с, 2H), 7,26 (с, 1H), 6,60 (т, J=53,0 Гц, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 3,98-3,93 (м, 2H), 3,60-3,48 (м, 2H), 2,58 (с, 3H).
170	ЖХМС: [M+H] ⁺ =566,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,68 (с, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,61 (т, J=52,8 Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 1H), 2,00-1,84 (м, 3H), 1,75-1,64 (м, 1H).
171	ЖХМС: [M+H] ⁺ =566,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,67 (с, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 6,61 (т, J=52,9 Гц, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,65 (дд, J=10,3, 8,4 Гц, 1H), 1,42-1,25 (м, 1H), 1,23-1,12 (м, 1H).

Пример 68. Анализ коактиватора рецептора щитовидной железы α/β TR-FRET.

Анализ FRET с временным разрешением (TR-FRET) используют для тестирования типовых соединений заявки.

Анализ рекрутинга пептида THR-β коактиватора.

Анализ рекрутинга пептида коактиватора THR-Р проводят с использованием набора Invitrogen LanthaScreen™ TR-FRET Thyroid Receptor beta Assay Kit (каталожный № PV4686). Связывание агониста с ядерным рецептором вызывает последующее связывание пептида коактиватора, что приводит к передаче энергии флуоресценции от меченого ядерного рецептора к проксимальному пептиду коактиватору, что отражает аффинность связывания агониста и ядерного рецептора.

Анализ проводят в соответствии с инструкциями производителя. Коротко, THR бета-LBD (конечная концентрация составляет 0,5 нМ) добавляют в 384-луночный планшет для анализа, содержащий тестируемые соединения, с последующим добавлением пептида коактиватора флуоресцеина-SRC2-2 и меченого тербием (Tb) анти-GST антитела. Конечная концентрация THR бета-LBD, пептида коактиватора флуоресцеин-SRC2-2 и меченого тербием (Tb) анти-GST антитела составляет 0,5 нМ, 0,1 нМ и 2 нМ, соответственно. После осторожного перемешивания и инкубации при комнатной температуре в течение 2 ч, сигнал считывают на многофункциональном планшетном ридере EnVision при длинах волн 520 нм и 495 нм. Соотношение TR-FRET рассчитывают путем деления сигнала эмиссии при 520 нм и сигнала эмиссии при 495 нм, и затем наносят на график против сигмоидальной кривой доза-ответ (четыре параметра, GraphPad™ Prism 8) для определения значения EC₅₀.

Анализ рекрутмента пептида коактиватора THR-α.

Анализ рекрутмента пептида коактиватора THR-α проводят с использованием набора Invitrogen LanthaScreen™ TR-FRET Thyroid Receptor alpha Assay Kit (каталожный № PV4687) в соответствии с тем же способом, описанным выше, за исключением того, что используют TFIR альфа-LBD с конечной концентрацией 0,25 нМ.

Как показано в приведенной ниже таблице, тестируемые соединения являются агонистами рецептора гормона щитовидной железы со значениями EC₅₀ и E_{max} из анализа рекрутинга THRα/β.

Таблица 25

Критерии классификации

Классы	THRα	THRβ	THRα	THRβ
	EC ₅₀ (нМ)	EC ₅₀ (нМ)	E _{max} (% от T3)	E _{max} (% от T3)
A	<2	<2	85~110	90~110
B	2~200	2~20	40~85	75~90
C	200~1000	20~100	<40	<75
D	>1000	>100	-	-

Таблица 26

Активности соединений в анализе TR-FRET

Соед. №	THRα	THRα	THRβ	THRβ
	EC ₅₀ (нМ)	E _{max} (% от T3)	EC ₅₀ (нМ)	E _{max} (% от T3)
T3	A	A	A	A
MGL3196	C	B	C	C
1	B	B	B	A

2	C	B	B	B
3	D	B	C	A
4	C	B	C	A
5	D	B	C	A
6	D	B	C	B
7	B	A	A	A
8	B	B	A	B
9	C	B	D	A
10	D	C	D	B
11	D	B	D	A
12	A	A	A	A
13	A	A	A	A
14	A	A	A	A
15	A	B	A	B
16	B	A	A	B
17	B	A	A	A
18	C	B	B	B
19	B	A	A	A
20	B	A	B	A
21	B	B	B	A
22	C	B	B	B
23	B	A	A	A
24	B	A	A	A
25	D	C	C	B
26	B	A	A	A
27	A	A	A	B
28	A	A	A	B
29	B	A	A	A
30	A	A	A	A
31	B	B	B	C
32	B	C	B	C
33	B	B	A	C
34	C	B	C	C
35	C	B	C	C

36	B	B	B	B
37	B	A	B	B
38	B	A	B	B
39	B	B	A	C
40	B	A	A	B
41	B	A	A	B
42	B	A	A	A
43	B	A	B	A
44	B	A	B	B
45	B	A	A	B
46	B	B	A	B
47	B	B	B	C
48	C	B	B	C
49	C	C	B	C
50	C	B	B	C
51	C	B	B	C
52	D	B	C	B
53	D	B	B	B
54	C	B	C	C
55	B	B	A	B
56	B	B	A	C
57	D	C	C	C
58	B	A	A	B
59	C	B	B	A
60	B	B	B	B
61	D	B	B	B
62	C	B	B	B
63	D	B	C	B
64	D	C	D	B
65	B	B	A	B
66	B	B	B	C
67	B	B	B	B
68	B	A	B	B
69	B	A	A	A

