



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 211/86 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006112427/04, 15.09.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.09.2004(30) Конвенционный приоритет:
18.09.2003 SE 0302487-4

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2007

(45) Опубликовано: 10.03.2009 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 02053543 A1, 11.07.2002. GB 2383326
A, 25.06.2003. US 5521179 A, 28.05.1996. RU
2067579 C1, 10.01.1996. RU 96113098 A,
27.09.1998. RU 2124004 C1, 27.12.1998. RU
94021344 A1, 27.05.1996.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
18.04.2006(86) Заявка РСТ:
SE 2004/001336 (15.09.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/026124 (24.03.2005)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

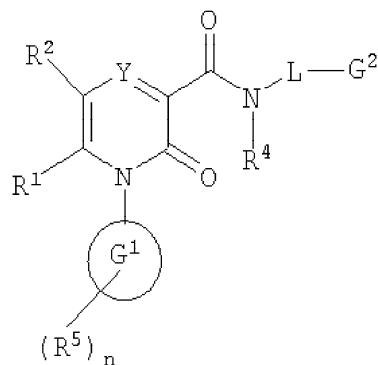
ХАНСЕН Петер (SE),
ЛАВИТЦ Каролина (SE),
ЛЁНН Ханс (SE),
НИКИТИДИС Антониос (SE)

(73) Патентообладатель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ПИРИДОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЭЛАСТАЗЫ НЕЙТРОФИЛОВ И
ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым производным 2-
пиридона формулы (I):

(I)

где R¹, R², R⁴, R⁵, G¹, G², L, Y и n являются такими, как определено в описании изобретения, и их фармацевтически приемлемым солям, а также

фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и их применению в терапии. Эти соединения являются ингибиторами эластазы нейтрофилов. 3 н. и 4 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 3 4 8 6 1 7 C 2

RU 2 3 4 8 6 1 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 211/86 (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 405/12* (2006.01)*C07D 409/12* (2006.01)*C07D 413/12* (2006.01)*A61K 31/4412* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006112427/04**, **15.09.2004**(24) Effective date for property rights: **15.09.2004**(30) Priority:
18.09.2003 SE 0302487-4(43) Application published: **10.11.2007**(45) Date of publication: **10.03.2009 Bull. 7**(85) Commencement of national phase: **18.04.2006**(86) PCT application:
SE 2004/001336 (15.09.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/026124 (24.03.2005)Mail address:
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**KhANSEN Peter (SE),
LAVITTs Karolina (SE),
LENN Khans (SE),
NIKITIDIS Antonios (SE)**

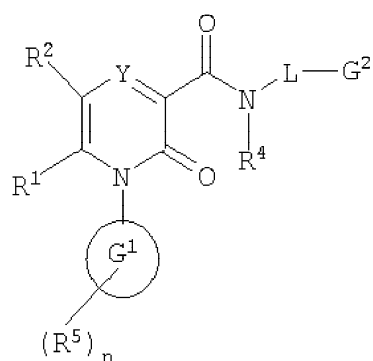
(73) Proprietor(s):

AstraZeneka AB (SE)(54) **2-PYRIDONE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF NEUTROPHIL ELASTASE, AND THEIR APPLICATION**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention concerns new 2-pyridone derivatives of formula (I):

where R^1 , R^2 ,

(I)

R^4 , R^5 , G^1 , G^2 , L , Y and n are as specified in the invention formula, and their pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions containing these compounds, and their application in therapy. These compounds have neutrophil elastase inhibition effect.

EFFECT: new compounds with useful biological properties.

7 cl, 1 tbl, 150 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область изобретения

Данное изобретение относится к новым производным 2-пиридона, к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в терапии.

Предшествующий уровень техники

Эластазы являются, возможно, наиболее деструктивными ферментами в организме, обладая способностью разрушать практически все компоненты соединительной ткани. Неконтролируемый протеолитический распад посредством эластаз вовлечен в ряд патологических состояний. Эластаза нейтрофилов человека (hNE), член надсемейства химотрипсинов сериновых протеаз, представляет собой 33-кДа фермент, запасаемый в азурофильных гранулах нейтрофилов. В нейтрофилах концентрация NE превышает 5 мМ, и ее суммарное количество в клетке по оценкам составляет вплоть до 3 пг. После активации NE быстро высвобождается из гранул во внеклеточное пространство, причем некоторая часть остается связанной с плазматической мембраной нейтрофила (см. Kawabat et al. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10). Главной внутриклеточной физиологической функцией NE является разрушение чужеродных органических молекул, поглощенных нейтрофилами путем фагоцитоза, где основной мишенью внеклеточной эластазы является эластин (Janoff and Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155). Уникальность NE по сравнению с другими протеазами (например, протеиназой 3) состоит в том, что она обладает способностью разрушать почти весь внеклеточный матрикс и ключевые белки плазмы (см. Kawabat et al, 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10). Она разрушает широкий ряд белков внеклеточного матрикса, таких как эластин, коллагены типа 3 и типа 4, ламинин, фибронектин, цитокины и т. д. (Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980). NE является главным общим медиатором многих патологических изменений, наблюдаемых при хроническом заболевании легких, вызывающем повреждение эпителия (Stockley, RA. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113).

Деструктивная роль NE была подтверждена почти 40 лет назад, когда Laurell и Eriksson сообщили о связи хронической обструкции дыхательных путей и эмфиземы с дефицитом сывороточного α_1 -антитрипсина (Laurell and Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest 15, 132-140). Затем было определено, что α_1 -антитрипсин является важнейшим эндогенным ингибитором человеческой NE. Дисбаланс между человеческой NE и эндогенной антипротеазой считают причиной избытка человеческой NE в легочных тканях, который рассматривают как главный патогенный фактор при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Избыточная человеческая NE проявляет выдающийся деструктивный профиль и принимает активное участие в разрушении нормальных легочных структур с последующим необратимым расширением пространства дыхательных путей, как наблюдают главным образом при эмфиземе. Имеется увеличение рекрутмента нейтрофилов в легкие, которое связано с повышенным грузом легочной эластазы и эмфиземой у мышей с дефицитом ингибитора α_1 -протеиназы (Cavazza et al., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280). У индивидуумов с более высокими уровнями ингибиторного комплекса NE- α_1 протеазы в жидкости бронхоальвеолярного лаважа проявляется значительно ускоренное ухудшение функций легких по сравнению с индивидуумами с более низкими уровнями (Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267). Инстиляция человеческой NE через трахею у крыс вызывает легочную геморрагию, аккумуляцию нейтрофилов во время острой фазы и эмфизематозные изменения во время хронической фазы (Karakaki et al., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500). Исследования показали, что острая фаза легочной эмфиземы и легочная геморрагия, вызванная NE у хомячков, может быть ингибирована путем предварительной обработки ингибиторами NE (Fujie et al., 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167).

Воспаление дыхательных путей с преобладанием нейтрофилов и слизистая обструкция дыхательных путей являются главными патологическими признаками ХОБЛ, включая муковисцидоз и хронический бронхит. NE нарушает продуцирование муцина, что приводит к слизистой обструкции дыхательных путей. Сообщают, что NE повышает экспрессию основного гена муцина дыхательных путей, MUC5AC (Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452). Аэрозольное введение NE морским свинкам дает обширное

повреждение эпителия в течение 20 минут контакта (Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411). Кроме того, NE уменьшает частоту биения ресничек эпителия дыхательных путей человека *in vitro* (Smallman et al., 1984, Thorax, 39, 663-667), что согласуется с пониженным клиренсом реснитчатого эпителия, который наблюдают у пациентов с ХОБЛ (Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130). Инстиляция NE в дыхательные пути приводит к гиперплазии слизистой железы у хомячков (Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366). Роль NE также связывают с гиперсекрецией слизи при астме. В модели острой астмы на сенсibilизированных аллергеном морских свинок ингибитор NE предотвращал дегрануляцию бокаловидных клеток и гиперсекрецию слизи (Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196).

Также было показано, что NE играет роль в патогенезе фиброза легких.

Ингибиторный комплекс NE: α_1 протеиназа повышен в сыворотке пациентов с фиброзом легких, что коррелирует с клиническими параметрами у этих пациентов (Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125). В мышинной модели фиброза легких человека ингибитор NE уменьшал индуцированный блеомицином фиброз легких (Taooka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265). Кроме того, эти исследователи показали, что мыши с дефицитом NE устойчивы к индуцированному блеомицином фиброзу легких (Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S). Обнаружено, что уровень NE в плазме повышен у пациентов, у которых прогрессирует РДСВ (респираторный дистресс-синдром взрослых), что подразумевает значение NE в раннем патогенезе заболевания РДСВ. (Donnelly et al., 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., 151, 428-433). Антипротеазы и NE в комплексе с антипротеазой повышены в области рака легкого (Marchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629). В недавних исследованиях показано, что полиморфизм в промоторной области гена NE связан с развитием рака легкого (Taniguchi et al., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120).

Острое повреждение легких, вызванное эндотоксином у подопытных животных, связано с повышенными уровнями NE (Kawabata et al., 1999, Am. J. Resp. Crit Care, 161, 2013-2018). Показано, что острое воспаление легких, вызванное интратрахеальной инъекцией липополисахарида у мышей, повышает активность NE в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, которая

значительно ингибируется ингибитором NE (Fujie et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125; Yasui et al., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299). NE также играет важную роль в индуцированном нейтрофилами увеличении капиллярной проницаемости легких, наблюдаемом в модели острого легочного повреждения, вызванного фактором некроза опухоли α (TNF α) и форболмиристоацетатом (ФМА) в изолированных перфузированных легких кролика (Miyazaki et al., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94).

Также предположили роль NE в индуцированном монокротином утолщении сосудистой стенки легких и сердечной гипертрофии (Molteni et al., 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419). Ингибитор сериновой эластазы вызывает обратное развитие индуцированной монокротином легочной гипертензии и ремоделирование легочных артерий крыс (Cowan et al., 2000, Nature Medicine, 6, 698-702). В недавних исследованиях было показано, что сериновая эластаза, то есть NE или сосудистая эластаза, важна при индуцированной сигаретным дымом мускуляризации малых легочных артерий у морских свинок (Wright et al., 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960).

NE играет ключевую роль в экспериментальном ишемическом повреждении головного мозга (Shimakura et al., 2000, Brain Research, 858, 55-60), ишемическом реперфузионном повреждении легкого (Kishima et al., 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918) и ишемии миокарда в сердце крыс (Tiefenbacher et al., 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570). Уровни человеческой NE в плазме значительно повышены выше нормальных при воспалительных заболеваниях кишечника, например, при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите (Adeyemi et al., 1985, Gut, 26, 1306-1311). Кроме того, также предполагают, что NE вовлечена в патогенез ревматоидного артрита (Adeyemi et al., 1986, Rheumatol. Int., 6, 57). Развитие индуцированного коллагеном артрита у мышей подавляется ингибитором NE (Kakimoto et al., 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32).

Таким образом, человеческая NE известна как одна из наиболее деструктивных сериновых протеаз и вовлечена в ряд воспалительных заболеваний. Важным эндогенным ингибитором человеческой NE является α_1 -антитрипсин. Считают, что дисбаланс между человеческой NE и антипротеазой вызывает избыток человеческой NE, приводящий в результате к

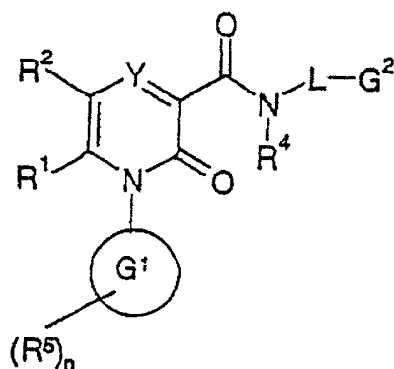
неконтролируемому разрушению ткани. Баланс протеаза/антипротеаза может быть нарушен в результате пониженной доступности α_1 -антитрипсина либо за счет инактивации окислителями, такими как сигаретный дым, либо в результате генетической неспособности продуцировать достаточные уровни в сыворотке. Человеческая NE вовлечена в стимуляцию или обострение ряда заболеваний, таких как эмфизема легких, фиброз легких, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), ишемическое реперфузионное повреждение, ревматоидный артрит и легочная гипертензия.

В WO 02/053543 раскрыты производные пиридоны, обладающие аффинитетом к рецептору каннабиноида типа 2.

В настоящем изобретении раскрыты новые производные 2-пиридоны, которые являются ингибиторами эластазы нейтрофилов человека и гомологичных сериновых протеаз, таких как протеиназа 3 и панкреатическая эластаза, и, следовательно, полезны в терапии.

Описание изобретения

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I)



(I)

где:

Y представляет собой CR^3 или N;

R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой:

1) CN, NO_2 , OH, OSO_2R^{47} , $O-C_{2-6}$ алканоил, CO_2R^{47} , CHO или C_{2-6} алканоил; либо

2) C_{1-6} алкокси, возможно замещенный OH, C_{1-6} алкокси, CN, $NR^{54}R^{55}$, $CONR^{54}R^{55}$, $OCOR^{47}$ или одним или более чем одним атомом F; либо

3) C_{3-6} насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, возможно дополнительно замещенный C_{1-6} алкилом; либо

4) C_{4-7} насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S(O)_m и NR⁶², возможно дополнительно замещенное C_{1-6} алкилом; либо

5) CONR⁴⁸R⁴⁹, CONR⁵⁰NR⁴⁸R⁴⁹, C(=NOR⁵²)R⁵³, C(=NH)NHOR⁵² или NR⁴⁸R⁴⁹; либо

6) C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил; где указанная алкенильная или алкинильная группа возможно дополнительно замещена C_{1-6} алкокси, либо фенилом, либо пяти- или шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где указанный фенил или указанное гетероароматическое кольцо возможно дополнительно замещены галогеном, CN, C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкокси; либо

7) C_{1-6} алкил, замещенный одним или более чем одним атомом F; либо

8) C_{1-6} алкил, замещенный одной или более чем одной группой, выбранной из галогена, OH, оксо, азидо, NR⁴⁸R⁴⁹, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкокси, замещенного одним или более чем одним атомом F; либо

9) C_{1-6} алкил, замещенный фенилом или пяти- или шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где указанный фенил или указанное гетероароматическое кольцо возможно дополнительно замещены галогеном, CN, C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкокси;

R⁴⁸ и R⁴⁹ независимо представляют собой H, OH, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, CHO, C_{2-6} алканоил, CO₂R⁵⁰, C(X)NR⁶³R⁶⁴ или C_{1-6} алкил; где указанный алкил возможно дополнительно замещен OH, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкилом, CN, либо фенилом или пяти- или шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где указанный алканоил возможно дополнительно замещен CN;

X представляет собой O или S;

либо группа NR⁴⁸R⁴⁹ вместе представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное 5-7-членное азациклическое кольцо, возможно включающее один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и NR⁵⁶; где

указанное азациклическое кольцо возможно дополнительно замещено одним или более чем одним заместителем, выбранным из OR^{57} и C_{1-4} алкила; где указанный алкил возможно дополнительно замещен OR^{57} ;

R^3 представляет собой H или F;

G^1 представляет собой фенил или пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, CN, C_{1-6} алкокси, NO_2 , $NR^{14}R^{15}$, C_{1-3} алкил, замещенный одним или более чем одним атомом F, или C_{1-3} алкокси, замещенный одним или более чем одним атомом F;

R^{14} и R^{15} независимо представляют собой H или C_{1-3} алкил; где указанный алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним атомом F;

n представляет собой целое число 1, 2 или 3 и, когда n представляет собой 2 или 3, каждая группа R^5 выбрана независимо;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил; где указанный алкил возможно дополнительно замещен OH или C_{1-6} алкокси;

либо R^4 и L соединены вместе так, что группа $-NR^4L$ представляет собой 5-7-членное азациклическое кольцо, возможно включающее один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и NR^{16} ; где указанное кольцо возможно дополнительно замещено C_{1-6} алкилом или $NR^{60}R^{61}$; где указанный алкил возможно дополнительно замещен OH;

L представляет собой связь, O, NR^{29} или C_{1-6} алкил; где указанный алкил возможно включает гетероатом, выбранный из O, S и NR^{16} ; и указанный алкил возможно дополнительно замещен OH или OMe;

G^2 представляет собой моноциклическую кольцевую систему, выбранную из:

- 1) фенила или фенокси,
- 2) 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N,
- 3) C_{3-6} насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила или
- 4) C_{4-7} насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из O,

$S(O)_p$ и NR^{17} , и, возможно, дополнительно включающего карбонильную группу; или

G^2 представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой
каждое из двух колец независимо выбрано из:

- 1) фенила,
 - 2) 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N,
 - 3) C_{3-6} насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила или
 - 4) C_{4-7} насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из O, $S(O)_p$ и NR^{17} , и, возможно, дополнительно включающего карбонильную группу;
- и эти два кольца либо конденсированы вместе, либо связаны вместе прямой связью, либо разделены линкерной группой, выбранной из O, $S(O)_q$ или CH_2 ,

где указанная моноциклическая или бициклическая кольцевая система возможно дополнительно замещена заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, $NR^{18}R^{19}$, NO_2 , OSO_2R^{38} , CO_2R^{20} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{21}R^{22}$, $C(S)NR^{23}R^{24}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{31}C(=NH)NH_2$, $S(O)_sR^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, C_{1-3} алкокси, замещенного одним или более чем одним атомом F, и C_{1-3} алкила, замещенного SO_2R^{39} или одним или более чем одним атомом F; или,

когда L не представляет собой связь, G^2 может также представлять собой H;

в каждом случае m, p, q, s и t независимо представляют собой целое число 0, 1 или 2;

R^{18} и R^{19} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, формил, C_{2-6} алканоил, $S(O)_tR^{32}$ или $SO_2NR^{33}R^{34}$; где указанная алкильная группа возможно дополнительно замещена галогеном, CN, C_{1-4} алкокси или $CONR^{41}R^{42}$;

R^{25} представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил; где указанная алкильная группа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным независимо из OH, CN, $CONR^{35}R^{36}$, CO_2R^{37} , $OCOR^{40}$, C_{3-6} циклоалкила, C_{4-7} насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из O, $S(O)_p$ и

NR⁴³, и фенила или 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где указанное ароматическое кольцо возможно дополнительно замещено одним или более чем одним заместителем, выбранным независимо из галогена, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, OH, CONR⁴⁴R⁴⁵, CO₂R⁴⁶, S(O)_sR⁶⁵ и NHCOCH₃;

R³² представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил;

R¹⁶, R¹⁷, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³¹, R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁵⁰, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴ и R⁶⁵ независимо представляют собой H или C₁₋₆алкил;

и его фармацевтически приемлемые соли.

Соединения формулы (I) могут существовать в энантиомерных и/или таутомерных формах. Должно быть понятно, что все энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры и их смеси включены в объем изобретения.

Если не указано иное, термин «C₁₋₆алкил», на который ссылаются здесь, означает прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры таких групп включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил и гексил. Термины «C₁₋₃ алкил» и «C₁₋₄алкил» следует интерпретировать аналогично.

Примеры «C₁₋₃алкила, замещенного одним или более чем одним атомом F» включают фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,1-дифторэтил, пентафторэтил и 3,3,3-трифторпропил.