70	B	B	B	B
71	B	B	B	A
72	B	B	B	A
73	B	B	B	C
74	C	B	C	B
75	C	B	B	C
76	B	A	A	B
77	B	A	A	B
78	C	B	C	C
79	B	A	A	B
80	B	A	B	A
81	B	A	B	A
82	D	B	C	B
83	B	A	A	A
84	B	A	A	A
85	D	C	D	C
86	C	C	B	C
87	C	B	A	B
88	C	B	C	B
89	B	A	A	B
90	B	A	A	B
91	C	B	B	A
92	C	B	B	B
93	D	C	C	B
94	C	B	B	B
95	A	A	A	A
96	C	A	C	A
97	B	A	A	A
98	B	B	B	B
99	B	A	B	B
100	B	A	A	A
101	C	B	B	B
102	C	A	B	B
103	D	B	B	C

104	B	B	A	B
105	B	A	A	B
106	B	A	B	B
107	B	B	B	B
108	B	B	B	B
109	B	A	A	B
110	B	A	A	A
111	B	A	A	A
112	B	A	A	A
113	B	A	A	B
114	B	A	A	A
115	D	B	B	C
116	D	B	C	C
117	D	C	C	C
118	D	C	D	B
119	D	C	D	C
120	D	C	D	C
121	D	C	D	C
122	C	B	B	C
123	B	A	A	A
124	B	B	A	B
125	C	B	B	B
126	B	A	B	A
127	C	C	C	C
128	B	A	A	B
129	B	B	B	A
130	C	B	B	B
131	B	A	A	A
132	C	B	B	A
133	D	B	C	B
134	D	B	C	B
135	B	A	B	A
136	B	B	B	B

137	D	B	C	C
138	D	C	D	C
139	C	B	B	B
140	C	B	C	B
141	B	B	B	B
142	C	B	C	B
143	C	B	B	B
144	D	C	C	C
145	B	B	B	B
146	B	A	B	A
147	C	B	C	A
148	B	A	B	B
149	D	C	D	C
150	B	A	B	A
151	B	A	A	A
152	A	A	A	A
153	B	A	A	A
154	C	B	B	B
156	D	B	B	A
158	B	A	A	A
159	C	B	C	B
160	D	B	C	B
161	C	B	C	B
162	D	C	D	B
163	C	B	C	B
164	C	B	C	B
165	D	B	C	C
166	D	B	D	B
167	C	A	B	A
168	B	A	B	A
169	D	C	D	C
170	C	B	C	C
171	C	C	C	C

Пример 69. Фармакодинамическое исследование MGL3196, соединений 23, 42, 72 и 126 в модели PTU-индуцированного гипотиреоза на модели крыс SD.

Тиреоидные гормоны (ТГ) влияют на рост, метаболизм и физиологические функции практически всех органов. Биологическая активность возникает в результате активации ядерных рецепторов гормонов (рецепторов тиреоидных гормонов, THR), которые, в свою очередь, модулируют экспрессию многочисленных генов-мишеней. Следовательно, экспрессия гена-мишени в печени и сердце может быть использована для определения тканеселективной активации THR. Крыс SD с PTU-индуцированным гипотиреозом лечат однократной дозой агонистов THR, уровни мРНК для выбранных генов, чувствительных к THR, в печени (DIO1) и ткани сердца (α -MHC) измеряют через 24 ч (фиг. 1), ED₅₀ и E_{max} показаны в табл. 27 ниже.

Таблица 27

ED ₅₀ и E _{max} типовых соединений			
Соединения	Абсолютные ED ₅₀ DIO1 в печени (мг/кг)	E _{max} * DIO1 в печени (%)	E _{max} * α-МНС в сердце (%, высокая доза)
ТЗ	-	100	-
MGL3196	20,5	59	<5
Соединение 23	5,4	≥80	<5
Соединение 42	4,6	≥80	<5
Соединение 72	16,8	≥80	<5
Соединение 126	21,0	≥80	<5

*Предполагаемая E_{max}.

Самцов крыс SD (~180 г) содержат по 3 в клетке в стандартных условиях вивария и кормят обычным кормом в течение 5-7 дней акклиматизации. Перед началом лечения, регистрируют массу тела крыс, и животных случайным образом распределяют на несколько групп (n=4-6 на группу), включая группу носителя, группы лечения соединением, все соединения вводят через желудочный зонд, за исключением ТЗ путем внутрибрюшинного введения (в/б), ТЗ и MGL3196 в качестве положительного контроля, 4 типовых и активных соединения (соединение 23, соединение 42, соединение 72, соединение 126) тестируют в одной и той же партии или в разных партиях этой модели крыс SD с гипотиреозом, и одну группу в/б: группа ТЗ (в/б, 0,12 мг/кг). РТУ вводят с питьевой водой до конечной концентрации 0,05% (0,05 г/100 мл воды) для всех групп РТУ в течение 18 дней. Примерно в 15:00 17 дня регистрируют массу тела крыс, и затем животным вводят путем внутрибрюшинной инъекции или через желудочный зонд соединения в указанных дозах. Через 24 ч после введения дозы, крыс подвергают эвтаназии путем вдыхания CO₂, и печень и сердце собирают для анализа экспрессии генов. РНК экстрагируют из каждой ткани и используют для получения первой цепи кДНК с помощью реагентов для синтеза кДНК iScript (BioRad, #1708891). ОТ-ПЦР для генов GAPDH, α-МНС и DIO1 крыс проводят с использованием праймеров, перечисленных в табл. 28.