Если не указано иное, термин «C₁₋₆алкокси», на который ссылаются здесь, означает кислородный заместитель, связанный с прямоцепочечной или разветвленной алкильной группой, имеющей от 1 до 6 атомов углерода. Примеры таких групп включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокс, изобутокс и *втор*-бутокс. Термины «C₁₋₃алкокси» и «C₁₋₄алкокси» следует интерпретировать аналогично.

Примеры «C₁₋₆алкокси, замещенного одним или более чем одним атомом F» включают фторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокс и 3,3,3-трифторпропокс.

Если не указано иное, термин «C₂₋₆алканоил», на который ссылаются здесь, означает прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода, связанную с молекулой через карбонильную группу. Примеры таких групп включают ацетил, пропионил и пивалоил.

Если не указано иное, термин «галоген», на который ссылаются здесь, означает фтор, хлор, бром и йод.

Примеры пяти- или шестичленного гетероароматического кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, включают фуран, тιοфен, пиррол, оксазол, оксадиазол, изоксазол, имидазол, тиазол, триазол, тиадиазол, пиридин, пиримидин и пиазин.

Если не указано иное, термин «C₃₋₆ насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил», на который ссылаются здесь, означает 3-6-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, возможно включающее одну или более чем одну двойную связь. Примеры включают циклопропил, цикlopентил, цикlopентенил, циклогексил и циклогексенил. Термин «пяти- или шестичленное насыщенное или частично ненасыщенное циклоалкильное кольцо» следует интерпретировать аналогично.

Если не указано иное, термин «C₄₋₇ насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из O, S(O)_p и NR¹⁷, и, возможно, дополнительно включающее карбонильную группу», на который ссылаются здесь, означает 4-7-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, возможно включающее одну или более чем одну двойную связь и, возможно, включающее карбонильную группу. Примеры включают тетрагидрофуран, тиолан-1,1-диоксид, тетрагидропиран, 4-оксо-4H-пиран, пирролидин, пирролин, имидазолидин, 1,3-диоксолан, пиперидин, пиперазин, морфолин, пергидроазепин, пирролидон и пиперидон. Термины «пяти- или шестичленное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из O, S и NR¹³» и «C₄₋₇ насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S(O)_m и NR⁶²» следует интерпретировать аналогично.

Примеры «5-7-членного азациклического кольца, возможно включающего один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и NR^{16} » включают пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин и пиперазин.

В определении L « C_{1-6} алкил, где указанный алкил возможно включает гетероатом, выбранный из O, S и NR^{16} » охватывает прямоцепочечную или разветвленную структуру из 1-6 атомов углерода, в которой любые два атома углерода возможно разделены O, S или NR^{16} . Это определение, таким образом, включает, например, метилен, этилен, пропилен, гексаметилен, этилэтилен, $-CH_2CH_2O-CH_2-$, $-CH_2CH_2O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2S-$ и $-CH_2-CH_2NR^{16}-$.

Примеры бициклических кольцевых систем, в которых два кольца либо конденсированы вместе, либо связаны вместе прямой связью, либо разделены линкерной группой, выбранной из O, $S(O)_q$ или CH_2 , включают дифенил, тиенилфенил, пиразолилфенил, феноксифенил, фенилциклопропил, нафтил, инданил, хинолил, тетрагидрохинолил, бензофуранил, индолил, изоиндолил, индеслинил, бензофуранил, бензотиенил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, изохинолил, хроманил, инденил, хиназолил, хиноксалил, хроманил, изохроманил, 3H-индолил, 1H-индазолил, хинуклидил, тетрагидронафтил, дигидробензофуранил, морфолин-4-илфенил, 1,3-бензодиоксилил, 1,1-диоксидо-2,3-дигидро-1-бензотиенил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, 1,3-бензодиоксинил и 3,4-дигидро-изохроменил.

В одном воплощении Y в формуле (I) представляет собой CR^3 . В другом воплощении Y представляет собой N.

В одном воплощении R^1 в формуле (I) представляет собой C_{1-6} алкил. В другом воплощении R^1 представляет собой CH_3 .

В одном воплощении R^2 в формуле (I) представляет собой $CONR^{48}R^{49}$. В другом воплощении R^2 представляет собой C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкокси, замещенный OH, C_{1-6} алкокси или одним или более чем одним атомом F. Еще в одном другом воплощении R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более чем одним атомом F, или C_{1-6} алкил, замещенный OH, $NR^{48}R^{49}$, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкокси, замещенный одним или более чем одним атомом F.

В одном воплощении R^3 в формуле (I) представляет собой H.

В одном воплощении G^1 в формуле (I) представляет собой фенил или пиридил. В другом воплощении G^1 в формуле (I) представляет собой фенил.

В одном воплощении R^5 в формуле (I) представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, CN или C_{1-3} алкил, замещенный одним или более чем одним атомом F. В другом воплощении R^5 в формуле (I) представляет собой Cl, CH_3 , CN или CF_3 .

В одном воплощении n представляет собой целое число 1.

В другом воплощении G^1 в формуле (I) представляет собой фенил, R^5 представляет собой CF_3 , и n представляет собой целое число 1.

В одном воплощении R^4 представляет собой H.

В одном воплощении L представляет собой C_{1-6} алкил (C_{1-6} алкилиден). В другом воплощении L представляет собой $-CH_2-$. В другом воплощении L представляет собой NR^{29} и R^{29} представляет собой H.

В одном воплощении G^2 представляет собой возможно замещенную моноциклическую кольцевую систему, выбранную из:

- 1) фенила,
- 2) 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N,
- 3) C_{3-6} насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила или
- 4) C_{4-7} насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из O, $S(O)_p$ и NR^{17} , и, возможно, дополнительно включающего карбонильную группу.

В другом воплощении G^2 представляет собой возможно замещенный фенил. В другом воплощении G^2 представляет собой фенил, замещенный OSO_2R^{38} , $S(O)_sR^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, $NR^{18}R^{19}$ (где по меньшей мере один из R^{18} и R^{19} представляет собой $S(O)_tR^{32}$ или $SO_2NR^{33}R^{34}$) или C_{1-} алкилом, замещенным SO_2R^{39} . В другом воплощении G^2 представляет собой фенил, замещенный $S(O)_sR^{25}$, и R^{25} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, и s представляет собой целое число 2.

В другом воплощении G^2 представляет собой возможно замещенную бициклическую кольцевую систему, в которой каждое из двух колец независимо выбрано из:

- 1) фенила,

2) 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N,

3) C₃₋₆ насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила или

4) C₄₋₇ насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из O, S(O)_p и NR¹⁷, и, возможно, дополнительно включающего карбонильную группу;

и эти два кольца либо конденсированы вместе, либо связаны вместе прямой связью, либо разделены линкерной группой, выбранной из O, S(O)_q или CH₂.

В одном воплощении Y в формуле (I) представляет собой CR³, и R³ представляет собой H; R¹ представляет собой C₁₋₆алкил; R² представляет собой CONR⁴⁸R⁴⁹, либо возможно замещенный C₁₋₆алкокси, либо возможно замещенный C₁₋₆алкил; G¹ представляет собой фенил; R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, CN или C₁₋₃алкил, замещенный одним или более чем одним атомом F; R⁴ представляет собой H; L представляет собой C₁₋₆алкил, и G² представляет собой возможно замещенную моноциклическую кольцевую систему, выбранную из:

1) фенила,

2) 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N,

3) C₃₋₆ насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила или

4) C₄₋₇ насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из O, S(O)_p и NR¹⁷, и, возможно, дополнительно включающего карбонильную группу.

В одном воплощении Y в формуле (I) представляет собой CR³, и R³ представляет собой H; R¹ представляет собой C₁₋₆алкил; R² представляет собой CONR⁴⁸R⁴⁹, либо возможно замещенный C₁₋₆алкокси, либо возможно замещенный C₁₋₆алкил; G¹ представляет собой фенил; R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, CN или C₁₋₃алкил, замещенный одним или более чем одним атомом F; R⁴ представляет собой H; L представляет собой C₁₋₆алкил, и G² представляет собой фенил, замещенный OSO₂R³⁸, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, NR¹⁸R¹⁹ (где по меньшей мере один из R¹⁸ и R¹⁹ представляет собой S(O)_tR³² или SO₂NR³³R³⁴) или C₁₋₃алкилом, замещенным SO₂R³⁹.

В одном воплощении Y в формуле (I) представляет собой CR³, и R³ представляет собой H; R¹ представляет собой метил; R² представляет собой CONR⁴⁸R⁴⁹, либо возможно замещенный C₁₋₆алкокси, либо возможно замещенный C₁₋₆алкил; G¹ представляет собой фенил; R⁵ представляет собой Cl, CH₃, CN или CF₃; R⁴ представляет собой H; L представляет собой C₁₋₆алкил, и G² представляет собой фенил, замещенный OSO₂R³⁸, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, NR¹⁸R¹⁹ (где по меньшей мере один из R¹⁸ и R¹⁹ представляет собой S(O)_tR³² или SO₂NR³³R³⁴) или C₁₋₃алкилом, замещенным SO₂R³⁹.

В одном воплощении Y в формуле (I) представляет собой CR³, и R³ представляет собой H; R¹ представляет собой метил; R² представляет собой CONR⁴⁸R⁴⁹; G¹ представляет собой фенил; R⁵ представляет собой Cl, CH₃, CN или CF₃; R⁴ представляет собой H; L представляет собой C₁₋₃алкил, и G² представляет собой фенил, замещенный S(O)_sR²⁵, и R²⁵ представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил, а s представляет собой целое число 2.

В одном воплощении Y в формуле (I) представляет собой CR³, и R³ представляет собой H; R¹ представляет собой метил; R² представляет собой возможно замещенный C₁₋₆алкокси; G¹ представляет собой фенил; R⁵ представляет собой Cl, CH₃, CN или CF₃; R⁴ представляет собой H; L представляет собой C₁₋₃алкил, и G² представляет собой фенил, замещенный S(O)_sR²⁵, и R²⁵ представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил, и s представляет собой целое число 2.

В одном воплощении Y в формуле (I) представляет собой CR³, и R³ представляет собой H; R¹ представляет собой метил; R² представляет собой замещенный C₁₋₆алкил; G¹ представляет собой фенил; R⁵ представляет собой Cl, CH₃, CN или CF₃; R⁴ представляет собой H; L представляет собой C₁₋₃алкил, и G² представляет собой фенил, замещенный S(O)_sR²⁵, и R²⁵ представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил, и s представляет собой целое число 2.

В одном воплощении Y в формуле (I) представляет собой CR³ или N; R¹ представляет собой H или C₁₋₆алкил; R² представляет собой CN, NO₂, OH, CO₂R⁴⁷, CHO, C₂₋₆алканоил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси, замещенный одним или более чем одним атомом F, C₃₋₆ насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, C₄₋₇ насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O,

$S(O)_m$ и NR^{62} , $CONR^{48}R^{49}$, $CONR^{50}NHR^{51}$, $C(=NOR^{52})R^{53}$, $NR^{58}R^{59}$, C_{2-6} алкенил
 или C_{2-6} алкинил; где указанная алкенильная или алкинильная группа возможно
 дополнительно замещена C_{1-6} алкокси, либо фенилом, либо пяти- или
 5 шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим от 1 до 3
 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где указанный фенил или
 указанное гетероароматическое кольцо возможно дополнительно замещены
 10 галогеном, CN, C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкокси; либо R^2 представляет собой C_{1-6}
 алкил, замещенный одним или более чем одним атомом F; либо C_{1-6} алкил,
 замещенный OH, $NR^{58}R^{59}$, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкокси, замещенным одним или
 15 более чем одним атомом F; либо C_{1-6} алкил, замещенный фенилом или пяти-
 или шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим от 1 до 3
 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где указанный фенил или
 указанное гетероароматическое кольцо возможно дополнительно замещены
 20 галогеном, CN, C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкокси; R^{48} представляет собой H, OH, C_{1-6}
 алкокси или C_{1-6} алкил; где указанный алкил возможно дополнительно замещен
 OH, C_{1-4} алкокси или $NR^{54}R^{55}$; R^{49} представляет собой H или C_{1-6} алкил; где
 25 указанный алкил возможно дополнительно замещен OH, C_{1-4} алкокси или
 $NR^{54}R^{55}$; либо группа $NR^{48}R^{49}$ вместе представляет собой 5-7-членное
 азациклическое кольцо, возможно включающее один дополнительный
 30 гетероатом, выбранный из O, S и NR^{56} ; где указанное азациклическое кольцо
 возможно дополнительно замещено OR^{57} или C_{1-4} алкилом; где указанный алкил
 возможно дополнительно замещен OR^{57} ; R^{58} и R^{59} независимо представляют
 35 собой H, C_{1-6} алкил, $NR^{60}R^{61}$ или $CONR^{63}R^{64}$; либо группа $NR^{58}R^{59}$ вместе
 представляет собой 5-7-членное азациклическое кольцо, возможно
 включающее один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и NR^{56} ; где
 указанное азациклическое кольцо возможно дополнительно замещено OR^{57} или
 40 C_{1-4} алкилом; где указанный алкил возможно дополнительно замещен OR^{57} ; R^{51}
 представляет собой C_{2-4} алканоил, возможно дополнительно замещенный CN,
 либо R^{51} представляет собой $C(X)NH_2$, где X представляет собой O или S; R^3
 45 представляет собой H или F; G^1 представляет собой фенил или пяти- или
 шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 3
 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; R^5 представляет собой H,
 50 галоген, C_{1-6} алкил, CN, C_{1-6} алкокси, NO_2 , $NR^{14}R^{15}$, C_{1-3} алкил, замещенный одним

или более чем одним атомом F, или C₁₋₃алкокси, замещенный одним или более чем одним атомом F; R¹⁴ и R¹⁵ независимо представляют собой H или C₁-алкил; где указанный алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним атомом F; n представляет собой целое число 1, 2 или 3, и, когда n представляет собой 2 или 3, каждая группа R⁵ выбрана независимо; R⁴ представляет собой H или C₁₋₆алкил; где указанный алкил возможно дополнительно замещен OH или C₁₋₆алкокси; либо R⁴ и L соединены вместе, так что группа -NR⁴L представляет собой 5-7-членное азациклическое кольцо, возможно включающее один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и NR¹⁶; L представляет собой связь, O, NR²⁹ или C₁₋₆алкил; где указанный алкил возможно включает гетероатом, выбранный из O, S и NR¹⁶; и указанный алкил возможно дополнительно замещен OH или OMe; G² представляет собой моноциклическую кольцевую систему, выбранную из:

- 1) фенила или фенокси,
- 2) 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N,
- 3) C₃₋₆ насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила или
- 4) C₄₋₇ насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из O, S(O)_p и NR¹⁷, и, возможно, дополнительно включающего карбонильную группу; или

G² представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой каждое из двух колец независимо выбрано из:

- 1) фенила,
- 2) 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N,
- 3) C₃₋₆ насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила или
- 4) C₄₋₇ насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из O, S(O)_p и NR¹⁷, и, возможно, дополнительно включающего карбонильную группу;

и эти два кольца либо конденсированы вместе, либо связаны вместе прямой связью, либо разделены линкерной группой, выбранной из O, S(O)_q или CH₂; где указанная моноциклическая или бициклическая кольцевая система

возможно дополнительно замещена заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из CN, OH, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогена, NR¹⁸R¹⁹, NO₂, OSO₂R³⁸, CO₂R²⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR²¹R²², C(S)NR²³R²⁴, SC(=NH)NH₂, NR³¹C(=NH)NH₂, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, C₁₋₃алкокси, замещенного одним или более чем одним атомом F, и C₁₋₃алкила, замещенного SO₂R³⁹ или одним или более чем одним атомом F; или, когда L не представляет собой связь, G² может также представлять собой H; m, p, q, s и t независимо представляют собой целое число 0, 1 или 2; R¹⁸ и R¹⁹ независимо представляют собой H, C₁₋₆алкил, формил, C₂₋₆алканоил, S(O)_tR³² или SO₂R³³R³⁴; где указанная алкильная группа возможно дополнительно замещена галогеном, CN, C₁₋₄алкокси или CONR⁴¹R⁴²; R²⁵ представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил; где указанная алкильная группа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным независимо из OH, CN, CONR³⁵R³⁶, CO₂R³⁷, OCOR⁴⁰, C₃₋₆циклоалкила, C₄₋₇ насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один: или два гетероатома, независимо выбранных из O, S(O)_p и NR⁴³, и фенила или 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где указанное ароматическое кольцо возможно дополнительно замещено одним или более чем одним заместителем, выбранным независимо из галогена, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, OH, CONR⁴⁴R⁴⁵, CO₂R⁴⁶, S(O)_sR⁶⁵ и NHCOCH₃; R³² представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил; и R¹⁶, R¹⁷, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³¹, R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁵⁰, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴ и R⁶⁵ независимо представляют собой H или C₁₋₆алкил.

В другом аспекте изобретения конкретно предложено любое соединение, как описано здесь в Примерах, или его свободное основание или его фармацевтически приемлемая соль. Конкретные соединения включают:

5-циано-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;
6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-5-нитро-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(1-бутоксивинил)-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-ацетил-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[(1*E*)-*N*-метоксиэтанимидоил]-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[(1*E*)-*N*-гидроксиэтанимидоил]-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-(пиридин-3-илэтинил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-(2-пиридин-3-илэтил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

этил-2-метил-5-([4-(метилсульфонил)бензил]амино)карбонил)-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат;

5-(4-метансульфонил-бензилкарбамоил)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифторметил-фенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота;

5-диметиламид 3-(4-метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

5-амид 3-(4-метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

3-(4-метансульфонил-бензиламид) 5-метиламид 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

5-[(2-гидрокси-этил)-метил-амид] 3-(4-метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

3-(4-метансульфонил-бензиламид) 5-(метил-пропил-амид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

3-(4-метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-5-(пирролидин-1-карбонил)-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

5-[(2-диметиламино-этил)-метил-амид] 3-(4-метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

3-(4-метансульфонил-бензиламид) 5-((2R)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-карбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

3-(4-метансульфонил-бензиламид) 5-(3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

N^3 -[(1,1-диоксидо-2,3-дигидро-1-бензотиен-5-ил)метил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида;

4-метансульфонил-бензиламид 5-(N^1 -ацетил-гидразинокарбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

4-метансульфонил-бензиламид 5-[N^1 -(2-цианоацетил)-гидразинокарбонил]-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

5-{[2-(аминокарбонотиоил)гидразино]карбонил}-6-метил- N -[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида;

4-метансульфонил-бензиламид 5-гидразинокарбонил-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

5-({2-[(этиламино)карбонил]гидразино}карбонил)-6-метил- N -[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида;

5-({2-[(N,N-диметиламино)карбонил]гидразино}карбонил)-6-метил- N -[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида;

4-метансульфонил-бензиламид 5-(3,3-диметил-уреидо)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

4-метансульфонил-бензиламид 6-метил-5-(3-метил-уреидо)-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

4-метансульфонил-бензиламид 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-5-уреидо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

4-метансульфонил-бензиламид 5-амино-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-пропионил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-формил-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-(3-оксобутил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-ацетил-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

4-метансульфонил-бензиламид 5-ацетил-1-(3-цианопенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

4-метансульфонил-бензиламид 5-ацетил-1-(3-хлорфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

4-метансульфонил-бензиламид 5-ацетил-6-метил-2-оксо-2-мета-толуил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

5-(1-гидроксиэтил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(1-азидоэтил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-5-(1-морфолин-4-илэтил)-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(1-гидроксипропил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(1-гидроксиэтил)-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

N-[4-(циклопропилсульфонил)бензил]-5-формил-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[(E)-(метоксиимино)метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(гидроксиметил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[(диметиламино)метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

6-метил-5-[(метиламино)метил]-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-5-(морфолин-4-илметил)-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[(2-фурилметил)амино]метил}-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[(циклопропиламино)метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[(2-гидроксипропил)амино]метил}-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[(циклопентиламино)метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]метил}-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-(пирролидин-1-илметил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[[метокси(метил)амино]метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[[цианометил)амино]метил}-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[[циклопропилметил)амино]метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-[(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(2-гидроксиэтокси)-*N*-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

2-метил-5-([4-(метилсульфонил)бензил]амино)карбонил)-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил-ацетат;

5-метокси-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(3-метоксипропокси)-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

2-метил-5-([4-(метилсульфонил)бензил]амино)карбонил)-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил-метансульфонат;

5-этокси-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(2-гидроксиэтокси)-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(цианометокси)-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

2-([2-метил-5-([4-(метилсульфонил)бензил]амино)карбонил)-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил]окси)этил-ацетат;

5-[2-(диметиламино)-2-оксоэтокси]-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(2-аминоэтокси)-*N*-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(ацетиламино)-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-5-[3-(метиламино)пропокси]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(1-метоксиэтил)-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(2-бром-1-метоксиэтил)-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(1-изопропоксиэтил)-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

4-метансульфонил-бензиламид 5-(N¹-изобутирил-гидразинокarbонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

5 N⁵-метокси-6-метил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

10 N⁵-метокси-N⁵,6-диметил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

15 5-[(2,5-диметил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)карбонил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

6-метил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-N⁵-пирролидин-1-ил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

20 6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-(пирперидин-1-илкарбонил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

6-метил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-N⁵-морфолин-4-ил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

25 6-метил-5-[(4-метилпиперидин-1-ил)карбонил]-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

30 6-метил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-N⁵-пиперидин-1-ил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N⁵-(трет-бутил)-N⁵,6-диметил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

35 N⁵-бутил-N⁵,6-диметил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

40 N⁵-этил-N⁵-изопропил-6-метил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

45 4-метансульфонил-бензиламид 5-[N¹-(формил-гидразинокarbонил)]-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

50 этиловый эфир N¹-[5-(4-метансульфонил-бензилкарбамоил)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбонил]-гидразинкарбоновой кислоты;

5-({2-[(этиламино)карбонотиоил]гидразино}карбонил)-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-5-(изоксазолидин-2-илкарбонил)-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-(метокси-метил-амид) 3-[4-(пропан-2-сульфонил)-бензиламид] 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

3-(4-этансульфонил-бензиламид) 5-(метокси-метил-амид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

(4-циклопропансульфонил-бензиламид) 5-(метокси-метил-амид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

5-[(2-гидрокси-этил)-амид] 3-(4-метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты;

4-этансульфонил-бензиламид 5-(изоксазолидин-2-карбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

4-циклопропансульфонил-бензиламид 5-(изоксазолидин-2-карбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

4-метансульфонил-бензиламид 5-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

*N*³-(циклогексилметил)-*N*⁵*N*⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

*N*⁵*N*⁶,6-триметил-2-оксо-*N*³-(пиридин-3-илметил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

*N*⁵*N*⁶,6-триметил-*N*³-(2-морфолин-4-илэтил)-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

*N*⁵*N*⁶,6-триметил-*N*³-(3-морфолин-4-илпропил)-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

*N*³-бензил-*N*⁵*N*⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3 -[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -(1-фенилэтил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-
 5 дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -(2-фенилэтил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-
 дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 10 N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -[(2*R*)-2-фенилциклопропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^3 -(2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 15 N^3 -[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)этил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 5-[[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]карбонил]- N,N ,2-триметил-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;
 20 N^3 -[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 25 N^5N^5 ,6-триметил- N^3 -[3-(2-метилпиперидин-1-ил)пропил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^5N^5 ,6-триметил- N^3 -(1-нафтилметил)-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-
 30 1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^3 -(1,3-бензодиоксол-5-илметил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 35 N^3 -(3,4-дифторбензил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^3 -(2-хлор-4-фторбензил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 40 N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -(2-тиенилметил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^3 -(3,4-дихлорбензил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 45 N^3 -[2-(2,4-дихлорфенил)этил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 50

N^3 -(2-циклогекс-1-ен-1-илэтил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^3 -[1-(4-хлорфенил)этил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -(пиридин-4-илметил)-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N,N ,2-триметил-6-оксо-5-[(4-фенилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;
 N,N ,2-триметил-6-оксо-5-[(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил)карбонил]-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;
 N^3 -(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-илметил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 метил-4-[[{5-[(диметиламино)карбонил]-6-метил-2-оксо-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-ил}карбонил)амино]метил]-
 бензоат;
 5-[[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]карбонил]- N,N ,2-триметил-6-оксо-
 1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;
 N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -[2-(2-тиенил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-
 1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -(4-феноксibenзил)-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -(3-тиенилметил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-
 1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^3 -[2-(4-*трет*-бутилфенил)этил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^3 -[2-[4-(аминосульфенил)фенил]этил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -[4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил]-1-[3-
 (трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;
 N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -фенокси-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-
 дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3 -(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3 -[(6-фтор-4H-1,3-бензодиоксин-8-ил)метил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3 -(1-бензотиен-3-илметил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5N^5 ,6-триметил- N^3 -[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -[(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3 -[(5-метокси-4-оксо-4H-пиран-2-ил)метил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3 -(3-азепан-1-илпропил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3 -(4-цианобензил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо- N^3 -[3-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)пропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

N^3 -[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид;

5-циклопропил-6-метил- N -[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

6-метил-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)- N -[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

4-метансульфонил-бензиламид 5-(4,5-дигидро-оксазол-2-ил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметил-фенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;

5-циклопропил-6-метил- N -[[5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил]метил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид;

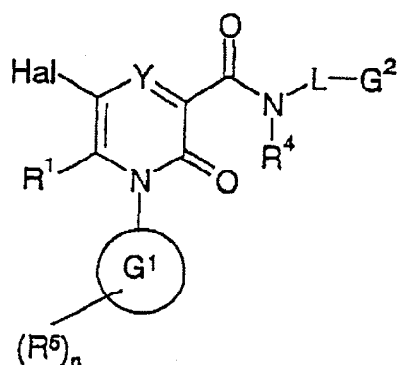
и их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение включает соединения формулы (I) в форме солей, в частности, солей присоединения кислоты. Подходящие соли включают

те, которые образованы как с органическими, так и с неорганическими кислотами. Такие соли присоединения кислоты будут обычно фармацевтически приемлемыми, хотя соли не фармацевтически приемлемых кислот могут иметь применение при получении и очистке рассматриваемого соединения. Таким образом, предпочтительные соли включают те, которые образованы из соляной, бромисто-водородной, серной, фосфорной, лимонной, винной, молочной, пировиноградной, уксусной, янтарной, фумаровой, малеиновой, метансульфоновой и бензолсульфоновой кислот.

В следующем аспекте в изобретении предложен способ получения соединения формулы (I), при котором:

а) подвергают взаимодействию соединение формулы (II)

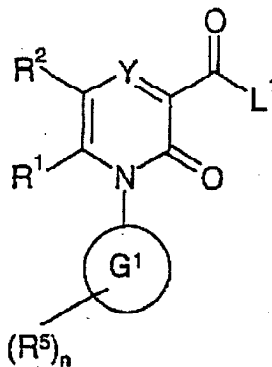


(II)

с нуклеофильным эквивалентом R², таким как Cu(I)CN, алкилвиниловый эфир, оловоорганическое соединение, борорганическая кислота, концевой алкин или спирт и монооксид углерода;

где R¹, R², R⁴, R⁵, Y, G¹, G², L и n являются такими, как определено в формуле (I), и Hal представляет собой атом галогена, предпочтительно бром или йод; либо

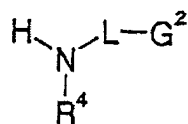
б) подвергают взаимодействию соединение формулы (XV)



(XV)

где R^1 , R^2 , R^5 , n , G^1 и Y являются такими, как определено в формуле (I), а L^1 представляет собой уходящую группу,

с соединением формулы (IX) или его солью



(IX)

где R^4 , G^2 и L являются такими, как определено в формуле (I);

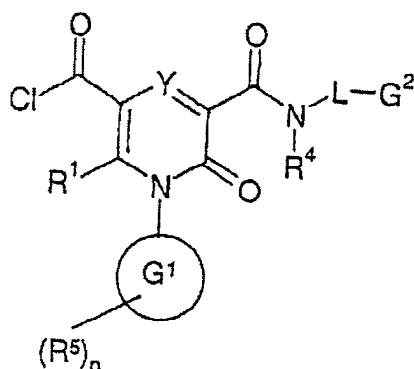
и, где желательно или необходимо, превращают полученное в результате соединения формулы (I) или другую его соль в его фармацевтически приемлемую соль; или превращают одно соединение формулы (I) в другое соединение формулы (I); и, где желательно, превращают полученное в результате соединения формулы (I) в его оптический изомер.

В способе (а) реакцию проводят при подходящей температуре, обычно между 50°C и 150°C , в подходящем растворителе, таком как толуол или N,N-диметилформамид, в присутствии катализатора, представляющего собой переходный металл, такой как палладий, или в присутствии основания, такого как карбонат калия.

В способе (б) реакцию проводят при подходящей температуре, обычно между 0°C и точкой кипения растворителя, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или N-метилпирролидинон. Этот процесс обычно проводят в присутствии основания и/или реагента сочетания, такого как HATU, HOAT, HOBT или DIEA. Подходящие уходящие группы L^1 включают OH и галоген.

Специалист в данной области техники легко поймет, что многие соединения формулы (I) могут быть также получены способами, в которых конечная стадия или стадии включают взаимные замены функциональных групп в пределах заместителя R^2 . Некоторые такие способы подробно описаны ниже. Другие конкретные примеры таких способов описаны в разделе Примеров данного описания. Все такие способы образуют другой аспект настоящего изобретения.

Соединения формулы (I), где R^2 представляет собой $\text{CONR}^{48}\text{R}^{49}$ или $\text{CONR}^{50}\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$ могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (III)



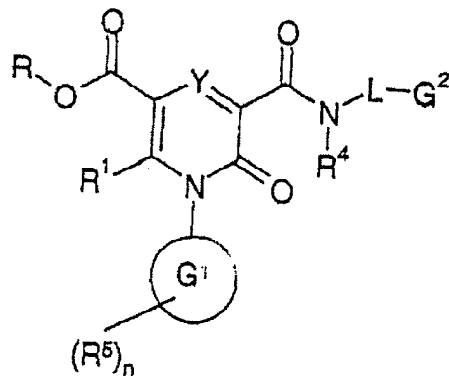
(III)

где R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L и n являются такими, как определено в формуле (I);

с амином общей формулы $\text{NHR}^{48}\text{R}^{49}$ или $\text{NHR}^{50}\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$.

Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 0°C и 50°C , в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан.

Соединения формулы (III) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (IV)

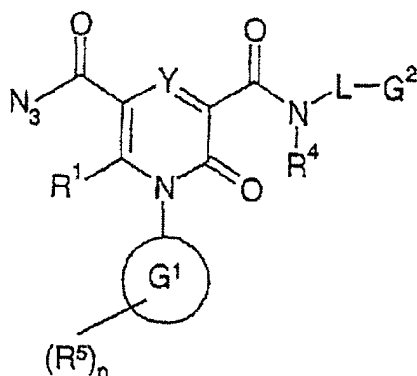


(IV)

где R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L и n являются такими, как определено в формуле (I), и R представляет собой алкильную группу;

с водным основанием, таким как гидроксид натрия, с последующей обработкой продукта хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид. Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 10°C и 50°C , в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорметан.

Соединения формулы (I), где R^2 определен как $\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (V)



(V)

где R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L и n являются такими, как определено в формуле (I);

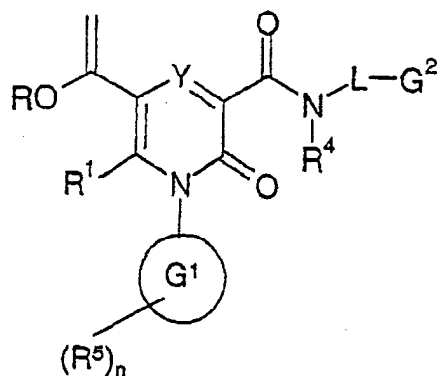
с водной кислотой или алкиламином. Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 50°C и 150°C , в подходящем растворителе, таком как толуол. Водную кислоту или алкиламин добавляют после нагревания в течение периода времени типично между 0,5 и 16 часами.

Соединения формулы (V) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (IV), где R представляет собой водород, с

дифенилфосфорилазидом. Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 0°C и 50°C, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан.

Соединения формулы (IV) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (II) с монооксидом углерода в присутствии спирта, такого как метанол или этанол. Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 50°C и 150°C, в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол, в атмосфере монооксида углерода при повышенном давлении, обычно между 2 и 10 атмосферами. Эту реакцию проводят в присутствии катализатора, представляющего собой переходный металл, такой как палладий.

Соединения формулы (I), где R² представляет собой C₂₋₆алканоил, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (VI):



(VI)

где R¹, R⁴, R⁵, Y, G¹, G², L и n являются такими, как определено в формуле (I), и R представляет собой алкильную группу;

с водным основанием.

Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 10°C и 50°C, в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

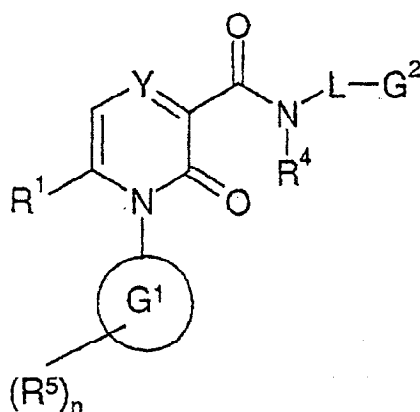
Соединения формулы (VI) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (II) с алкилвиниловым эфиром. Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 50°C и 150°C, в подходящем растворителе, таком как толуол или N,N-диметилформамид, в присутствии катализатора, представляющего собой переходный металл, такой как палладий.

Соединения формулы (I), где R^2 представляет собой $C(=NOR^{52})R^{53}$, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (I), где R^2 представляет собой C_{2-6} алканоил, с алкоксиамином или с гидроксиламином. Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 50°C и 150°C , в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

Соединения формулы (I), где R^2 представляет собой CN, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (II) с цианидом меди (I). Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 100°C и 150°C , в подходящем растворителе, таком как 1-метил-2-пирролидон.

Соединения формулы (I), где R^2 представляет собой NO_2 , могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (VII) с нитрующим агентом, таким как азотная кислота. Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 10°C и 50°C , в подходящем растворителе, таком как уксусный ангидрид.

Соединения формулы (II) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (VII)



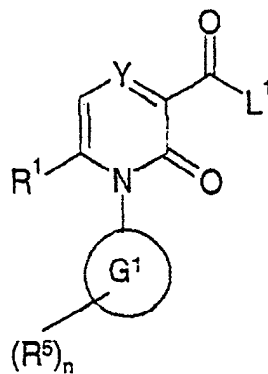
(VII)

где R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L и n являются такими, как определено в формуле (I);

с галогенирующим агентом, таким как N-йодсукцинимид, в присутствии сильной кислоты, такой как трифторметансульфоновая кислота.

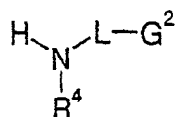
Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 0°C и 50°C , в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, в присутствии кислоты, такой как трифторметансульфоновая кислота.

Соединения формулы (VII) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (VIII)



(VIII)

где R^1 , R^5 , Y , G^1 и n являются такими, как определено в формуле (I), а L^1 представляет собой уходящую группу, с амином формулы (IX) или его солью

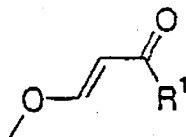


(IX)

где R^4 , G^2 и L являются такими, как определено в формуле (I).

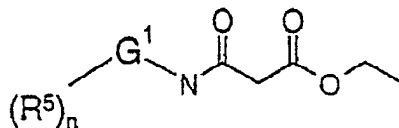
Этот процесс проводят при подходящей температуре, обычно между 0°C и точкой кипения растворителя, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или N-метилпирролидинон. Этот процесс возможно проводят в присутствии основания и/или реагента сочетания, такого как HATU, HOAT, HOBT или DIEA. Подходящие уходящие группы L^1 включают OH и галоген.

Соединения формулы (VIII), где Y представляет собой CR^3 , L^1 представляет собой OH и R^3 представляет собой водород, могут быть получены путем конденсации соединения формулы (X)



(X)

где R^1 является таким, как определено в формуле (I); с соединением формулы (XI)

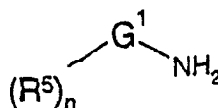


(XI)

где G^1 , R^5 и n являются такими, как определено в формуле (I), в присутствии подходящего основания, такого как метоксид натрия, в подходящем растворителе, таком как этанол, с последующим гидролизом с использованием подходящего основания, такого как гидроксид натрия.

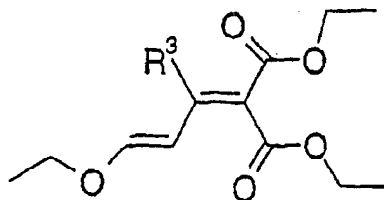
В целом соединения формул (X) и (XI) либо известны, либо могут быть получены с использованием способов, которые будут легко очевидны специалисту в данной области техники. Например, соединения формулы (X) могут быть получены согласно способам S. M. Brombridge et al., *Synthetic Communications*, 1993, **23**, 487-494, а соединения формулы (XI) могут быть получены согласно способам Igor V. Ukrainets et al., *Tetrahedron*, 1994, **50**, 10331-10338.

Соединения формулы (VIII), где Y представляет собой CR^3 , L^1 представляет собой OH и R^1 представляет собой водород, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (XII)



(XII)

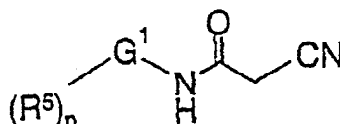
где G^1 , R^5 и n являются такими, как определено в формуле (I), с соединением формулы (XIII)



(XIII)

где R^3 является таким, как определено в формуле (I), при подходящей температуре, такой как 160°C , с последующей циклизацией, стимулируемой основанием, и кислотным гидролизом. Соединения формулы (XIII) могут быть получены согласно US 3838155.

Соединения формулы (VIII), где Y представляет собой CR^3 , L^1 представляет собой OH, R^1 представляет собой метил и R^3 представляет собой водород, могут быть получены путем конденсации соединения формулы (XIV)



(XIV)

где G^1 , R^5 и n являются такими, как определено в формуле (I), с 4-метокси-3-бутен-2-оном в присутствии подходящего основания, такого как 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, при подходящей температуре в подходящем растворителе, таком как монометиловый эфир диэтиленгликоля, с последующим кислотным гидролизом.