Таблица 28

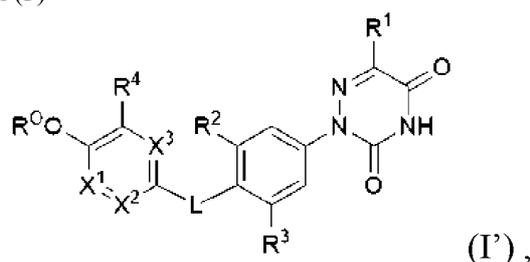
Праймеры для выбранных THR-чувствительных генов		
Ген		Последовательности
GAPDH	Прямой	5'-AGTGCCAGCCTCGTCTCATA-3' (SEQ ID NO. 1)
	Обратный	5'-GAAGGGGTCGTTGATGGCAA-3' (SEQ ID NO. 2)
α-МНС	Прямой	5'-CAACCTGTCCAAGTTCGCA-3' (SEQ ID NO. 3)
	Обратный	5'-CTCATCGTGCATTTTCTGCTTGG-3' (SEQ ID NO. 4)
DIO1	Прямой	5'-GTGGACACAATGCAGAACCAG-3' (SEQ ID NO. 5)
	Обратный	5'-ACTTCCTCAGGATTGTAGTTC-3' (SEQ ID NO. 6)

Эквиваленты.

Специалисты в данной области поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретным вариантам осуществления, конкретно описанным в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R⁰ представляет собой H или (C₁-C₄) алкил;

X^1 , X^2 и X^3 , каждый, представляют собой CR^X или X^2 представляет собой N, и X^1 и X^3 , каждый, представляют собой CR^X ;

каждый R^X независимо представляет собой H, CN, F или Cl;

L представляет собой CH_2 , $S(O)_2$ или O;

R^1 представляет собой CH_2F , CHF_2 , CF_3 , Cl или CN или когда X^2 представляет собой N, R^1 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , Cl или CN;

R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой H, F, Cl или CH_3 ;

R^4 представляет собой $(CH_2)_{0-3}S(O)_2R^4$, $S(O)_2NR^4R^{4'}$, $C(O)NR^4R^{4'}$ или (C_3-C_6) циклоалкил, где когда X^2 представляет собой N и L представляет собой CH_2 , то R^4 не является (C_3-C_6) циклоалкилом;

R^4 и $R^{4'}$, каждый независимо, представляют собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_3-C_{15}) циклоалкил или 3-10-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими $(CH_2)_yR^5$, где если R^4 представляет собой $S(O)_2R^4$, R^4 не является H; или

R^4 и $R^{4'}$, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее 1-3 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или несколькими $(CH_2)_yR^5$;

каждый R^5 независимо представляет собой F, Cl, OH, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, оксо, CN, (C_3-C_6) циклоалкил, NR^6R^6 , $NR^6S(O)_2R^7$, $NR^6C(O)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)NR^6R^6$, $S(O)_2R^7$ или $S(O)_2NR^6R^6$, где каждый циклоалкил необязательно замещен F, Cl, OH, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, CN, NR^6R^6 , $NR^6S(O)_2R^7$, $NR^6C(O)R^7$, $C(O)R^7$, $C(O)NR^6R^6$, $S(O)_2R^7$ или $S(O)_2NR^6R^6$;

каждый R^6 и R^6 независимо представляет собой H, (C_1-C_8) алкил или (C_3-C_{10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен; или

R^6 и R^6 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S и необязательно замещенный;

каждый R^7 независимо представляет собой H, (C_1-C_8) алкил или (C_3-C_{10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен, где если R^5 представляет собой $S(O)_2R^7$ или $NR^6S(O)_2R^7$, R^7 не является H; и

у равен 0 или 1,

где один или несколько атомов водорода в соединении необязательно замещены одним или несколькими атомами дейтерия.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X^2 представляет собой N и X^1 и X^3 , каждый, представляют собой CR^X .

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X^1 , X^2 и X^3 , каждый, представляют собой CR^X .

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что L представляет собой $S(O)_2$ или O.

5. Соединение по п.4, где L представляет собой O.

6. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что L представляет собой CH_2 .

7. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой CH_2F , CHF_2 , CF_3 или Cl.

8. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой CN.

9. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H или (C_1-C_4) алкил, если X^2 представляет собой N.

10. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что R^2 и R^3 , каждый, представляют собой H.

11. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что один из R^2 и R^3 представляет собой H, и другой представляет собой F, Cl или CH_3 .

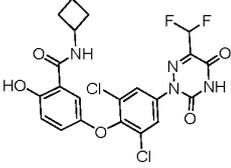
12. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой F, Cl или CH_3 .

13. Соединение по п.12, отличающееся тем, что R^2 и R^3 , каждый, представляют собой Cl.

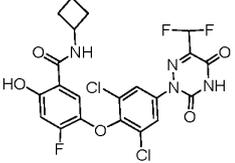
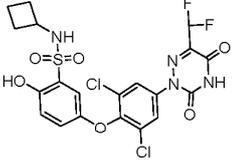
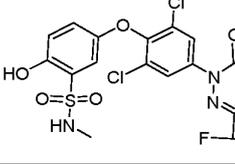
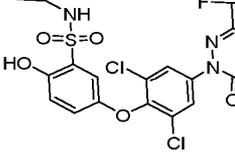
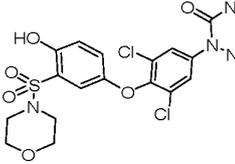
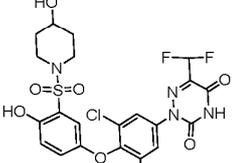
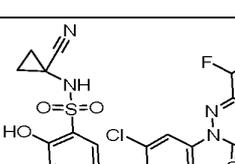
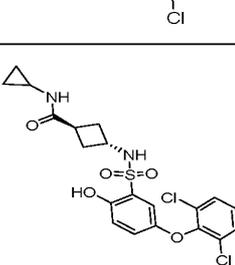
14. Соединение по любому из пп.1-13, отличающееся тем, что R^4 представляет собой $(CH_2)_{0-3}S(O)_2R^4$, $S(O)_2NR^4R^{4'}$ или $C(O)NR^4R^{4'}$.

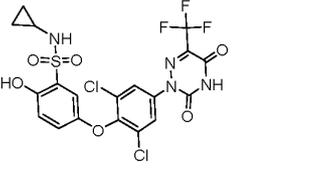
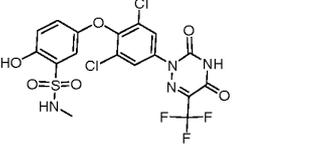
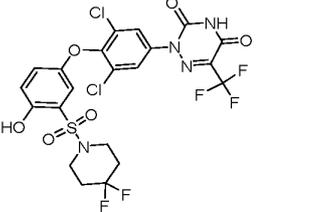
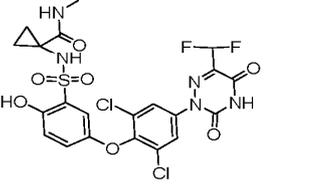
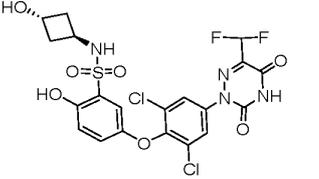
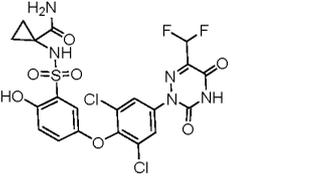
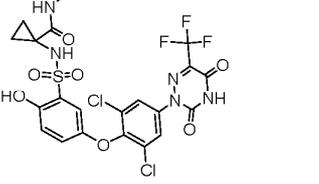
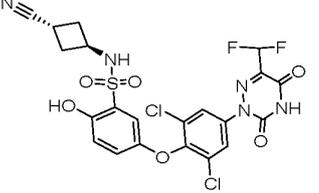
15. Соединение по любому из пп.1-13, отличающееся тем, что R^4 представляет собой (C_3-C_6) циклоалкил.

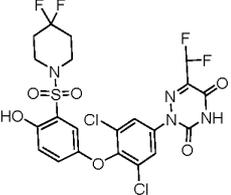
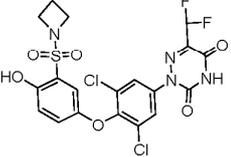
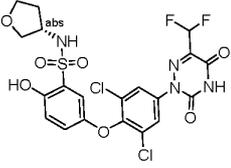
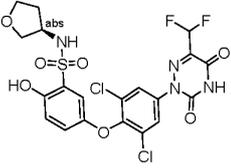
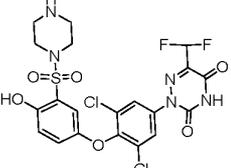
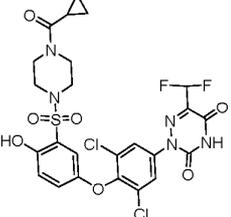
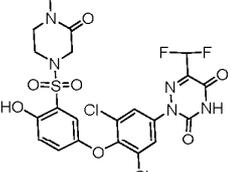
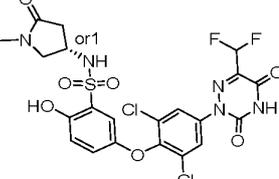
16. Соединение, выбранное из таблицы ниже

Структура	Название
	N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензамид

	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)бензамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-2-гидроксибензамид</p>
	<p>N-(трет-бутил)-5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксибензамид</p>
	<p>N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидроксибензамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(3,5,7-трифторадамантан-1-ил)бензамид</p>
	<p>2-(4-(3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-гидроксифенокси)-3,5-дихлорфенил)-6-хлор-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>2-(4-(3-((1S,4R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-гидроксифенокси)-3,5-дихлорфенил)-6-хлор-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-((3-циклобутил-4-гидроксифенил)сульфонил)фенил)-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-4-фтор-2-гидроксибензамид</p>

	<p>N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-4-фтор-2-гидроксибензамид</p>
	<p>N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-метилбензолсульфонамид</p>
	<p>N-циклопропил-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-(морфолиносулфонил)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((4-гидроксипиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>N-(1-цианоциклопропил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>
	<p>(1r,3r)-N-циклопропил-3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклобутан-1-карбоксамид</p>