Соли соединений формулы (I) можно образовать путем взаимодействия свободного основания или его соли, энантиомера, таутомера или защищенного производного с одним или более чем одним эквивалентом соответствующей кислоты. Это взаимодействие можно проводить в растворителе или в среде, в которой эта соль нерастворима, либо в растворителе, в котором эта соль растворима, с последующим удалением растворителя в вакууме или с помощью лиофилизации. Подходящие растворители включают, например, воду, диоксан, этанол, 2-пропанол, тетрагидрофуран или диэтиловый эфир,

либо их смеси. Эта реакция может представлять собой метатезис или может проходить на ионообменной смоле.

Соединения формулы (I) и промежуточные соединения к ним могут быть получены как таковые или в защищенной форме. Защита и удаление защиты функциональных групп описаны, например, в "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), и в 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Соединения по изобретению и промежуточные соединения можно выделить из их реакционных смесей и, если необходимо, дополнительно очистить путем использования стандартных методик.

Соединения формулы (I) могут существовать в энантиомерных или диастереоизомерных формах или в виде их смесей, все из которых включены в объем изобретения. Различные оптические изомеры можно выделить путем разделения рацемической смеси соединений, используя общепринятые методики, например, фракционную кристаллизацию или ВЭЖХ. Альтернативно индивидуальные энантиомеры можно получить путем взаимодействия соответствующих оптически активных исходных веществ в условиях реакции, которые не вызывают рацемизацию.

Промежуточные соединения могут также существовать в энантиомерных формах и могут использоваться в виде очищенных энантиомеров, диастереомеров, рацематов или их смесей.

Согласно следующему аспекту изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарства.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли полезны, поскольку они обладают фармакологической активностью у животных. Соединения формулы (I) обладают активностью в качестве фармацевтических агентов, в частности, в качестве модуляторов эластазы нейтрофилов человека и гомологичных сериновых протеаз, таких как протеиназа 3 и панкреатическая эластаза, и предположительно как таковые они полезны в терапии. Соединения формулы (I), в частности, полезны в качестве ингибиторов эластазы

нейтрофилов человека. Следовательно, их можно применять при лечении или профилактике воспалительных заболеваний и состояний.

Примерами таких состояний являются респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), муковисцидоз, эмфизема легких, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ишемическое репрефузионное повреждение. Соединения по данному изобретению могут быть также полезны при модулировании эндогенных и/или экзогенных биологических раздражителей, которые вызывают и/или распространяют атеросклероз, диабет, инфаркт миокарда; нарушениях печени, включая цирроз, но не ограничиваясь им; системной красной волчанке; воспалительном заболевании лимфоидного происхождения, включая, но не ограничиваясь ими, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, тимоциты; аутоиммунных заболеваниях, костного мозга; воспалении суставов (особенно ревматоидном артрите, остеоартрите и подагре); воспалении желудочно-кишечного тракта (особенно воспалительном кишечном заболевании, неспецифическом язвенном колите, панкреатите и гастрите); воспалении кожи (особенно псориазе, экземе, дерматите); при метастазе или инвазии опухоли; при заболевании, связанном с неконтролируемым разрушением внеклеточного матрикса, таком как остеоартрит; при заболевании, связанном с резорбцией кости (таком как остеопороз и болезнь Педжета); заболеваниях, связанных с aberrантным ангиогенезом; усиленном ремоделировании коллагена, связанным с диабетом, болезни пародонта (такой как гингивит), язве роговицы, изъязвлении кожи, послеоперационных состояниях (таких как анастомоз ободочной кишки) и заживлении кожных ран; демиелинизирующих заболеваниях центральной и периферической нервной системы (таких как рассеянный склероз); возрастных заболеваниях, таких как деменция, воспалительных заболеваниях сердечно-сосудистого происхождения; гранулематозных заболеваниях; почечных заболеваниях, включая, но не ограничиваясь ими, нефрит и полиартерит; раке; легочной гипертензии, проглатывании ядов, кожных контактах, укусах, ужалениях, укусах; астме; рините; прогрессировании ВИЧ заболевания; для минимизации эффектов отторжения органа при трансплантации органа, включая, но не ограничиваясь ими, человеческие органы, и заместительной терапии ингибиторов протеиназ.

Таким образом, в другом аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для лечения или профилактики заболеваний или состояний, при которых благоприятно ингибирование активности эластазы нейтрофилов; и способ лечения или снижения риска заболеваний или состояний, при которых благоприятно ингибирование активности эластазы нейтрофилов, при котором субъекту, страдающему указанным заболеванием или состоянием или обладающему риском его развития, вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для лечения или профилактики воспалительных заболеваний или состояний; и способ лечения или снижения риска воспалительных заболеваний или состояний, при котором субъекту, страдающему указанным заболеванием или состоянием или обладающему риском его развития, вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В частности, соединения по данному изобретению можно применять при лечении респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), муковисцидоза, эмфиземы легких, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), легочной гипертензии, астмы, ринита, ишемического реперфузионного повреждения, ревматоидного артрита, остеоартрита, рака, атеросклероза и повреждения слизистой желудка.

Ожидают, что профилактика является особенно релевантной для лечения людей, которые уже перенесли или по каким-либо иным причинам обладают повышенным риском рассматриваемого заболевания или состояния. Люди, обладающие риском развития конкретного заболевания или состояния, обычно включают тех, у кого имеется семейная история этого заболевания или состояния, или тех, у кого с помощью генетического тестирования или скрининга была идентифицирована особенная склонность к развитию этого заболевания или состояния.

Для вышеупомянутых терапевтических показаний доза соединения, которую нужно вводить, будет зависеть от применяемого соединения, от заболевания, подлежащего лечению, от режима введения, от возраста, массы и пола пациента. Такие факторы могут быть определены лечащим врачом. Однако в целом удовлетворительные результаты получают, когда эти соединения вводят человеку в суточной дозировке между 0,1 мг/кг и 100 мг/кг (измеренной по активному ингредиенту).

Соединения формулы (I) можно применять сами по себе или в форме подходящих фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем, адъювантом или носителем. Особенно предпочтительными являются композиции, не содержащие вещество, способное вызвать неблагоприятную реакцию, например, аллергическую реакцию. Общепринятые методики выбора и изготовления пригодных фармацевтических композиций описаны, например, в "Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

В соответствии с изобретением предложена фармацевтическая композиция, содержащая предпочтительно менее чем 95% масс/масс и более предпочтительно менее чем 50% масс/масс соединения формулы (I) в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Авторы изобретения также предлагают способ изготовления таких фармацевтических композиций, при котором смешивают эти ингредиенты.

Соединения можно вводить местным путем, например, в легкие и/или дыхательные пути, в форме растворов, суспензий, ГФА (гептафторалкановых) аэрозолей или сухих порошкообразных препаратов, например, препаратов в ингаляционном устройстве, известном как Turbuhaler®; или системно, например, путем перорального введения в форме таблеток, пилюль, капсул, сиропов, порошков или гранул; либо путем парентерального введения, например, в форме стерильных парентеральных растворов или суспензий; либо путем ректального введения, например, в форме суппозитория.

Сухие порошкообразные препараты и герметизированные ГФА аэрозоли соединений по изобретению можно вводить с помощью пероральной или назальной ингаляции. Для ингаляции соединение желательно тонко

измельчить. Тонко измельченное соединение предпочтительно имеет массовый средний диаметр менее чем 10 мкм и может быть суспендировано в пропеллентной смеси с помощью диспергирующего агента, такого как C₈-C₂₀ жирная кислота или ее соль (например, олеиновая кислота), желчная соль, фосфолипид, алкилсахарид, перфторированный или полиэтоксилированный сурфактант или другой фармацевтически приемлемый диспергирующий агент.

Соединения по изобретению можно также вводить с помощью ингалятора сухих порошков. Этот ингалятор может представлять собой ингалятор однократной или многократных доз и может представлять собой ингалятор сухого порошка, активируемый дыханием.

Одной из возможностей является смешивание тонко измельченного соединения с веществом-носителем, например, моно-, ди- или полисахаридом, сахарным спиртом или другим полиолом. Пригодными носителями являются сахара, например, лактоза, глюкоза, раффиноза, мелезитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит; и крахмал. Альтернативно тонко измельченное соединение может быть покрыто другим веществом. Порошкообразная смесь может быть также распределена в твердые желатиновые капсулы, каждая из которых содержит желаемую дозу активного соединения.

Другой возможностью является обработка тонко измельченного порошка с получением сфер, которые разрушаются во время процедуры ингаляции. Этот сферонизированный порошок может быть заполнен в резервуар для лекарства ингалятора многократных доз, например, такого, который известен как Turbuhaler®, в котором дозировочное устройство отмеряет желаемую дозу, которую затем ингалируют пациенту. С помощью этой системы активное соединение, с веществом-носителем или без него, доставляется пациенту.

Для перорального введения активное соединение можно смешивать с адъювантом или носителем, например, с лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом, крахмалом, например, картофельным крахмалом, кукурузным крахмалом или амилопектином; производным целлюлозы; связующим агентом, например, желатином или поливинилпирролидоном; и/или смазывающим агентом, например, стеаратом магния, стеаратом кальция, полиэтиленгликолем, воском, вазелином и тому подобным; а затем прессовать в таблетки. Если необходимы покрытые таблетки, сердцевинки, полученные, как

описано выше, могут быть покрыты концентрированным раствором сахара, который может содержать, например, аравийскую камедь, желатин, тальк, диоксид титана и тому подобное. Альтернативно таблетка может быть покрыта
5 подходящим полимером, растворенным в легко летучем органическом растворителе.

Для изготовления мягких желатиновых капсул соединение можно
10 смешивать, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения с использованием любых вышеупомянутых эксципиентов для таблеток. Также
15 жидкие или полутвердые препараты лекарства могут быть заполнены в твердые желатиновые капсулы.

Жидкие препараты для перорального применения могут находиться в
20 форме сиропов или суспензий, например, растворов, содержащих соединение, равновесных между сахаром и смесью этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Возможно такие жидкие препараты могут содержать
25 красящие агенты, корректирующие агенты, сахарин и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загущающего агента или другие эксципиенты, известные специалистам в данной области техники.

Соединения по изобретению можно также вводить в сочетании с другими
30 соединениями, применяемыми для лечения вышеуказанных состояний.

Приведенные ниже Примеры предназначены для иллюстрации, но никоим образом не ограничивают объем изобретения.

Общие способы

Спектры ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР записывали на инструменте Varian Inova 400 МГц или Varian Mercury-VX 300 МГц. Центральные пики хлороформ- d (δ_{H} 7,27
млн $^{-1}$), диметилсульфоксид- d_6 (δ_{H} 2,50 млн $^{-1}$), ацетонитрил- d_3 (δ_{H} 1,95 млн $^{-1}$) или
40 метанол- d_4 (δ_{H} 3,31 млн $^{-1}$) использовали в качестве внутренних стандартов. Колоночную хроматографию проводили, используя силикагель (0,040-0,063 мм, Merck). Если не указано иное, исходные вещества представляли собой
45 имеющиеся в продаже. Все растворители и имеющиеся в продаже реагенты имели лабораторную степень очистки и использовались в том виде, в каком были получены.

Использованы приведенные ниже сокращения:

HBTU O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония
гексафторфосфат;

НATU O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония
гексафторфосфат;

HOBT 1-гидроксibenзотриазол;

HOAT 1-гидрокси-7-азабензотриазол;

DIEA N,N-диизопропилэтиламин;

NMP 1-N-метил-2-пирролидинон;

ДМЭ 1,2-диметоксиэтан;

ТГФ тетрагидрофуран;

ТФУ трифторуксусная кислота;

ДМФ N,N-диметилформамид;

ДХМ дихлорметан.

Приведенный ниже способ использовали для анализа LC/MS
(жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии):

Инструмент Agilent 1100; колонка Waters Symmetry 2,1 x 30 мм; Mass
APCI; скорость тока 0,7 мл/мин; длина волны 254 нм; растворитель А: вода +
0,1% ТФУ; растворитель В: ацетонитрил + 0,1% ТФУ; градиент 15-95%/В 8 мин,
95% В 1 мин.

Аналитическую хроматографию проводили на колонке Symmetry C₁₈, 2,1
x 30 мм с размером частиц 3,5 мкм с ацетонитрилом/водой/0,1%
трифторуксусной кислотой в качестве подвижной фазы в градиенте от 5% до
95% ацетонитрила в течение 8 мин при скорости тока 0,7 мл/мин.

Пример 1 5-Циано-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-
(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

а) Этил-3-оксо-3-{[3-(трифторметил)фенил]амино}пропаноат

К охлажденному во льду раствору 3-(трифторметил)анилина (64,5 г, 0,40
моль) и триэтиламина (60 мл) в ацетоне (700 мл) добавляли по каплям этил-3-
хлор-3-оксопропаноат (63,6 г, 0,42 моль) в ацетоне (50 мл). После добавления
(примерно 30 минут) перемешивание продолжали при комнатной температуре в
течение ночи. Растворители удаляли и добавляли воду (1200 мл). Полученный
в результате осадок отфильтровывали, тщательно промывали дважды водой, а

затем высушивали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого порошка (109 г, 99%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.52 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.78 (1H, d); 7.46 (1H, t); 7.39 (1H, d); 4.29 (2H, q); 3.50 (2H, s); 1.35 (3H, t).

APCI-MS m/z : 276,1 [MH^+].

б) 6-Метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

К раствору этил-3-оксо-3-[[3-(трифторметил)фенил]амино]пропаноата (19,2 г, 70 ммоль) и метоксида натрия (7,6 г, 140 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляли 4-метоксибут-3-ен-2-он (90%) (7,72 г, 77 ммоль). После добавления эту реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем охлаждали. Добавляли воду (50 мл) и 2 М NaOH, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органические растворители удаляли, и реакционную смесь экстрагировали (промывали) EtOAc. Водные фазы подкисляли соляной кислотой до pH 3-4, появился осадок оранжевого цвета, который отфильтровывали, промывали водой и высушивали. В результате перекристаллизации дважды из гептана/EtOAc (4:1) получили соединение, указанное в заголовке (12 г, 58%), в виде белого порошка.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 13.68 (1H, s); 8.54 (1H, d); 7.86 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, brs); 7.48 (1H, d); 6.58 (1H, d); 2.16 (3H, s).

APCI-MS m/z : 298,1 [MH^+].

в) 6-Метил-N-{4-(метилсульфонил)бензил}-2-оксо-1-[3-(трифторметил)-фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (7,43 г, 25 ммоль), HATU (10,5 г, 27,5 ммоль), HOAT (3,75 г, 27,5 ммоль) и DIEA (14,2 мл, 82,5 ммоль) в NMP (65 мл) подвергали взаимодействию в течение 1 ч, затем добавляли гидрохлорид 4-метилсульфонилбензиламида (5,8 г, 26 ммоль). Через 1 ч эту реакционную смесь медленно наливали в перемешанную ледяную воду (1 л). Образовался порошок, и эту водную смесь подкисляли до pH 3 лимонной кислотой (0,5 М), в перемешивание продолжали в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме в течение ночи. В результате перекристаллизации из EtOAc получили 8,1 г (70%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.00 (1H, brt); 8.60 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.53 (3H, m); 7.46 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.10 (3H, s).

APCI-MS m/z: 465,1 [MH⁺].

г) 5-Йод-6-метил-N-{4-(метилсульфонил)бензил}-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида

К раствору 6-метил-N-{4-(метилсульфонил)бензил}-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (200 мг, 0,43 ммоль) в MeCN (1,5 мл) при комнатной температуре и в атмосфере аргона добавляли трифторметансульфовую кислоту (1 мл), а затем N-йодсукцинимид (97 мг, 0,43 ммоль). Через 45 мин реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водным NaHCO₃, водным NaS₂O₄ и водой, высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (200 мг).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.85 (1H, brt); 8.90 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.76 (2H, m); 7.50 (2H, d); 7.48 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.32 (3H, s).

APCI-MS m/z: 591,0 [MH⁺].

д) 5-Циано-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида

Смесь 5-йод-6-метил-N-{4-(метилсульфонил)бензил}-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (120 мг, 0,20 ммоль) и цианида меди (I) (66,7 мг, 0,74 ммоль) в NMP (2,5 мл) перемешивали в течение ночи при 140°C. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали сначала препаративной ВЭЖХ, а затем флэш-хроматографией, элюируя ДХМ/метанолом (10:0,2), с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (24 мг, 24%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9.55 (1H, t, J 6.1 Гц); 8.49 (1H, s); 7.96 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.88-7.81 (3H, m); 7.77 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.52 (2H, d, J 8.4 Гц); 4.56 (2H, d, J 6.2 Гц); 3.16 (3H, s); 2.22 (3H, s).

APCI-MS m/z: 490 [MH⁺].

Пример 2 6-Метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-5-нитро-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

К раствору 6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (52 мг, 0,11 ммоль) в уксусном ангидриде (2 мл) добавляли дымящуюся азотную кислоту (0,1 мл, 2,1 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Смесь распределяли между этилацетатом и водным гидрокарбонатом натрия. Органический слой промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого порошка (13 мг, 23%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.47 (1H, t, J 5.6 Гц); 9.31 (1H, s); 7.92-7.86 (3H, m); 7.81 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.54-7.48 (3H, m); 7.44 (1H, d, J 7.9 Гц); 4.69 (2H, dd, J 5.9, 3.9 Гц); 3.03 (3H, s); 2.52 (3H, s).

APCI-MS m/z : 510 [MH^+].

Пример 3 5-(1-Бутоксивинил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

В сосуд Шленка, оборудованный магнитной мешалкой, помещали 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (101,5 мг, 0,17 ммоль), бис[1,2-бис(дифенилфосфино)этан]-палладий (0) (16,5 мг, 18,3 ммоль), *n*-бутилвиниловый эфир (60 мкл, 0,46 ммоль), триэтиламин (0,5 мл, 3,6 ммоль) и ДМФ (6 мл). Сосуд продували аргоном, запаивали и нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (27,3 мг, 28%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.96 (1H, t, J 5.8 Гц); 8.64 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.82 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.75 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.56-7.50 (3H, m); 7.46 (1H, d, J 7.8 Гц); 4.69 (2H, ddd, J 22.1, 15.7, 6.2 Гц); 4.43 (1H, d, J 2.6 Гц); 4.26 (1H, d, J 2.6 Гц); 3.83 (2H, t, J 6.5 Гц); 3.03 (3H, s); 2.11 (3H, s); 1.74 (2H, quintet, J 9.2 Гц); 1.46 (2H, sextet, J 9.1 Гц); 0.98 (3H, t, J 7.4 Гц).

APCI-MS m/z: 563 [M⁺].

Пример 4 5-Ацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

К раствору 5-(1-бутоксивинил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (38 мг, 67,5 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли водную соляную кислоту (2,0 М, 50 мкл). Через 20 мин раствор нейтрализовали водным гидрокарбонатом натрия. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (17,6 мг, 51%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.75 (1H, t, J 5.7 Гц); 9.08 (1H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.85 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.78 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.54 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 8.0 Гц); 4.70 (2H, t, J 6.0 Гц); 3.03 (3H, s); 2.66 (3H, s); 2.43 (3H, s).