	<p>N-циклопропил-5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-метилбензолсульфонамид</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)-4-гидроксифенокси)фенил)-6-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-метилциклопропан-1-карбоксамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид</p>
	<p>1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид</p>
	<p>1-((5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-метилциклопропан-1-карбоксамид</p>
	<p>N-((1r,3r)-3-цианоциклобутил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>

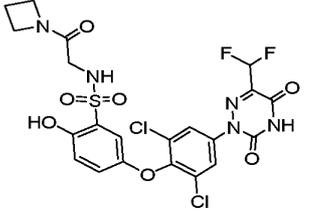
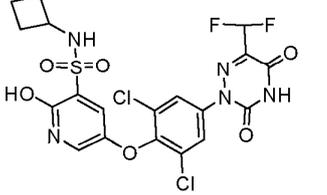
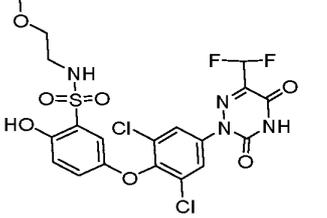
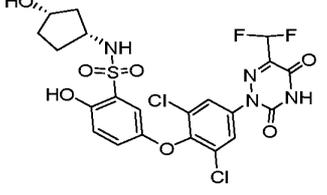
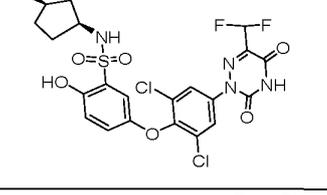
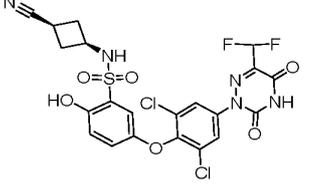
	<p>2-(3,5-дихлор-4-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфони́л)-4-гидрокси́фенокси)фени́л)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>2-(4-(3-(азетидин-1-илсульфони́л)-4-гидрокси́фенокси)-3,5-дихлорфени́л)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>(S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензолсульфонамид</p>
	<p>(R)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензолсульфонамид</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-(пиперазин-1-илсульфони́л)фенокси)фени́л)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-(3-((4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)сульфони́л)-4-гидрокси́фенокси)фени́л)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)сульфони́л)фенокси)фени́л)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>(S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)бензолсульфонамид</p>

	<p>(R)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)бензолсульфонамид</p>
	<p>N-(1-(азетидин-1-карбонил)циклопропил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>
	<p>(S)-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((3-метилсульфонил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((3-гидроксиазетидин-1-ил)сульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>(S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамид</p>

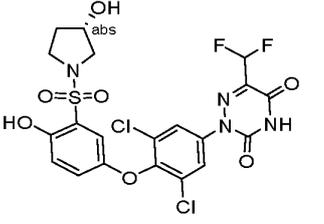
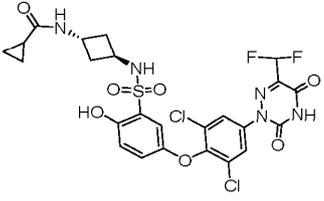
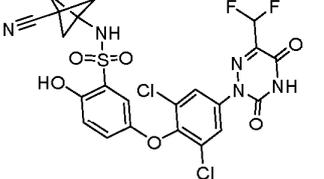
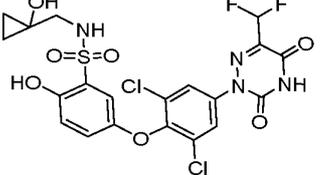
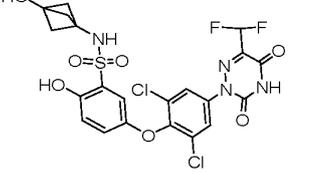
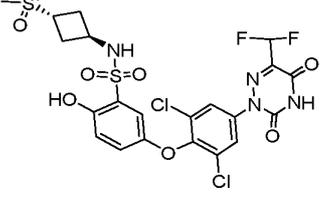
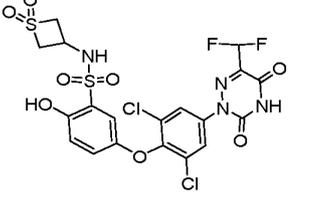
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)метил)бензолсульфонамид</p>
	<p>(R)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)метил)бензолсульфонамид</p>
	<p>(R)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамид</p>
	<p>(S)-N-(1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид</p>
	<p>(R)-N-(1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид</p>
	<p>(R)-N-(1-(циклопропилсульфонил)пирролидин-3-ил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>

	<p>(S)-N-(1-(циклопропилсульфонил)пирролидин-3-ил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>
	<p>(S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамид</p>
	<p>(R)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамид</p>
	<p>N-(1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>
	<p>3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)бензолсульфонамид</p>
	<p>(S)-N-(1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид</p>