APCI-MS m/z: 507 [M⁺].

Пример 5 5-[(1E)-N-Метоксиэтанимидоил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 5-ацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (47,2 мг, 0,09 ммоль), гидрохлорида метоксиламина (22,9 мг, 0,27 ммоль), карбоната калия (36 мг, 0,26 ммоль) и ДМФ (1 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализовали водной 2,0 М соляной кислотой и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (9 мг, 18%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.91 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.58 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.82 (1H, d, J 8.3 Гц); 7.75 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.54-7.49 (3H, m); 7.44 (1H, d, J 7.8 Гц); 4.67 (2H, t, J 5.9 Гц); 3.96 (3H, s); 3.02 (3H, s); 2.20 (3H, s); 2.14 (3H, s).

APCI-MS m/z: 536 [M⁺].

Пример 6 5-[(1E)-N-Гидроксиэтанимидоил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 5-ацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (34,7 мг, 68,5 мкмоль), гидрохлорида гидроксиламина (30,3 мг, 0,44 ммоль), триэтиламина

(0,5 мл, 3,6 ммоль), тетрагидрофурана (1 мл) и метанола (0,5 мл) нагревали при 70°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (8 мг, 22%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.92 (1H, t, J 5.6 Гц); 8.59 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.1 Гц); 7.82 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.75 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.52 (4H, d, J 4.2 Гц); 7.44 (1H, d, J 7.5 Гц); 4.68 (2H, ddd, J 21.2, 15.3, 6.0 Гц); 3.02 (3H, s); 2.25 (3H, s); 2.12 (3H, s).

APCI-MS m/z: 522 [MН⁺].

Пример 7 6-Метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-(пиридин-3-илэтинил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (86,7 мг, 0,15 ммоль), йодида меди (3,1 мг, 0,016 ммоль), моногидрата 1,10-фенантролина (5,9 мг, 0,03 ммоль), трифенилфосфина (13,8 мг, 0,05 ммоль), карбоната цезия (70 мг, 0,22 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (10 мг, 0,01 ммоль), 3-(триметилсилилэтинил)пиридина (38,1 мг, 0,22 ммоль) в толуоле (15 мл) нагревали при 100°C в атмосфере аргона в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток сначала очищали препаративной ВЭЖХ на колонке с кромасилом, а затем флэш-хроматографией, элюируя ДХМ/метанолом (10/0,25), с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (29,7 мг, 36%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.81 (1H, t, J 5.5 Гц); 8.76 (2H, d, J 11.3 Гц); 8.60 (1H, d, J 4.7 Гц); 7.94-7.83 (3H, m); 7.83-7.75 (2H, m); 7.57-7.50 (3H, m); 7.47 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.33 (1H, dd, J 7.7, 5.0 Гц); 4.70 (2H, t, J 5.4 Гц); 3.03 (3H, s); 2.35 (3H, s).

APCI-MS m/z: 566 [MН⁺].

Пример 8 6-Метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-(2-пиридин-3-илэтил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Суспензию 6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-(пиридин-3-илэтинил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (20 мг, 0,035 ммоль), 5% палладия на углероде (10 мг) в этаноле (5 мл) и этилацетате (5 мл) энергично перемешивали в атмосфере водорода в течение

48 ч. Смесь фильтровали через целит, фильтрат выпаривали до сухости, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (11 мг, 55%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9.96 (1H, t, J 6.2 Гц); 8.45 (1H, d, J 1.8 Гц); 8.40 (1H, dd, J 4.8, 1.5 Гц); 8.29 (1H, s); 7.91-7.75 (5H, m); 7.72-7.60 (2H, m); 7.52 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.34-7.27 (1H, m); 4.56 (2H, d, J 6.0 Гц); 3.16 (3H, s); 2.88 (4H, s); 1.87 (3H, s).

APCI-MS m/z: 570 [MH⁺].

Пример 9 6-Метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида

Смесь 5-йод-6-метил-N-{4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (53 мг, 0,09 ммоль), трибутил(винил)олова (51 мг, 0,16 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (6,9 мг, 0,006 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 100°C в атмосфере аргона в течение 12 ч. После охлаждения растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (18 мг, 41%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.98 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.85 (1H, s); 7.87 (2H, dt, J 8.5, 1.9 Гц); 7.83-7.69 (2H, m); 7.54-7.47 (3H, m); 7.42 (1H, d, J 7.7 Гц); 6.69 (1H, dd, J 17.2, 11.0 Гц); 5.73 (1H, d, J 17.2 Гц); 5.40 (1H, d, J 11.2 Гц); 4.67 (2H, dd, J 5.9, 3.7 Гц); 3.01 (3H, s); 2.10 (3H, s).

APCI-MS m/z: 491 [MH⁺].

Пример 10 Этил-2-метил-5-([4-(метилсульфонил)бензил]амино)-карбонил)-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат

В автоклав из нержавеющей стали (100 мл) помещали 5-йод-6-метил-N-{4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (108,1 мг, 0,18 ммоль), ацетат палладия (II) (3,8 мг, 0,02 ммоль), трифенилфосфин (10,3 мг, 0,04 ммоль), триэтиламин (2 мл, 14,4 ммоль) и этанол (6 мл). Эту реакционную смесь перемешивали магнитной мешалкой при 100°C при давлении монооксида углерода 4 атмосферы в течение ночи. После охлаждения растворитель выпаривали, и остаток очищали

препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (77,6 мг, 79%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.73 (1H, t, J 5.9 Гц); 9.20 (1H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.85 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.78 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.53 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 8.0 Гц); 4.69 (2H, t, J 5.9 Гц); 4.38 (2H, q, J 7.2 Гц); 3.03 (3H, s); 2.50 (3H, s); 1.42 (3H, t, J 7.2 Гц).

APCI-MS m/z: 537 [M⁺].

Пример 11 5-(4-Метансульфонил-бензилкарбамоил)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифторметил-фенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

К раствору этил-2-метил-5-({[4-(метилсульфонил)бензил]амино}-карбонил)-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,70 г, 1,30 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) добавляли 1 М NaOH (2 мл, 2 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, проводя мониторинг хода реакции с помощью LC-MS. Наблюдали 20% превращения и добавляли другую порцию 1 М NaOH (1 мл, 1 ммоль), и реакции давали идти еще в течение 1 ч. Эту процедуру повторяли до тех пор, пока не наблюдали полное превращение эфира (обычно 3-4 часа). Продуктом реакции являются два соединения одинаковой массы в соотношении 95:5. Основным продуктом является соединение, указанное в подзаголовке, а вторым его региоизомер. Реакционную смесь выпаривали, чтобы удалить ТГФ, и остаточный водный раствор подкисляли и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу собирали и высушивали над Na₂SO₄. В результате фильтрования и выпаривания получили сырой продукт 0,60 г (90%) в виде желтоватого твердого вещества, который можно использовать без дальнейшей очистки. Часть очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.90 (1H, t, J 6.2 Гц); 9.31 (1H, s); 7.9 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.84 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.77 (1H, t, J 8.0 Гц); 7.51 (2H, d, J 8.5 Гц); 4.5 (1H, s); 7.41 (1H, d, J 8.0 Гц); 4.92 (1H, bs); 4.78-4.63 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.53 (3H, s).

APCI-MS m/z: 509,2 [M⁺].

Пример 12 5-Диметиламид 3-(4-метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

К 5-(4-метансульфонил-бензилкарбамоил)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифторметил-фенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоте в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли SOCl_2 (3 мл), и колбу запаивали и перемешивали магнитной мешалкой в течение 2 ч. Сырую смесь выпаривали в вакууме с получением промежуточного хлорангирида в виде желтого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в 1,4-диоксане (5 мл, высушен над молекулярными ситами) и быстро добавляли диметиламин (40% водный раствор, 0,5 мл). Эту смесь перемешивали в течение 5 минут, и LC-MS показала полное образование соединения, указанного в заголовке. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 0,008 г (76%) соединения, указанного в заголовке в виде белого твердого вещества после лиофилизации чистых фракций.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.86 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.73 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.84 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.77 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.52 (2H, d, J 8.4 Гц); 7.51 (1H, s); 7.43 (1H, d, J 7.9 Гц); 6.16 (1H, bs); 4.75-4.63 (2H, m); 3.03 (3H, s); 3.02 (3H, d, J 4.3 Гц); 2.33 (3H, s).

APCI-MS m/z : 536,2 [MH^+].

Используя общий способ Примера 12, получили соединения Примеров 13-20 и 22-25.

Пример 13 5-Амид 3-(4-метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.82 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.80 (1H, s); 7.78 (2H, d, J 8.8 Гц); 7.84 (1H, d, J 8.1 Гц); 7.76 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.51 (2H, d, J 8.9 Гц); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 7.8 Гц); 6.15 (1H, bs); 5.75 (1H, bs); 4.73-4.61 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.36 (3H, s).

APCI-MS m/z : 508,2 [MH^+].

Пример 14 3-(4-Метансульфонил-бензиламид) 5-метиламид 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.90 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.54 (1H, s); 7.90 (2H, d, J 8.1 Гц); 7.84 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.77 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.53 (1H, s); 7.52 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.45 (1H, d, J 7.9 Гц); 4.74-4.62 (2H, m); 3.15 (3H, s); 3.07 (3H, s); 3.02 (3H, s); 2.11 (3H, s).

APCI-MS m/z : 522,3 [MH^+].

Пример 15 5-[(2-Гидрокси-этил)-метил-амид] 3-(4-метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

APCI-MS m/z: 566,2 [M⁺]. Время удерживания 1,82 минуты.

Пример 16 3-(4-Метансульфонил-бензиламид) 5-(метил-пропил-амид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.94-9.84 (1H, m); 8.50 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.6 Гц); 7.83 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.76 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.52 (1H, s); 7.52 (2H, d, J 8.1 Гц); 7.44 (1H, d, J 7.9 Гц); 4.74-4.62 (2H, m); 3.52 (1.1H, t, J 7.5 Гц, часть системы ротамеров, ротамер 1); 3.29 (0.9H, t, J 7.5 Гц, часть системы ротамеров, ротамер 2); 3.10 (1.4H, s, часть системы ротамеров, ротамер 2); 3.02 (1.6H, s, часть системы ротамеров, ротамер 1); 3.02 (3H, s); 2.08 (3H, s); 1.75-1.60 (2H, m); 0.99 (1.6H, t, J 7.5 Гц, часть системы ротамеров, ротамер 1); 0.88 (1.4H, t, J 7.5 Гц, часть системы ротамеров, ротамер 2).

APCI-MS m/z: 564,3 [M⁺].

Пример 17 3-(4-Метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-5-(пирролидин-1-карбонил)-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.87 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.59 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.82 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.75 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.54-7.48 (3H, m); 7.44 (1H, d, J 7.6 Гц); 4.73-4.61 (2H, m); 3.66 (2H, t, J 6.7 Гц); 3.46-3.39 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.14 (3H, m); 2.06-1.95 (4H, m).

APCI-MS m/z: 562,5 [M⁺].

Пример 18 5-[(2-Диметиламино-этил)-метил-амид] 3-(4-метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты соль трифторуксусной кислоты

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9.88 (1H, t, J 6.1 Гц); 9.40 (1H, bs); 8.43 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.87 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.83-7.76 (2H, m); 7.53 (2H, d, J 8.2 Гц); 4.58 (2H, d, J 5.9 Гц); 4.05-3.70 (2H, m); 3.43-3.31 (2H, m); 3.16 (3H, s); 2.96 (3H, s); 2.89 (3H, s); 2.88 (3H, s); 1.92 (3H, s).

APCI-MS m/z: 593,3 [M⁺].

Пример 19 3-(4-Метансульфонил-бензиламид) 5-((2R)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-карбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.88 (1H, t, J 6.1 Гц); 8.59 (1H, d, J 3.3 Гц); 7.89 (2H, d, J 8.8 Гц); 7.84 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.77 (1H, t, J 7.7 Гц); 7.51 (2H, d, J 8.6 Гц); 7.51 (1H, s); 7.44 (1H, d, J 7.8 Гц); 4.70-4.65 (2H, m); 4.44-4.35 (1H, m); 3.91-3.84 (1H, m); 3.74 (1H, p, J 5.7 Гц); 3.55-3.44 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.27-2.17 (1H, m); 2.15 (3H, s); 2.12-1.83 (3H, m); 1.82-1.71 (1H, m).

APCI-MS m/z: 592,4 [MH⁺].

Пример 20 3-(4-Метансульфонил-бензиламид) 5-(3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.96-9.89 (1H, m); 8.63-8.56 (1H, m); 7.88 (2H, d, J 8.5 Гц); 7.83 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.76 (1H, t, J 7.6 Гц); 7.52 (1H, s); 7.51 (2H, d, J 8.0 Гц); 7.44 (1H, d, J 7.6 Гц); 4.67 (2H, d, J 5.7 Гц); 4.65-4.53 (1H, m); 3.92-3.38 (4H, m); 3.02 (3H, s); 2.19-2.01 (2H, m); 2.14 (3H, s).

APCI-MS m/z: 578,3 [MH⁺]. Время удерживания 1,95 минуты.

Пример 21 N³-[(1,1-Диоксидо-2,3-дигидро-1-бензотиен-5-ил)метил]-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

В автоклав из нержавеющей стали (100 мл) помещали N-[(1,1-диоксидо-2,3-дигидро-1-бензотиен-5-ил)метил]-5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (66,3 мг, 0,11 ммоль), ацетат палладия(II) (14,0 мг, 62,4 мкмоль), трифенилфосфин (25,1 мг, 95,7 мкмоль), диметиламин (1,2 г, 27,8 ммоль) и этанол (10 мл). Этот реакционный сосуд охлаждали до -50°C, дегазировали комбинированной обработкой вакуумом/монооксидом углерода, подавали давление до 4 атмосфер монооксидом углерода, а затем нагревали при 100°C в течение 6 ч. После охлаждения раствор выпаривали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (11 мг, 18%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.85 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.53 (1H, s); 7.84 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.77 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.68 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.52 (1H, s); 7.44 (2H, t, J 8.6 Гц); 7.35

(1H, s); 4.65 (2H, dd, J 5.8, 4.1 Гц); 3.49 (2H, t, J 6.8 Гц); 3.36 (2H, t, J 6.9 Гц); 3.15 (3H, s); 3.07 (3H, s); 2.11 (3H, s).

APCI-MS m/z: 548 [MH⁺].

Пример 22 4-Метансульфонил-бензиламид 5-(N¹-ацетил-гидразинокарбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10.26 (1H, s); 9.95 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.50 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.93-7.90 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.4 Гц); 7.82 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.74 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.55 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.59 (2H, d, J 6.2 Гц); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s); 1.91 (3H, s).

APCI-MS m/z: 565,2 [MH⁺].

Пример 23 4-Метансульфонил-бензиламид 5-[N¹-(2-цианоацетил)-гидразинокарбонил]-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10.55 (1H, s); 10.42 (1H, s); 9.78 (1H, t, J 6.2 Гц); 8.51 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 8.2 Гц); 7.87 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.82 (1H, d, J 7.6 Гц); 7.75 (1H, d, J 7.6 Гц); 7.55 (2H, d, J 8.2 Гц); 4.59 (2H, d, J 6.0 Гц); 3.82 (2H, s); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s).

APCI-MS m/z: 590,1 [MH⁺].

Пример 24 5-{[2-(Аминокarbonотиоил)гидразинокarbonил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10.31 (1H, s); 9.80 (1H, t, J 6.2 Гц); 9.32 (1H, s); 8.70 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.91 (1H, bs); 7.90 (1H, bs); 7.86 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.83 (1H, d, J 8.3); 7.76 (1H, bs); 7.70 (1H, d, J 7.6 Гц); 7.54 (2H, d, J 8.1 Гц); 4.59 (2H, d, J 6.0 Гц); 3.17 (3H, s); 2.14 (3H, s).

APCI-MS m/z: 582,1 [MH⁺].

Пример 25 4-Метансульфонил-бензиламид 5-гидразинокarbonил-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

APCI-MS m/z: 523,2 [MH⁺]. Время удерживания 1,72 минуты.

Пример 26 5-({2-[(Этиламино)карбонил]гидразино}карбонил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

К 4-метансульфонил-бензиламиду 5-гидразинокарбонил-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,030 г, 0,057 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли этилизоцианат (0,016 г, 0,23 ммоль), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали, и остаток очищали на препаративной ВЭЖХ с получением 0,015 г (44%) соединения, указанного в заголовке.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.96-9.87 (1H, m); 8.82 (1H, s); 7.88 (1H, d, J 8.2 Гц); 7.84 (2H, d, J 7.9 Гц); 7.83-7.80 (1H, m); 7.77 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.52 (1H, s); 7.47 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.47-7.41 (1H, m); 4.70-4.55 (2H, m); 3.23 (2H, q, J 6.9 Гц); 3.01 (3H, s); 2.31 (3H, s); 1.11 (3H, t, J 7.1 Гц).

APCI-MS m/z: 594,2 [MH^+].

Пример 27 5-({2-[(N,N-Диметиламино)карбонил]гидразино}карбонил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

К 4-метансульфонил-бензиламиду 5-гидразинокарбонил-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,030 г, 0,057 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли N,N-диметилкарбамоилхлорид (0,0247 г, 0,23 ммоль), и эту смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь выпаривали, и остаток очищали на препаративной ВЭЖХ с получением 0,020 г (60%) соединения, указанного в заголовке.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.92 (1H, bs); 9.80 (1H, t, J 6.2 Гц); 8.50 (1H, s); 8.48 (1H, s); 7.94-7.89 (2H, m); 7.87 (2H, d, J 8.5 Гц); 7.82 (1H, d, J 8.2 Гц); 7.73 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.55 (2H, d, J 8.5 Гц); 4.59 (2H, d, J 6.0 Гц); 3.17 (3H, s); 2.85 (6H, s); 2.19 (3H, s).

APCI-MS m/z: 594,1 [MH^+].

Пример 28 4-Метансульфонил-бензиламид 5-(3,3-диметил-уреидо)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

а) 5-(4-Метансульфонил-бензилкарбамоил)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифторметил-фенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбонилазид

К 5-(4-метансульфонил-бензилкарбамоил)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифторметил-фенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоте (0,055 г, 0,108 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли триэтиламин (0,020 г, 0,2 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,055 г, 0,2 ммоль), колбу запаивали, и содержимое перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли в вакууме, и остаток очищали на силикагеле (гептан : EtOAc от 2:1 до 1:1 до 1:2) с получением 0,012 г (21%) соединения, указанного в заголовке.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.58 (1H, t, J 5.8 Гц); 9.13 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.86-7.82 (1H, m); 7.77 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.51 (2H, d, J 8.7 Гц); 7.49 (1H, s); 7.41 (1H, d, J 7.9 Гц); 4.73-4.61 (2H, m); 3.02 (3H, s); 153 (3H, s).

APCI-MS m/z: разлагается.

б) 4-Метансульфонил-бензиламид 5-(3,3-диметил-уреидо)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь 5-(4-метансульфонил-бензилкарбамоил)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифторметил-фенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбонилазида (0,005 г, 0,0094 ммоль) и толуола (5 мл) нагревали (120°C) при перемешивании в течение 1 ч, а затем давали охладиться. Тoluол удаляли в вакууме, и остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл), быстро добавляли диметиламин (0,5 мл, 40% в воде), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 минут. В результате выпаривания летучих веществ и очистки на препаративной ВЭЖХ получили 0,005 г (97%) соединения, указанного в заголовке.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.98 (1H, t, J 5.4 Гц); 8.47 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.6 Гц); 7.80 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.73 (1H, t, J 8.0 Гц); 7.53 (1H, s); 7.50 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.46 (1H, d, J 8.0 Гц); 6.08 (1H, bs); 4.73-4.60 (2H, m); 3.05 (6H, s); 3.02 (3H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 551,2 [MH^+].

Следуя общему способу Примера 28, получили соединения Примеров 29 и 30:

Пример 29 4-Метансульфонил-бензиламид 6-метил-5-(3-метил-уреидо)-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10.13 (1H, t, J 6.1 Гц); 8.45 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.1 Гц); 7.81 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.73 (1H, t, J 7.7 Гц); 7.52 (1H, s); 7.49 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.45

(1H, d, J 7.4 Гц); 6.82 (1H, bs); 4.71-4.58 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.80 (3H, s); 2.06 (3H, s).

APCI-MS m/z: 537,1 [MH⁺].

Пример 30 4-Метансульфонил-бензиламид 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-5-уреидо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.96 (1H, t, J 6.2 Гц); 8.34 (1H, s); 7.90-7.85 (2H, m); 7.85 (2H, d, J 8.5 Гц); 7.84-7.79 (2H, m); 7.69 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.52 (2H, d, J 8.2 Гц); 5.94 (2H, s); 4.58 (2H, d, J 6.2 Гц); 3.15 (3H, s); 1.89 (3H, s).

APCI-MS m/z: 523,1 [MH⁺].

Пример 31 4-Метансульфонил-бензиламид 5-амино-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

К раствору 5-(4-метансульфонил-бензилкарбамоил)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифторметил-фенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,055 г, 0,108 ммоль) в *трет*-бутаноле (15 мл), добавляли триэтиламин (0,020 г, 0,2 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,055 г, 0,2 ммоль), колбу оборудовали конденсатором горячего орошения, и смесь нагревали при перемешивании при 100°C в течение ночи. LC-MS показала сложную смесь продуктов, где один идентифицировали по массе как соединение, указанное в заголовке. Это соединение выделяли препаративной ВЭЖХ, и чистые фракции лиофилизировали с получением 0,006 г (12%) желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10.28 (1H, t, J 6.1 Гц); 8.22 (1H, s); 7.86 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.85 (1H, s); 7.80 (1H, s); 7.78 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.64 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.53 (2H, d, J 8.4 Гц); 4.64 (2H, s); 4.57 (2H, d, J 6,2 Гц); 3.17 (3H, s); 1.84 (3H, s).

APCI-MS m/z: 480,1 [MH⁺].

Пример 32 6-Метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-пропионил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Раствор 5-йод-6-метил-N-{4-(метилсульфонил)бензил}-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (1500 мг, 2,5 ммоль), бис[1,2-бис(дифенилфосфино)этан]палладия (230 мг, 0,25 ммоль), триэтиламина (7,5 мл, 54 ммоль) и этилпропилового эфира (900 мкл, 7,5 ммоль) в ДМФ (45 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь наливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Экстракты отделяли и выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли

в ДМФ (25 мл) и 2 М HCl (25 мл), а затем перемешивали в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь наливали в водный NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Экстракты выпаривали при пониженном давлении, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, используя этилацетат/гептан (2/1, 4/1, 10/1) в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 1,3 г (>99%) соединения, указанного в заголовке.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.76 (1H, t); 9.06 (1H, s); 7.89 (2H, d); 7.84 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.49 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 3.00 (2H, q); 2.39 (3H, s); 1.22 (3H, t).

Пример 33 5-Формил-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Соединение, указанное в заголовке, получили, используя методику, аналогичную описанной в Примере 44.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.06 (1H, s); 9.57 (1H, t, J 5.9 Гц); 9.06 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.86 (1H, s); 7.79 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.52 (3H, d, J 8.2 Гц); 7.43 (1H, d, J 8.2 Гц); 4.69 (2H, m); 3.04 (3H, s); 2.52 (3H, s).

APCI-MS m/z: 493,2 [M⁺].

Пример 34 6-Метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-(3-оксобутил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

В сосуд Шленка, оборудованный магнитной мешалкой, помещали 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (564,3 мг, 0,96 ммоль), бис[1,2-бис(дифенилфосфино)этан]-палладий (0) (19,9 мг, 0,02 ммоль), 3-бутен-2-ол (499 мг, 6,9 ммоль), триэтиламин (1,2 мл, 8,6 ммоль) и ДМФ (6 мл). Сосуд продували аргоном, запаивали и нагревали при 105°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой, рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (255 мг, 50%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.05 (1H, t, J 5.8 Гц); 8.49 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.4 Гц); 7.80 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.73 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.51 (2H, d, J 8.4 Гц); 7.48 (1H, s); 7.41 (1H, d, J 7.9 Гц); 4.69 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.81 (4H, s); 2.20 (3H, s); 2.10 (3H, s).

APCLMS m/z: 535,1 [MH⁺].

Пример 35 5-Ацетил-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

а) N-[4-(Изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

К смеси 6-метил-2-оксо-1-(трифторметил)-фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (16,27 г, 54,5 ммоль) в ДХМ добавляли тионилхлорид (12 мл, 165 ммоль) в атмосфере аргона. Цвет реакционной смеси стал черным. После 50 минут перемешивания при температуре окружающей среды растворитель удаляли выпариванием. Последние следы тионилхлорида удаляли азеотропным выпариванием с толуолом. К охлажденному во льду раствору остатка в ДХМ добавляли по каплям смесь 1-[4-(изопропилсульфонил)фенил]метанамина (11,8 г, 55,4 ммоль) и триэтиламина (30 мл, 215 ммоль) в ДХМ при энергичном перемешивании. После добавления темной суспензии давали нагреться до комнатной температуры. После 30 минут перемешивания при температуре окружающей среды реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением темного масла, которое кристаллизовалось при стоянии. Твердое вещество растирали с этилацетатом, фильтровали, промывали этилацетатом, эфиром, гептаном и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого порошка (15,3 г). Фильтраты собирали, концентрировали и дополнительно очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от *трет*-бутилметилового эфира до 5% метанола в *трет*-бутилметиловом эфире с получением дополнительно 8,78 г сырого продукта. Твердые вещества объединяли с получением (24,1 г, 89 %) соединения, указанного в заголовке.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.96 (1H, t, J 5.5 Гц); 8.57 (1H, d, J 7.4 Гц); 7.78 (3H, t, J 4.1 Гц); 7.72 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.52-7.45 (3H, m); 7.43 (1H, d, J 7.7 Гц); 6.46 (1H, d, J 7.6 Гц); 4.67 (2H, ddd, J 22.0, 15.7, 6.2 Гц); 3.13 (1H, septet, J 9.8 Гц); 2.07 (3H, s); 1.26 (6H, d, 6.9 Гц).

APCI-MS m/z: 493,2 [MH⁺].

б) 5-Йод-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

К перемешанному раствору N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (23,98 г, 48,73 ммоль) и ТФУ (90 мл) в ДХМ (90 мл) добавляли N-йодсукцинимид (11,03 г, 49,14 ммоль). Через 2 ч реакция была завершена, и растворитель удаляли выпариванием. К остатку добавляли этилацетат (100 мл) и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (60 мл) при перемешивании. Желтое твердое вещество собирали путем фильтрования при отсасывании, промывали водой, высушивали на воздухе в течение 30 мин, снова промывали диэтиловым эфиром, гептаном и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого порошка (29,67 г, 98%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.83 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.90 (1H, s); 7.83-7.76 (3H, m); 7.73 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.47 (3H, d, J 8.0 Гц); 7.39 (1H, d, J 7.7 Гц); 4.66 (2H, ddd, J 22.3, 15.8 и 6.3 Гц); 3.13 (1H, septet, J 9.0 Гц); 2.29 (3H, s); 1.26 (6H, d, J 6.9 Гц).

APCI-MS m/z: 619,1 [M⁺].

в) 5-Ацетил-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 5-йод-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (3,55 г, 5,7 ммоль), бис[1,2-бис(дифенилфосфино)этан]-палладия (0) (24,5 мг, 0,03 ммоль), n-бутилвинилового эфира (1,16 г, 11,6 ммоль), триэтиламина (4 мл, 28,7 ммоль) в ДМФ (14 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 19 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 2 М соляную кислоту (2 мл). После 1 ч перемешивания при комнатной температуре смесь распределяли между этилацетатом/водой и подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x50 мл) и ДХМ (1x30 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя

трет-бутилметилловым эфиром/метанолом (10:0,2), с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого твердого вещества (2,5 г, 82%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.71 (1H, t, J 5.7 Гц); 9.05 (1H, s); 7.85-7.78 (3H, m); 7.75 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.51-7.44 (3H, m); 7.39 (1H, d, J 8.2 Гц); 4.68 (2H, ddd, J 22.4, 15.8 и 6.2 Гц); 3.14 (1H, septet, J 7.7 Гц); 2.63 (3H, s); 2.40 (3H, s); 1.26 (6H, d, J 6.9 Гц).

APCI-MS m/z: 535,2 $[\text{M}^+]$.

Соединения Примеров 36-38 получили, используя методику, аналогичную описанной для Примера 4.

Пример 36 4-Метансульфонил-бензиламид 5-ацетил-1-(3-цианопенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.67 (1H, t, J 5.7 Гц); 9.07 (1H, s); 7.90-7.86 (3H, m); 7.76 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.53-7.45 (4H, m); 4.74-4.64 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.65 (3H, s); 2.42 (3H, s).

APCI-MS m/z: 464 $[\text{M}^+]$.

Пример 37 4-Метансульфонил-бензиламид 5-ацетил-1-(3-хлорпенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.77 (1H, t, J 5.8 Гц); 9.04 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.56-7.51 (4H, m); 7.22 (1H, s); 7.10-7.08 (1H, m); 4.69 (2H, d, J 6.0 Гц); 3.02 (3H, s); 2.64 (3H, s); 2.44 (3H, s).

APCI-MS m/z: 473 $[\text{M}^+]$.

Пример 38 4-Метансульфонил-бензиламид 5-ацетил-6-метил-2-оксо-2-мета-толуил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.89 (1H, t, J 5.5 Гц); 9.04 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.53-7.47 (3H, m); 7.37-7.35 (1H, m); 6.98-6.96 (2H, m); 4.68 (2H, d, J 6.0 Гц); 3.02 (3H, s); 2.64 (3H, s); 2.44 (3H, s), 2.43 (3H, s).

APCI-MS m/z: 453 $[\text{M}^+]$.

Пример 39 5-(1-Гидроксиэтил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)пенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 5-ацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)пенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (Пример 4, 180 мг, 0,35 ммоль) и три-втор-бутоксид алюминия (0,2 мг, 0,79 ммоль) в безводном изопропанол (30 мл) перемешивали при 85°C в атмосфере азота в течение 48

ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (0,2 мл), а затем смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (134 мг, 74%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10.01 (1H, t, J 5.7 Гц); 8.84 (1H, d, J 1.9 Гц); 7.87 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.81 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.74 (1H, t, J 8.0 Гц); 7.52 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 7.9 Гц); 5.03 (1H, dd, J 10.9, 1.6 Гц); 4.67 (2H, q, J 6.3 Гц); 3.02 (3H, s); 2.12 (3H, s); 1.91 (1H, t, J 3.9 Гц); 1.58 (3H, dd, J 6.4, 2.6 Гц).

APCL-MS m/z : 509,2 [MH^+].

Пример 40 5-(1-Азидоэтил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

К раствору 5-(1-гидроксиэтил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (29,1 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли тионилхлорид (0,15 мл, 2,1 ммоль) в атмосфере аргона. После 40 минут перемешивания при температуре окружающей среды растворитель удаляли в вакууме. Последние следы тионилхлорида удаляли азеотропным выпариванием с толуолом. Остаток растворяли в безводном ДМФ (1 мл) и добавляли азид натрия (20 мг, 0,3 ммоль). После 1 ч перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (11,5 мг, 37%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.94 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.73 (1H, d, J 2.0 Гц); 7.88 (2H, dt, J 8.4, 1.9 Гц); 7.83 (1H, d, J 8.1 Гц); 7.76 (1H, td, J 7.9, 3.5 Гц); 7.55-7.48 (3H, m); 7.43 (1H, t, J 14.1 Гц); 4.81-4.59 (3H, m); 3.02 (3H, s); 2.13 (3H, s); 1.63 (3H, dd, J 6.9, 1.6 Гц).

APCI-MS m/z : 534,2 [MH^+].

Пример 41 6-Метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-5-(1-морфолин-4-илэтил)-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

К раствору 5-(1-гидроксиэтил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (15 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли тионилхлорид (0,5 мл, 6,9 ммоль) в атмосфере аргона. После 1 ч перемешивания при температуре окружающей

среды растворитель удаляли в вакууме. Последние следы тионилхлорида удаляли азестропным выпариванием с толуолом. Остаток растворяли в безводном ДМФ (1 мл) и добавляли морфолин (0,3 мл, 3,4 ммоль). После 35 минут перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (4,3 мг, 25%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10.05 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.78 (1H, d, J 1.0 Гц); 7.87 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.81 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.74 (1H, t, J 8.0 Гц); 7.53 (2H, d, J 8.1 Гц); 7.50 (1H, s); 7.43 (1H, t, J 7.3 Гц); 4.67 (2H, td, J 24.2, 5.9 Гц); 3.70 (4H, dd, J 20.6, 11.4 Гц); 3.48 (1H, m); 3.02 (3H, s); 2.53 (2H, s); 2.43 (2H, m); 2.12 (3H, s); 1.36 (3H, dd, J 6.6, 1.3 Гц).

APCI-MS m/z : 578,3 [MH^+].

Пример 42 5-(1-Гидроксипропил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Соединение, указанное в заголовке, получили, используя методику, аналогичную описанной для Примера 39.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10.01 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.79 (1H, d, J 1.7 Гц); 7.87 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.81 (2H, d, J 7.9 Гц); 7.74 (2H, t, J 7.8 Гц); 7.52 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 7.5 Гц); 4.77-4.59 (3H, m); 3.01 (3H, s); 2.10 (3H, s); 2.00 (1H, t, J 4.5 Гц); 1.98-1.74 (2H, m); 1.01 (3H, td, J 7.4, 2.5 Гц).

APCI-MS m/z : 523,2 [MH^+].

Пример 43 5-(1-Гидроксиэтил)-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Соединение, указанное в заголовке, получили, используя методику, аналогичную описанной для Примера 39.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10.02 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.85 (1H, d, J 1.7 Гц); 7.81 (3H, d, J 30.8 Гц); 7.74 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.50 (3H, d, J 19.2 Гц); 7.43 (1H, d, J 7.6 Гц); 5.03 (1H, t, J 5.4 Гц); 4.69 (2H, dd, J 29.1, 9.7 Гц); 3.15 (1H, quintet, J 6.8 Гц); 2.12 (3H, s); 1.98 (1H, t, J 4.4 Гц); 1.58 (3H, dd, J 6.4, 2.2 Гц); 1.28 (6H, d, J 6.9 Гц).

APCI-MS m/z : 578,3 [MH^+].

Пример 44 N-[4-(Циклопропилсульфонил)бензил]-5-формил-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

N-[4-(Циклопропилсульфонил)бензил]-5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид [2,6 г, 4,2 ммоль; получен с помощью методики, аналогичной описанной для Примера 35 (б)],
 5 трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (81,9 мг, 0,09 ммоль), трифенилфосфин (263,8 мг, 1,0 ммоль) и толуол (28 мл) добавляли в 100 мл
 10 одnogорлую круглодонную колбу. Эта колба была оборудована 30 мл капельной воронкой с уравниателем давления, содержащей гидрид трибутилолова (2,3 г, 7,8 ммоль) и толуол (20 мл). Эту систему тщательно продували потоком
 15 монооксида углерода путем повторной эвакуации и заполнения, а затем прилагали давление монооксида углерода 2,5 атмосфер и нагревали при 95°C при энергичном перемешивании. Раствор гидрида трибутилолова добавляли по
 20 каплям в течение периода 3 ч. После завершения добавления реакционной смеси давали достичь комнатной температуры, а затем монооксид углерода выдували аргоном. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя *трет*-бутилметилловым
 25 эфиром/метанолом (10:0,2), с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (1,6 г, 73%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.06 (1H, s); 9.56 (1H, t, J 5.8 Гц); 9.06 (1H, s); 7.89-7.78 (4H, m); 7.54-7.47 (3H, m); 7.44 (1H, d, J 7.8 Гц); 4.68 (2H, ddd, J 21.5, 15.4, 6.2 Гц); 2.51 (3H, s); 2.42 (1H, m); 1.33 (2H, m); 1.01 (2H, m).

APCI-MS *m/z*: 519,2 [MН⁺].

Пример 45 5-[*E*)-(Метоксиимино)метил]-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 5-формил-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (Пример 33, 14,7 мг, 0,03 ммоль), гидрохлорида *O*-метилгидроксиламина (17,2 мг, 0,21 ммоль), ацетата калия (42,7 мг, 0,44 ммоль) и воды (0,1 мл) в этаноле (1,5 мл) нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали,
 45 концентрировали в вакууме, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (6,2 мг, 39%).

¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 9.80 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.76 (1H, s); 8.44 (1H, s); 7.95-

7.79 (5H, m); 7.74 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.54 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.58 (2H, d, J 6.1 Гц); 3.90 (3H, s); 3.17 (3H, s); 2.10 (3H, s).

APCI-MS m/z: 522,2 [M⁺].

Пример 46 5-(Гидроксиметил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Соединение, указанное в заголовке, получили, используя методику, аналогичную описанной для Примера 39.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.98 (1H, t, J 28.4 Гц); 8.66 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.82 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.75 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.51 (3H, d, J 8.4 Гц); 7.43 (1H, d, J 8.1 Гц); 4.67 (4H, m); 3.02 (3H, s); 2.16 (3H, s); 2.01 (1H, t, J 5.3 Гц).

APCI-MS m/z: 495,1 [M⁺].

Пример 47 5-[(Диметиламино)метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

а) 5-(Хлорметил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

5-(Гидроксиметил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (Пример 46, 990 мг, 2,0 ммоль) обрабатывали тионилхлоридом (476 мг, 4,0 ммоль) с получением соединения, указанного в заголовке (1,0 г, 97%).

APCI-MS m/z: 513,2 [M⁺].

б) 5-[(Диметиламино)метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Раствор 5-(хлорметил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (5 мг, 0,097 ммоль) и диметиламина в этаноле (0,5 мл, 33%) нагревали в микроволновой печи в течение 10 минут при 50°C. Затем эту смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (4 мг, 79%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9.96 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.34 (1H, s); 7.90-7.85 (4H, m); 7.80 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.70 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.53 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.58 (2H, d, J 6.2 Гц); 3.57 (2H, s); 3.17 (3H, s); 2.18 (6H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 522,1 [M⁺].