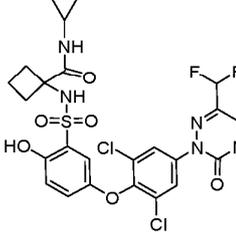
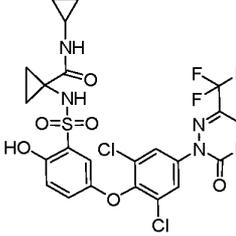
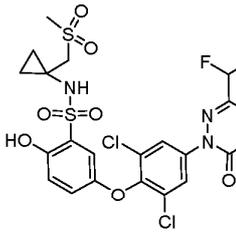
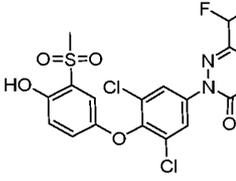
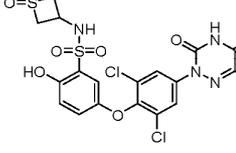
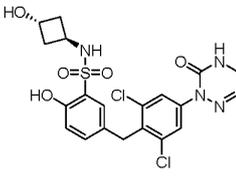
	<p>(S)-N-(1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид</p>
	<p>3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-метилазетидин-1-карбоксамид</p>
	<p>2-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)ацетамид</p>
	<p>N-циклопропил-2-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)ацетамид</p>
	<p>2-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-метилацетамид</p>
	<p>(1R,3R)-3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид</p>
	<p>N-циклобутил-2-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)ацетамид</p>

	<p>N-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>
	<p>N-циклобутил-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксипиридин-3-сульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(2-метоксиэтил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>
	<p>N-((1s,3s)-3-цианоциклобутил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>

	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)бензолсульфонамид</p>
	<p>N-циклопропил-1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-метилпиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-(1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)метансульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид</p>
	<p>(R)-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)фенокси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>

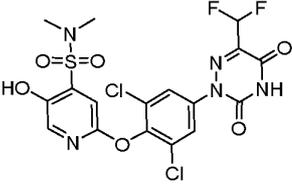
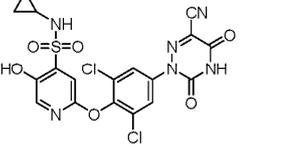
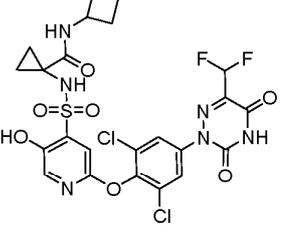
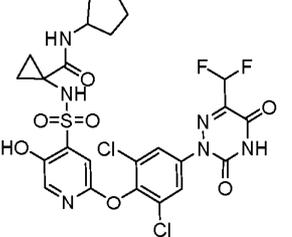
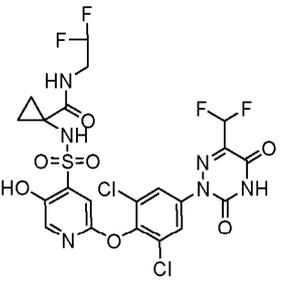
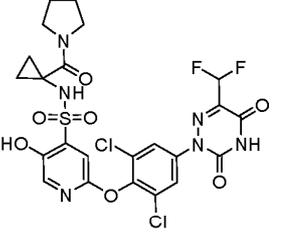
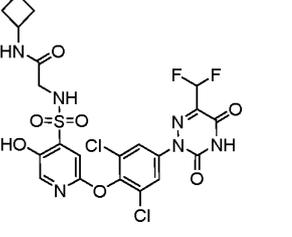
	<p>(S)-2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)феноксифенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>N-((1r,3r)-3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)феноксифенил)сульфонамидо)циклобутил)циклопропанкарбоксамид</p>
	<p>N-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)феноксифенил)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)феноксифенил)-2-гидрокси-N-((1-гидроксициклопропил)метил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)феноксифенил)-2-гидрокси-N-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)феноксифенил)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-(метилсульфонил)циклобутил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)феноксифенил)-N-(1,1-диоксидиэтан-3-ил)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>

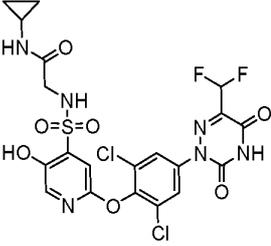
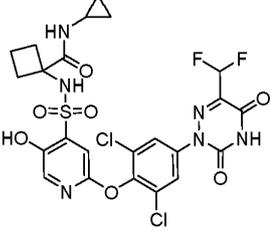
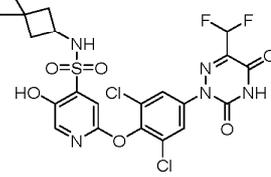
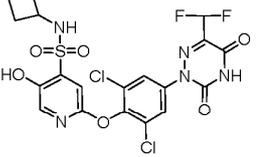
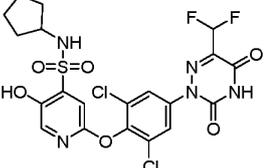
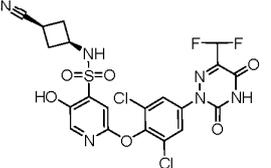
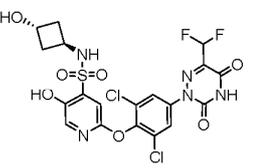
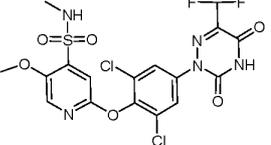
	<p>N-((1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропил)метил)циклопропанкарбоксамид</p>
	<p>N-(3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)циклопропанкарбоксамид</p>
	<p>N-((1s,3s)-3-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклобутил)циклопропанкарбоксамид</p>
	<p>1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-(2,2-дифторэтил)циклопропан-1-карбоксамид</p>
	<p>2-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)-N-(2,2-дифторэтил)ацетамид</p>
	<p>N-циклобутил-1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид</p>
	<p>N-циклопентил-1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид</p>