Пример 48 6-Метил-5-[(метиламино)метил]-N-[4-(метилсульфонил)-бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Соединение, указанное в заголовке, получили, используя методику, аналогичную описанной для Примера 47.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9.97 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.43 (1H, s); 7.94-7.85 (4H, m); 7.81 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.67 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.53 (2H, d, J 8.2 Гц); 4.58 (2H, d, J 6.0 Гц); 3.57 (2H, s); 3.17 (3H, s); 2.30 (3H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 508,1 [MH^+].

Пример 49 6-Метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-5-(морфолин-4-илметил)-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Раствор 5-(хлорметил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (Пример 47, 8 мг, 0,016 ммоль) и морфолина (5,5 мг, 0,062 ммоль) в ДМФ (1 мл) обрабатывали в микроволновой печи в течение 10 минут при 50°C. Затем эту смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (4 мг, 45%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10.03 (1H, t); 8.56 (1H, s); 7.87 (2H, d, J=8.2 Гц); 7.81 (1H, d, J=7.8 Гц); 7.75 (2H, t, J=7.9 Гц); 7.52 (3H, d, J=8.2 Гц); 4.67 (2H, m); 3.72 (4H, m); 3.37 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.50 (3H, s); 2.13 (2H, m); 1.57 (2H, s).

APCI-MS m/z: 564,2 [MH^+].

Соединения Примеров 50-59 получили, используя методику, аналогичную описанной в Примере 49.

Пример 50 5-[(2-Фурилметил)амино]метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9.64 (1H, t, J 6.1 Гц); 8.12 (1H, s); 7.58-7.47 (5H, m); 7.35 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.24-7.20 (3H, m); 6.07 (1H, dd, 3.1, 1.8 Гц); 5.95 (1H, d, J 3.0 Гц); 4.26 (2H, d, J 6.1 Гц); 3.40 (2H, s); 3.29 (2H, s); 2.85 (3H, s); 1.66 (3H, s).

APCI-MS m/z: 574,2 [MH^+].

Пример 51 5-[(Циклопропиламино)метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.97 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.43 (1H, s); 7.90-7.84 (4H, m); 7.81 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.66 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.53 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.58 (2H, d, J 6.0 Гц); 3.65 (2H, s); 3.17 (3H, s); 2.11-2.07 (1H, m); 2.02 (3H, s); 0.38-0.35 (2H, m); 0.26-0.23 (2H, m).

APCI-MS m/z: 534,2 [MH⁺].

Пример 52 5-[(2-Гидроксипропил)амино]метил}-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.97 (1H, t, J 6.1 Гц); 8.45 (1H, s); 7.90-7.85 (4H, m); 7.81 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.68 (1H, d, J 8.1 Гц); 7.53 (2H, d, J 8.4 Гц); 4.58 (2H, d, J 6.0 Гц); 4.49 (1H, d, J 4.4 Гц); 3.72-3.68 (1H, m); 3.63 (2H, s); 3.17 (3H, s); 2.49-2.46 (2H, m); 2.02 (3H, s); 1.05 (3H, d, J 6.2 Hz).

APCI-MS m/z: 552,2 [MH⁺].

Пример 53 5-[Циклопентиламино]метил}-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.97 (1H, t, J 6.1 Гц); 8.45 (1H, s); 7.90-7.85 (4H, m); 7.81 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.67 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.53 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.58 (2H, d, J 6.0 Гц); 3.57 (2H, s); 3.17 (3H, s); 3.05 (1H, t, J 6.1 Гц); 2.02 (3H, s); 1.77-1.70 (2H, m); 1.64-1.60 (2H, m); 1.49-1.45 (2H, m); 1.39-1.33 (2H, m).

APCI-MS m/z: 562,2 [MH⁺].

Пример 54 5-[(2-Гидроксиэтил)(метил)амино]метил}-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.97 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.36 (1H, s); 7.89-7.85 (4H, m); 7.80 (1H, t, J 8.2 Гц); 7.69 (1H, d, J 8.4 Гц); 7.54 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.58 (2H, d, J 6.0 Гц); 4.41 (1H, t, J 5.2 Гц); 3.52 (2H, q, J 5.9 Гц); 3.46 (2H, d, J 30.9 Гц); 3.17 (3H, s); 2.47 (2H, d); 2.18 (3H, s); 2.03 (3H, s).

APCI-MS m/z: 552,2 [MH⁺].

Пример 55 6-Метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-(пирролидин-1-илметил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.97 (1H, t, J 6.1 Гц); 8.37 (1H, s); 7.90-7.85 (4H, m); 7.80 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.70 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.53 (2H, d, J 8.4 Гц); 4.57 (2H, d, J 6.1 Гц); 3.51 (2H, s); 3.17 (3H, s); 2.47-2.44 (4H, m); 2.03 (3H, s); 1.70 (4H, m).

APCI-MS m/z: 548,2 [MH⁺].

Пример 56 5-[[Метокси(метил)амино]метил]-6-метил-N-[4-

(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-

дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.94 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.39 (1H, s); 7.90-7.85 (4H, m); 7.81 (1H, t, J 8.1 Гц); 7.69 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.54 (2H, d, J 8.4 Гц); 4.58 (2H, d, J 6.0 Гц); 3.72 (2H, s); 3.17 (3H, s); 2.58 (3H, s); 2.04 (3H, s).

APCI-MS m/z: 538,2 [MH⁺].

Пример 57 5-[[Цианометил)амино]метил]-6-метил-N-[4-

(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-

дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.78 (1H, t, J 6.2 Гц); 8.25 (1H, s); 7.74-7.64 (5H, m); 7.51 (1H, d, J 8.1 Гц); 7.37 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.42 (2H, d, J 5.7 Гц); 3.53 (2H, d, J 5.7 Гц); 3.48 (2H, d, J 7.1 Гц); 3.01 (3H, s); 1.87 (3H, s).

APCI-MS m/z: 533,2 [MH⁺].

Пример 58 5-[[Циклопропилметил)амино]метил]-6-метил-N-[4-

(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-

дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.98 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.46 (1H, s); 7.88 (4H, dd, J 10.5, 8.5 Гц); 7.81 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.68 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.53 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.58 (2H, d, J 6.0 Гц); 3.62 (2H, s); 3.17 (3H, s); 2.42 (2H, d, J 6.7 Гц); 2.02 (3H, s); 0.91 (1H, s); 0.43-0.38 (2H, m); 0.14-0.10 (2H, m).

APCI-MS m/z: 548,2 [MH⁺].

Пример 59 5-[(3-Гидроксипирролидин-1-ил)метил]-6-метил-N-[4-

(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-

дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.97 (1H, t, J 6.1 Гц); 8.37 (1H, s); 7.90-7.85 (4H, m); 7.80 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.70 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.54 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.71 (1H, d, J 4.2 Гц); 4.58 (2H, d, J 6.1 Гц); 4.20 (1H, dt, J 9.7, 3.7 Гц); 3.49 (2H, s); 3.17 (3H, s);

2.79-2.74 (1H, m); 2.58 (1H, t, J 7.6 Гц); 2.50-2.45 (1H, m); 2.35-2.32 (1H, m); 2.03 (3H, s); 2.00-1.97 (1H, m); 1.57-1.53 (1H, m).

APCI-MS m/z: 564,2 [MН⁺].

Пример 60 5-(2-Гидроксиэтокси)-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

а) 5-Гидрокси-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

К охлажденной во льду 35% перекиси водорода (11,11 г, 114,4 ммоль) добавляли концентрированную серную кислоту (8,92 г, 91,0 ммоль) и 5-ацетил-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (Пример 35 (в), 2,2 г, 4,1 ммоль) в ДХМ (3 мл). Смесь энергично перемешивали и нагревали при 45°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли ее по каплям к охлажденной во льду смеси этилацетата (100 мл) и насыщенного водного раствора карбоната натрия при перемешивании. Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя *трет*-бутилметиловым эфиром/метанолом (10:0,2), с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 52%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.66 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.97 (1H, s); 8.16 (1H, s); 7.81 (3H, m); 7.74 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.51 (3H, t, J 4.1 Гц); 7.43 (1H, d, J 7.8 Гц); 4.68 (2H, td, J 9.5, 4.5 Гц); 3.16 (1H, quintet, J 6.9 Гц); 2.04 (3H, s); 1.28 (6H, d, J 6.9 Гц).

APCI-MS m/z: 509,1 (MН⁺).

б) 2-({5-({[4-(Изопропилсульфонил)бензил]амино}карбонил)-2-метил-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил}окси)этилацетат

Смесь 5-гидрокси-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (1,05 г, 2,06 ммоль), 2-бромэтилацетата (1,03 г, 6,17 ммоль), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (0,94 г, 6,17 ммоль) в безводном ДМФ (2,5 мл) нагревали при 80°C в течение 25 мин в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали

водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом от *трет*-бутилметилового эфира до 2,5% метанола в *трет*-бутилметилом

5 эфире, с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-зеленого твердого вещества (0,87 г, 52%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.11 (1H, t, J 5.8 Гц); 8.58 (1H, s); 7.79 (3H, d, J 8.4 Гц); 7.73 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.48 (3H, d, J 8.2 Гц); 7.41 (1H, d, J 7.9 Гц); 4.67 (2H, ddd, J 21.7, 15.6 и 6.1 Гц); 4.38 (2H, dd, J 5.4, 4.0 Гц); 4.21 (2H, dd, J 5.2, 3.7 Гц); 3.13 (1H, septet, J 9.0 Гц); 2.10 (3H, s); 2.04 (3H, s); 1.26 (6H, d, J = 6.9 Гц).

15 APCI-MS m/z: 595,1 [MН⁺].

в) 5-(2-Гидроксиэтокси)-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 2-({5-({[4-(изопропилсульфонил)бензил]амино}карбонил)-2-метил-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил}окси)этилацетата (0,87 г, 1,46 ммоль), метанола (5 мл) и 2 М раствора гидроксида натрия (0,2 мл, 0,4 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20

25 мин. Раствор подкисляли уксусной кислотой, разбавляли водой и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-зеленого твердого вещества (0,65 г, 82%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.13 (1H, t, J 5.7 Гц); 8.59 (1H, s); 7.79 (3H, d, J 8.4 Гц); 7.73 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.51-7.46 (3H, m); 7.42 (1H, d, J 7.8 Гц); 4.67 (2H, ddd, J 21.7 15.6, 6.1 Гц); 4.12 (2H, t, J 4.5 Гц); 3.96 (2H, septet, J 9.6 Гц); 3,14 (1H, septet, J 9.6 Гц); 2.06 (3H, s); 1.83 (1H, t, J 6.0 Гц); 1.26 (6H, d, J 6.9 Гц).

35 APCI-MS m/z: 553,1 [MН⁺].

Пример 61 2-Метил-5-({[4-(метилсульфонил)бензил]амино}карбонил)-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил-ацетат

40 Соединение, указанное в заголовке, получили как побочный продукт во время синтеза 5-гидрокси-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида, когда последнее

45 соединение было получено с помощью методики, аналогичной описанной для Примера 60 (а).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.93 (1H, t, J 6.1 Гц); 8.33 (1H, s); 7.96-7.80 (4H, m); 7.75 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.54 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.59 (2H, d, J 6.2 Гц); 3.17 (3H, s); 2.32 (3H, s); 1.89 (3H, s).

APCI-MS m/z: 523,3 [MH⁺].

Пример 62 55-Метокси-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Раствор 5-гидрокси-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (Пример 61, 15 мг, 0,031 ммоль) и K₂CO₃ (13,8 мг, 0,1 ммоль) в ацетоне (1 мл) нагревали до 60°C. Через 15 минут смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли йодометан (7 мг, 0,050 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 30 минут при 60°C. Затем смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (14 мг, 90%).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10.11 (1H, t, J=5.9 Гц); 8.39 (1H, s); 7.90-7.85 (5H, m); 7.81 (4H, t, J=7.9 Гц); 7.71 (1H, d, J=8.0 Гц); 7.54 (3H, d, J=8.3 Гц); 4.59 (2H, d, J=6.0 Гц); 3.81 (3H, s); 3.18 (4H, s); 1.95 (3H, s).

APCI-MS m/z: 495,5 [MH⁺].

Пример 63 5-(3-Метоксипропокси)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

К раствору 5-гидрокси-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (Пример 61, 10 мг, 0,02 ммоль), йодида лития (2,7 мг, 0,02 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (7 мг, 0,04 ммоль) в ДМФ (1 мл), добавляли 1-бром-3-метоксипропан (6,1 мг, 0,04 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение 60 минут при 40°C. Затем смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (5 мг, 45%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.58 (1H, s); 10.2 (1H, t); 7.87 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.80 (1H, d); 7.74 (1H, t); 7.52 (3H, d, J 8.4 Гц); 7.4 (1H, d); 4.67 (2H, t, J 5.6 Гц); 4.10 (2H, t, J 6.3 Гц); 3.56 (2H, t, J 6.1 Гц); 3.37 (3H, s); 3.02 (3H, s); 2.05 (3H, s).

APCI-MS m/z: 553,2 [MH⁺].

Пример 64 2-Метил-5-({[4-(метилсульфонил)бензил]амино}карбонил)-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил-метансульфонат

К раствору 5-гидрокси-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (5 мг, 0,01 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (3 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли гидрохлорид 2-хлорэтиламина (2,3 мг, 0,02 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение 60 минут при 40°C. Затем смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (3 мг, 54%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.88 (2H, d, J 8.4 Гц); 7.83 (1H, s); 7.77 (1H,); 7.55-7.50 (3H, m); 7.48-7.43 (1H, m); 4.67 (2H, t, J 6.3 Гц); 3.33 (3H, s); 3.02 (3H, s); 2.15 (3H, s).

APCI-MS m/z: 559,1 [M⁺].

Пример 65 5-Этоксид-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 5-гидрокси-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (Пример 61, 40,7 мг, 0,08 ммоль), йодозтана (0,4 мл, 5,0 ммоль), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (0,6 г, 4,1 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) перемешивали при 85°C в течение 30 минут в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (11,5 мг, 26%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.19 (1H, t, J 5.8 Гц); 8.57 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.81 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.74 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.52 (3H, d, J 8.4 Гц); 7.43 (1H, d, J 7.7 Гц); 4.69 (2H, m); 4.09 (2H, q, J 7.0 Гц); 3.01 (3H, s); 2.05 (3H, s); 1.41 (3H, t, J 7.0 Гц).

APCI-MS m/z: 509,0 [M⁺].

Пример 66 5-(2-Гидроксиэтоксид)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Соединение, указанное в заголовке, получили с помощью методики, аналогичной описанной для Примера 60.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.15 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.60 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.81 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.74 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.52 (3H, d, J 8.3 Гц); 7.43 (1H, d, J 7.8

Гц); 4.67 (2H, m); 4.13 (2H, t, J 4.5 Гц); 3.98 (2H, q, J 20.3 Гц); 3.02 (3H, s); 2.08 (3H, s); 1.86 (1H, t, J 6.0 Гц).

APCI-MS m/z: 525,1 [MН⁺].

Пример 67 5-(Цианометокси)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида трифторацетат

Соединение, указанное в заголовке, получили с помощью методики, аналогичной описанной для Примера 65.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.12 (1H, t, J 5.6 Гц); 8.61 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.84 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.76 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.51 (3H, d, J 8.2 Гц); 7.45 (1H, d, J 8.0 Гц); 4.82 (2H, s); 4.69 (2H, ddd, J 21.5, 15.4, 6.1 Гц); 3.02 (3H, s); 2.14 (3H, s).

APCI-MS m/z: 520,0 [MН⁺].

Пример 68 2-({2-Метил-5-([4-(метилсульфонил)бензил]амино)карбонил}-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил}окси)этил-ацетат

Соединение, указанное в заголовке, получили с помощью методики, аналогичной описанной для Примера 60.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.13 (1H, t, J 5.7 Гц); 8.59 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.4 Гц); 7.81 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.75 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.52 (3H, d, J 8.4 Гц); 7.43 (1H, d, J 8.0 Гц); 4.67 (2H, t, J 5.7 Гц); 4.40 (2H, dd, J 5.4, 3.9 Гц); 4.22 (2H, dd, J 5.2, 3.8 Гц); 3.02 (3H, s); 2.12 (3H, s); 2.05 (3H, s).

APCI-MS m/z: 567,2 [MН⁺].

Пример 69 5-[2-(Диметиламино)-2-оксоэтокс]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида

а) трет-Бутил-({2-метил-5-([4-(метилсульфонил)бензил]амино)-карбонил}-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил}окси)-ацетат

Соединение, указанное в заголовке, получили в условиях, подобных описанным для Примера 60.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.15 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.51 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.4 Гц); 7.81 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.74 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.51 (3H, m); 7.43 (1H, d, J 7.8 Гц); 4.67 (2H, ddd, J 20.6, 15.2 и 5.8 Гц); 4.57 (2H, s); 3.01 (3H, s); 2.14 (3H, s); 1.51 (9H, s).

APCI-MS m/z: 595,3 [MН⁺].

б) ({2-Метил-5-({[4-(метилсульфонил)бензил]амино}карбонил)-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил}окси)уксусная кислота

К раствору *трет*-бутил-({2-метил-5-({[4-(метилсульфонил)бензил]-амино}карбонил)-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил}-окси)ацетат (103 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (3 мл) и метаноле (2 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (0,6 мл, 1,2 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (87,7 мг, 95%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10.48 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.58 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.4 Гц); 7.82 (1H, d, J 8.1 Гц); 7.75 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.51 (3H, d, J 23.6 Гц); 7.44 (1H, d, J 7.9 Гц); 4.78 (2H, s); 4.67 (2H, ddd, J 21.7, 15.5, 6.1 Гц); 3.02 (3H, s); 2.14 (3H, s).

APCI-MS m/z : 539,1 [MH^+].

в) 5-[2-(Диметиламино)-2-оксоэтокси]-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)-бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида

Смесь ({2-метил-5-({[4-(метилсульфонил)бензил]амино}карбонил)-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-ил}окси)уксусной кислоты (87,5 мг, 0,16 ммоль) и тионилхлорида (0,6 мл, 8,24 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при 35°C в течение 30 минут в атмосфере аргона. Смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Последние следы тионилхлорида удаляли азеотропным выпариванием с толуолом. Остаток растворяли в ДХМ (4 мл) и добавляли диметиламин (0,5 мл). После 5 минут перемешивания при температуре окружающей среды реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (47,7 мг, 53%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10.19 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.48 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.80 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.73 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.51 (3H, d, J 8.1 Гц); 7.44 (1H, d, J 8.3 Гц); 4.81 (2H, s); 4.66 (2H, dd, J 20.7, 9.5 Гц); 3.02 (6H, d, J 4.8 Гц); 2.99 (3H, s); 2.16 (3H, s).

APCI-MS m/z : 566,2 [MH^+].

Пример 70 5-(2-Аминоэтокси)-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида

К раствору 5-гидрокси-6-метил-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (Пример 60 (а), 25 мг, 0,049 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (15 мг, 0,099 ммоль) в NMP (1,5 мл), добавляли гидрохлорид 2-хлорэтиламина (1,5 мг, 0,099 ммоль), и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 10 минут при 70°C. Затем смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (8 мг, 25%).