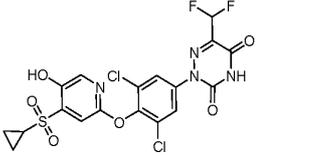
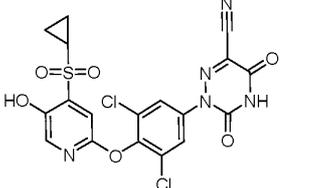
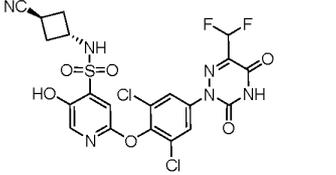
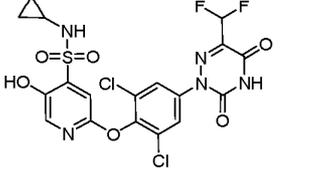
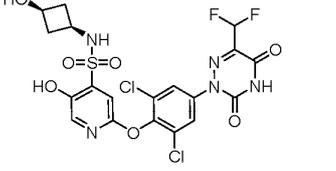
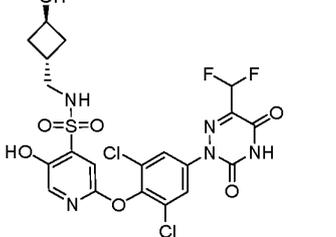
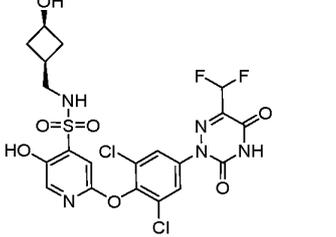
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-(пирролидин-1-карбонил)циклопропил)бензолсульфонамид</p>
	<p>N-циклопропил-1-((5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклобутан-1-карбоксамид</p>
	<p>N-циклопропил-1-((5-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-6-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидроксифенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-((метилсульфонил)метил)циклопропил)бензолсульфон амид</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-(метилсульфонил)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(1-оксидотиэтан-3-ил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)бензил)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид</p>

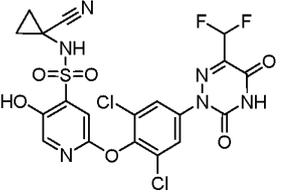
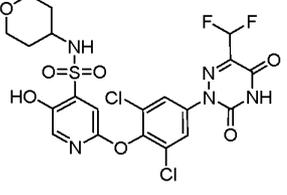
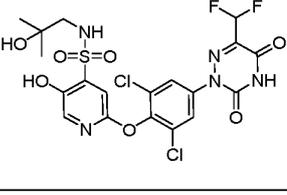
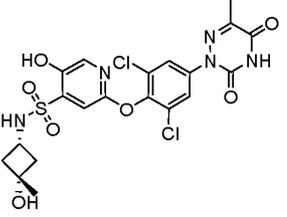
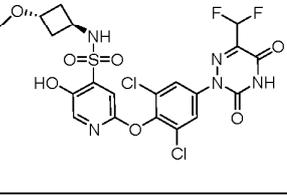
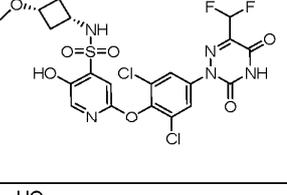
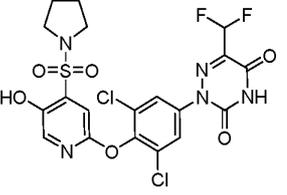
	<p>(S)-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1г,3г)-3-гидроксициклобутил)-N-метилбензолсульфонамид</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-(4-гидрокси-3-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)сульфонил)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>N-(((1-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин)-4-сульфонамидо)циклопропил)метил)циклопропанкарбоксамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-метилпиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(1-(метоксиметил)циклопропил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>(S)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-4-сульфонамид</p>

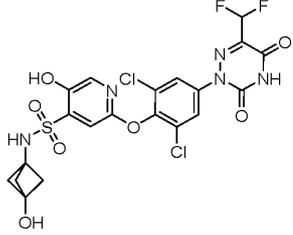
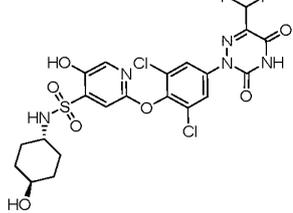
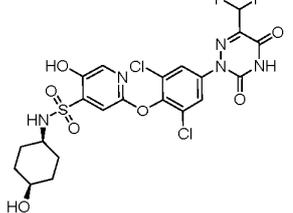
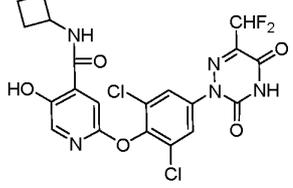
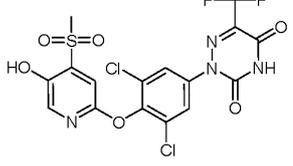
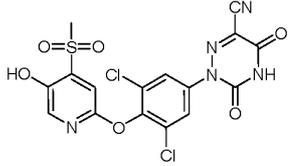
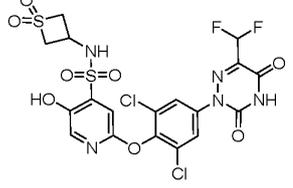
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>(R)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>(S)-2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-((4-((3,3-дифторазазетидин-1-ил)сульфонил)-5-гидроксипиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-изопропилпиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-N-этил-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>

	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N,N-диметилпиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-циклопропил-2-(2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-циклобутил-1-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-пиридин)-4-сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид</p>
	<p>N-циклопентил-1-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-пиридин)-4-сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксамид</p>
	<p>1-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-пиридин)-4-сульфонамидо)-N-(2,2-дифторэтил)циклопропан-1-карбоксамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(1-(пирролидин-1-карбонил)циклопропил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-циклобутил-2-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-пиридин)-4-сульфонамидо)ацетамид</p>

	<p>N-циклопропил-2-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин)-4-сульфонамидо)ацетамид</p>
	<p>N-циклопропил-1-((2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин)-4-сульфонамидо)циклобутан-1-карбоксамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-N-(3,3-диметилциклобутил)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-циклопентил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-((1s,3s)-3-цианоциклобутил)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-метокси-N-метилпиридин-4-сульфонамид</p>

	<p>2-(3,5-дихлор-4-((4-(циклопропилсульфонил)-5-гидроксипиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-((4-(циклопропилсульфонил)-5-гидроксипиридин-2-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил</p>
	<p>N-((1r,3r)-3-цианоциклобутил)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-циклопропил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)метил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)метил)пиридин-4-сульфонамид</p>

	<p>N-(1-цианоциклопропил)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>(R)-2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>

	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидроксиизоникотинамид</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-N-(1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>

	<p>4-циано-5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид</p>
	<p>N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-((4-(этилсульфонил)-5-гидроксипиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)бензил)-N-(1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-гидроксибензолсульфонамид</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-((4-(циклобутилсульфонил)-5-гидроксипиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>2-(3,5-дихлор-4-((5-гидрокси-4-(метилсульфонил)метил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-6-(дифторметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)бензил)-5-гидрокси-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(оксетан-3-ил)пиридин-4-сульфонамид</p>

	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(4-гидроксибицикло[2.1.1]гексан-1-ил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-метил-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-метил-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>(R)-2-(2,6-дихлор-4-(6-метил-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>(S)-2-(2,6-дихлор-4-(6-метил-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3Н)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-4-сульфонамид</p>

	<p>2-(2,6-дихлор-4-(3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)-2,6-диметилфенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2-хлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)-6-метилфенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-N-(3-гидрокси-1-метил-циклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклобутил]пиридин-4-сульфонамид</p>

	<p>2-[2,6-дихлор-4-[6-(дифторметил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-ил]фенокси]-5-гидрокси-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклобутил]пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-3-фтор-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-d)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-1-d)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-3,5-d2)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил-d)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-3-d)бензолсульфонамид</p>

	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил-1-d)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси-3,5-d2)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид</p>
	<p>5-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил-d)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-2-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил-3-d)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил-1-d)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси-3,5-d2)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил-d)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил-3-d)пиридин-4-сульфонамид</p>

	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил-1-d)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси-3,5-d2)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил-d)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидрокси-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)пиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-(циклобутил-3,3-d2)-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси-3,5-d2)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>
	<p>N-циклобутил-2-(2,6-дихлор-4-(6-(дифторметил-d)-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-5-гидроксипиридин-4-сульфонамид</p>

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

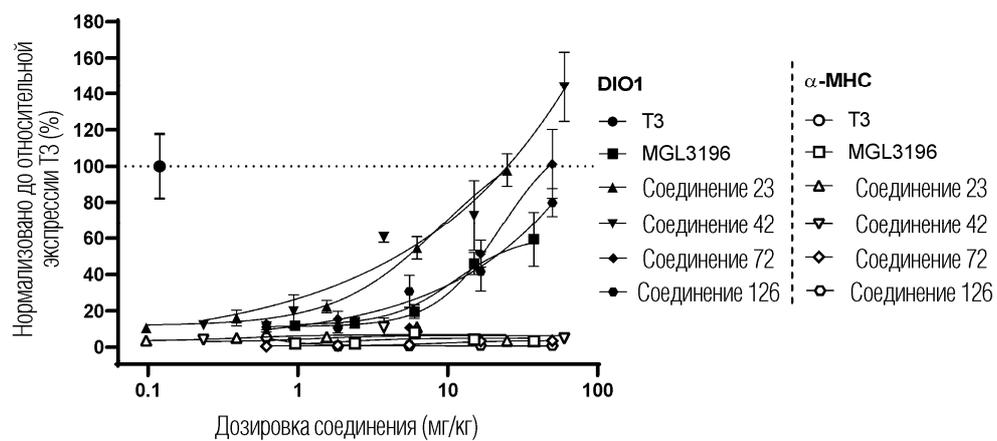
17. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что один или несколько атомов водорода в соединении замещены одним или несколькими атомами дейтерия.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

19. Способ модулирования рецептора гормона щитовидной железы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

20. Способ лечения заболевания или нарушения, регулируемого тиреотропным гормоном, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

In vivo эффекты ФД и селективность к тканям типовых соединений
 Экспрессия гена печени_DIO1 и сердца_α-MHC



ТЗ: черные точки и черные круги имеют одинаковую дозу