^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 10.11 (1H, t, $J=6.1$ Гц); 8.38 (1H, s); 7.90 (2H, d, $J=7.8$ Гц); 7.83-7.78 (3H, m); 7.72 (1H, d, $J=8.0$ Гц); 7.54 (2H, d, $J=8.3$ Гц); 4.61 (2H, d, $J=6.2$ Гц); 3.93 (2H, t, $J=5.6$ Гц); 3.42-3.31 (2H, m); 2.86 (2H, t, $J=5.6$ Гц); 1.97 (3H, s, $J=4.6$ Гц); 1.14 (3H, s); 1.12 (3H, s).

APCLMS m/z : 552,2 [MH^+].

Пример 71 5-(Ацетиламино)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-5-нитро-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (Пример 2, 15,3 мг, 0,03 ммоль) и порошка железа (20 мг, 0,36 ммоль) в уксусной кислоте (1,5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Порошок железа отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме. К остатку добавляли уксусный ангидрид (0,25 мл, 2,6 ммоль), ДМФ (1 мл) и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 30 минут ее нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (3,5 мг, 22%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.94 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.47 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.4 Гц), 7.81 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.74 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.53 (1H, s); 7.50 (2H, d, J 8.4 Гц); 7.46 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.13 (1H, s); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.20 (3H, s); 1.99 (3H, s).

APCI-MS m/z : 522,1 [MH^+].

Пример 72 N-[4-(Изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-5-[3-(метиламино)пропокси]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

а) 5-(3-Бромпропокси)-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Раствор 5-гидрокси-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (500 мг, 0,98 ммоль), CsCO₃ (1,28 мг, 3,94 ммоль) и 1,3-дибромпропана (795 мг, 3,94 ммоль) в ДМФ (6 мл) нагревали до 70°C в течение 30 минут. После охлаждения смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (100 мг, 16%).

APCI-MS m/z: 629,2 [M⁺].

б) N-[4-(Изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-5-[3-(метиламино)пропокси]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Раствор 5-(3-бромпропокси)-N-[4-(изопропилсульфонил)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (30 мг, 0,048 ммоль) и метанамина (0,5 мл, 2 М в ТГФ) нагревали в микроволновой печи в течение 60 минут при 50°C. Затем эту смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (13 мг, 46%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10.06 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.43 (1H, s); 7.68-7.66 (3H, m); 7.61 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.37 (3H, d, J 8.4 Гц); 7.31 (1H, d, J 7.6 Гц); 4.55 (2H, t, J 5.8 Гц); 3.98 (2H, t, J 6.1 Гц); 3.06-3.00 (1H, m); 2.75 (2H, t, J 7.0 Гц); 2.40 (3H, s); 1.95 (2H, t); 1.91 (3H, s); 1.15 (3H, s); 1.14 (3H, s).

APCI-MS m/z: 580,2 [M⁺].

Пример 73 5-(1-Метоксиэтил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

К раствору 6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (Пример 9, 20,7 мг, 0,04 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (0,05 мл). Смесь перемешивали при 65°C в течение ночи, а затем нейтрализовали водным раствором гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (5,9 мг, 27%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10.01 (1H, t, J 5.8 Гц); 8.72 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.81 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.75 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.52 (3H, d, J 28.4 Гц); 7.44 (1H, t, J 6.6 Гц); 4.67 (2H, m); 4.44 (1H, dq, J 0.1, 6.3 Гц); 3.29 (3H, d, J 1.0 Гц); 3.01 (3H, s); 2.09 (3H, s); 1.48 (3H, dd, J 6.5, 2.1 Гц).

APCI-MS m/z: 523,0 [MH^+].

Пример 74 5-(2-Бром-1-метоксиэтил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)-бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (Пример 9, 66.9 мг, 0.14 ммоль), N-бромсукцинимид (37,7 мг, 0,21 ммоль) и дибензоилпероксида (7,1 мг, 0,03 ммоль) в метаноле (2 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (44 мг, 52%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.94 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.69 (1H, d, J 0.8 Гц); 7.88 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.83 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.76 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.52 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.50 (1H, s); 7.44 (1H, t, J 7.2 Гц); 4.68 (2H, m); 4.54 (1H, t, J 6.7 Гц); 3.67 (1H, m); 3.46 (1H, m); 3.37 (3H, d, J 1.1 Гц); 3.02 (3H, s); 2.13 (3H, s).

APCI-MS m/z: 600,1, 601.1, 602.1, 603.2 [MH^+].

Пример 75 5-(1-Изопропоксиэтил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)-бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Соединение, указанное в заголовке, получили с помощью методики, аналогичной описанной для Примера 73.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10.02 (1H, t, J 5.8 Гц); 8.76 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.3 Гц); 7.81 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.74 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.52 (3H, d, J 25.3 Гц); 7.43 (1H, t, J 6.7 Гц); 4.68 (3H, m); 3.56 (1H, td, J 6.1, 3.7 Гц); 3.01 (3H, s); 2.10 (3H, s); 1.44 (3H, dd, J 6.5 и 2.2 Гц); 1.18 (6H, dd, J 10.8 и 6.1 Гц).

APCI-MS m/z: 551,2 [MH^+].

Пример 76 4-Метансульфонил-бензиламид 5-(N¹-изобутирил-гидразинокарбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

а) 4-Метансульфонил-бензиламид 5-гидразинокарбонил-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Соединение, полученное в Примере 11 (0,051 г, 0,14 ммоль), в ДХМ (5 мл) обрабатывали SOCl_2 (5 мл), и колбу запаивали и перемешивали магнитной мешалкой в течение 2 ч, когда LC-MS показала, что реакция завершена. Сырую смесь выпаривали в вакууме с получением промежуточного хлорангидрида в виде желтого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в 1,4-диоксане (5 мл, высушен над молекулярными ситами) и добавляли гидрат гидразина (0,05 г, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут, и LC-MS показала полное образование соединения, указанного в заголовке. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (0,036 г, 70%), в виде белого твердого вещества после лиофилизации чистых фракций.

APCI-MS m/z : 523,2 $[\text{MH}^+]$.

б) 4-Метансульфонил-бензиламид 5-(N^1 -изобутирил-гидразинокарбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Соединение, полученное на стадии (а) (0,025 г, 0,047 ммоль), в сухом ТГФ (10 мл) перемешивали и добавляли изомасляный ангидрид (0,040 г, 0,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и LC-MS показала полное превращение исходного вещества в желаемый амид. Растворитель выпаривали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (0,024 г, 85%), в виде белого порошка после лиофилизации чистых фракций.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10.25 (1H, bs); 9.89 (1H, bs); 9.79 (1H, t, J 6.2 Гц); 8.50 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.94-7.90 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.5 Гц); 7.84 (1H, t, J 7.7 Гц); 7.74 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.55 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.63-4.56 (2H, m); 3.18 (3H, s); 2.55-2.49 (1H, p, J 6.8 Гц); 2.18 (3H, s); 1.08 (6H, d, J 6.8 Гц).

APCI-MS m/z : 593,2 $[\text{MH}^+]$.

Соединения Примеров 77-87 и 91-97 получили, используя методику, аналогичную описанной для Примера 12.

Пример 77 N^5 -Метокси-6-метил- N^3 -[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 11.74 (1H, bs); 9.79 (1H, t); 8.41 (1H, s); 7.95-7.70 (6H, m); 7.54 (2H, d); 4.58 (2H, d); 3.70 (3H, s); 3.18 (3H, s); 2.13 (3H, s).

APCI-MS m/z: 538,1 [MН⁺].

Пример 78 *N*⁵-Метокси-*N*⁵,6-диметил-*N*³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ 9.83 (1H, t); 8.36 (1H, s); 8.01 (1H, bs); 7.94-7.76 (5H, m); 7.54 (2H, d); 4.58 (2H, d); 3.59 (3H, s); 3.28 (3H, s); 3.18 (3H, s); 2.00 (3H, s).

APCI-MS m/z: 552,2 [MН⁺].

Пример 79 5-[(2,5-Диметил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)карбонил]-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ 9.86 (1H, q); 8.29 (0.5H, d); 8.26 (0.5H, s); 8.06 (0.5H, bs); 8.01 (0.5H, bs); 7.95-7.74 (5H, m); 7.55 (2H, d); 5.83 (2H, dt); 4.80 (1H, bt); 4.58 (2H, d); 4.49 (1H, bd); 3.17 (3H, s); 2.03 (1H, d); 1.92 (1H, d); 1.34 (3H, d); 1.08 (2H, d); 1.05 (1H, m).

APCI-MS m/z: 588,2 [MН⁺].

Пример 80 6-Метил-*N*³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-*N*⁵-пирролидин-1-ил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ 9.84 (2H, bt); 8.43 (1H, s); 7.99-7.78 (5H, m); 7.72 (1H, d); 7.54 (2H, d); 4.58 (2H, d); 3.18 (3H, s); 3.02 (4H, bs); 2.13 (3H, s); 1.80 (4H, bs).

APCI-MS m/z: 577,2 [MН⁺].

Пример 81 6-Метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-5-(пирперидин-1-илкарбонил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ 9.88 (1H, t); 8.20 (1H, s); 8.03 (1H, d); 7.94-7.74 (5H, m); 7.54 (2H, d); 4.58 (2H, bs); 3.79-3.22 (4H, m); 3.18 (3H, s); 1.93 (3H, s); 1.69-1.36 (6H, m).

APCI-MS m/z: 576,2 [MН⁺].

Пример 82 6-Метил-*N*³-[4-(метилсульфонил)бензил]-*N*⁵-морфолин-4-ил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ 9.82 (1H, t); 9.57 (0.8H, s); 9.22 (0.2H, s); 8.41 (0.8H, s); 8.36 (0.2H, s); 8.00-7.76 (5H, m); 7.72 (1H, d); 7.54 (2H, d); 4.58 (2H, d); 3.66 (4H, m); 3.17 (3H, s); 2.84 (3.2H, m); 2.73 (0.8H, bs); 2.11 (0.8H, s); 2.02 (0.2H, s).

APCI-MS m/z: 593,2 [MН⁺].

Пример 83 6-Метил-5-[(4-метилпиперидин-1-ил)карбонил]-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.88 (1H, t); 8.19 (1H, bd); 8.08-7.73 (6H, m); 7.72 (1H, d); 7.5 (2H, d); 4.58 (2H, bs); 4.43 (1H, bs); 3.72 (1H, bs); 3.17 (3H, s); 3.05 (1H, m); 2.76 (1H, m); 1.93 (3H, d); 1.77-1.55 (3H, m); 1.19-0.80 (5H, m).

APCI-MS m/z: 590,2 [MН⁺].

Пример 84 6-Метил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-N⁵-пиперидин-1-ил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.82 (1H, t); 9.64 (0.8H, s); 9.12 (0.2H, s); 8.39 (0.8H, s); 8.35 (0.2H, s); 8.00-7.77 (5H, m); 7.72 (1H, d); 7.54 (2H, d); 4.58 (2H, d); 3.19 (3H, s); 2.84 (3H, m); 2.11 (0.8H, bs); 2.02 (0.2H, s); 1.66-1.53 (4H, m); 1.53-1.32 (3H, m).

APCI-MS m/z: 591,2 [MН⁺].

Пример 85 N⁵-(*тrem*-Бутил)-N⁵,6-диметил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.88 (1H, t); 8.19 (1H, s); 7.99 (1H, d); 7.91-7.73 (5H, m); 7.54 (2H, d); 4.58 (2H, bs); 3.18 (3H, s); 2.91 (3H, s); 1.95 (3H, s); 1.45 (9H, s).

APCI-MS m/z: 578,2 [MН⁺].

Пример 86 N⁵-Бутил-N⁵,6-диметил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9.88 (1H, t); 8.19 (1H, d); 8.01 (1H, s); 7.95-7.74 (5H, m); 7.54 (2H, d); 4.58 (2H, bs); 3.18 (3H, s); 2.95 (1.2H, s); 2.94 (1.8H, s); 1.92 (1.8H, s); 1.91 (1.2H, s); 1.63-1.40 (2H, m); 1.40-1.10 (2H, m); 0.92 (1.8H, t); 0.83 (1.2H, t).

APCI-MS m/z: 578,2 [MН⁺].

Пример 87 N⁵-Этил-N⁵-изопропил-6-метил-N³-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9.90 (1H, t); 8.20 (0.3H, s); 8.15 (0.7H, s); 8.10-7.95 (1H, m); 7.95-7.75 (5H, m); 7.54 (2H, d); 4.58 (2H, bs); 4.02 (1H, bs); 3.36 (2H, bs); 3.18 (3H, s); 1.91 (3H, s); 1.32-0.96 (9H, m).

APCI-MS m/z : 578,2 [MH^+].

Соединения Примеров 88-90 получили, используя методику, аналогичную описанной для Примера 76.

Пример 88 4-Метансульфонил-бензиламид 5-[N¹-(формил-гидразинокарбонил)]-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10.43 (1H, s); 10.13 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.2 Гц); 8.52 (1H, s); 8.11 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.65 Гц); 7.87 (1H, d, J 8.21); 7.74 (1H, d, J 8.21 Гц); 7.55 (2H, d, J 8.21 Гц); 4.63-4.54 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s).

APCI-MS m/z : 551,2 [MH^+].

Пример 89 Этиловый эфир N¹-[5-(4-метансульфонил-бензилкарбамоил)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбонил]-гидразинкарбоновой кислоты

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10.23 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.1 Гц); 9.23 (1H, s); 8.47 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, d, J 8.2 Гц); 7.87 (2H, d, J 8.4 Гц); 7.82 (1H, d, J 7.7 Гц); 7.74 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.54 (2H, d, J 8.4 Гц); 4.65-4.55 (2H, m); 4.14-4.01 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.16 (3H, s); 1.25-1.15 (3H, m).

APCI-MS m/z : 595,2 [MH^+].

Пример 90 5-([2-[(Этиламино)карбонотиоил]гидразино}карбонил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10.26 (1H, s); 9.81 (1H, t, J 6.0 Гц); 9.23 (1H, s); 8.71 (1H, s); 8.14 (1H, bs); 7.95-7.81 (4H, m); 7.71 (1H, d, J 8.0 Гц); 7.55 (2H, d, J 8.3 Гц); 4.60 (2H, d, J 6.1 Гц); 3.54-3.44 (2H, m); 3.18 (3H, s); 2.16 (3H, s); 1.08 (3H, t, J 7.1 Гц).

APCI-MS m/z : 610,2 [MH^+].

Пример 91 5-(Изоксазолидин-2-илкарбонил)-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9.79 (1H, t); 8.41 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.93-7.74 (5H, m); 7.54 (2H, d); 4.58 (2H, d); 3.96 (2H, t); 3.76 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.31 (2H, p); 2.05 (3H, s).

APCI-MS m/z: 564,3 $[\text{MH}^+]$.

Пример 92 5-(Метокси-метил-амид) 3-[4-(пропан-2-сульфонил)-бензиламид] 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9.87 (1H, bt); 8.67 (1H, s); 7.84-7.74 (4H, m); 7.52-7.49 (3H, bd); 7.45-7.43 (1H, bd); 4.74-4.64 (2H, m); 3.62 (3H, s); 3.38 (3H, s); 3.19-3.13 (1H, m); 2.13 (3H, s); 1.28 (6H, d, J 6.8 Гц).

APCI-MS m/z: 580 $[\text{MH}^+]$.

Пример 93 3-(4-Этансульфонил-бензиламид) 5-(метокси-метил-амид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9.87 (1H, bt); 8.67 (1H, s); 7.86-7.82 (3H, m); 7.78-7.74 (1H, bt); 7.53-7.50 (3H, m); 7.45-7.43 (1H, bd); 4.74-4.64 (2H, m); 3.66 (3H, s); 3.38 (3H, s); 3.09 (2H, q, J 7.5 Гц); 2.13 (3H, s); 1.26 (3H, t, J 7.5 Гц).

APCI-MS m/z: 566 $[\text{MH}^+]$.

Пример 94 (4-Циклопропансульфонил-бензиламид) 5-(метокси-метил-амид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.86 (1H, bt); 8.67 (1H, s); 7.84-7.82 (3H, bd); 7.78-7.74 (1H, bt); 7.51-7.49 (3H, bd); 7.45-7.43 (1H, bd); 4.73-4.63 (2H, m); 3.66 (3H, s); 3.38 (3H, s); 2.46-2.39 (1H, m); 1.35-1.31 (2H, m); 1.04-0.99 (2H, m).

APCI-MS m/z: 578 $[\text{MH}^+]$.

Пример 95 5-[(2-Гидрокси-этил)-амид] 3-(4-метансульфонил-бензиламид) 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9.82 (1H, t, J 6.0 Гц); 8.48 (1H, s); 8.48 (1H, t, J 5.6 Гц); 7.93-7.89 (1H, m); 7.90 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.83 (1H, t, J 7.6 Гц); 7.72 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.54 (2H, d, J 8.2 Гц); 4.74 (1H, bs); 4.64-4.54 (2H, m); 3.50 (2H, t, J 6.2 Гц); 3.32-3.25 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.14 (3H, s).

APCI-MS m/z: 552,2 $[\text{MH}^+]$.

Пример 96 4-Этансульфонил-бензиламид 5-(изоксазолидин-2-карбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.83 (1H, bt); 8.70 (1H, s); 7.85-7.81 (3H, m); 7.77-7.73 (1H, bt); 7.53-7.50 (3H, m); 7.45-7.43 (1H, bd); 4.73-4.63 (2H, m); 4.06 (2H, t, J 7.2 Гц); 3.91 (2H, t, J 7.2 Гц); 3.08 (2H, q, J 7.7 Гц); 2.48-2.41 (2H, m); 2.19 (3H, s); 1.26 (3H, t, J 7.7 Гц).

APCI-MS m/z: 579 [MH⁺].

Пример 97 4-Циклопропансульфонилбензиламид 5-(изоксазолидин-2-карбонил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.81 (1H, bt); 8.70 (1H, s); 7.84-7.81 (3H, m); 7.77-7.73 (1H, bt); 7.52-7.48 (3H, m); 7.45-7.43 (1H, bd); 4.73-4.62 (2H, m); 4.06 (2H, t, J 6.8 Гц); 3.91 (2H, t, J 7.2 Гц); 2.48-2.39 (3H, m); 2.19 (3H, s); 1.35-1.31 (2H, m); 1.04-0.99 (2H, m).

APCI-MS m/z: 590 [MH⁺].

Пример 98 4-Метансульфонил-бензиламид 5-(N-гидроксикарбамимидоил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

4-Метансульфонил-бензиламид 5-циано-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (Пример 1, 0,040 г, 0,082 ммоль), гидрохлорид гидроксиламина (0,015 г, 0,209 ммоль), NaOAc (0,017 г, 0,209 ммоль), этанол (3 мл), воду (0,1 мл) и магнитную мешалку помещали во флакон. Смесь нагревали при 90°C в течение ночи, LC-MS показала смесь 50:50 двух компонентов, один из которых имел ожидаемую молекулярную массу. Продукт выделяли препаративной ВЭЖХ с получением 0,012 г (28%) соединения, указанного в заголовке.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9.85 (1H, t, J 6.2 Гц); 9.53 (1H, s); 8.33 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 7.6 Гц); 7.86 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.85 (1H, s); 7.83 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.69 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.54 (2H, d, J 8.3 Гц); 5.88 (2H, bs); 4.64-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.07 (3H, s).

APCI-MS m/z: 523,2 [MH⁺].

Пример 99 N^3 -(Циклогексилметил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

а) Этил-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат

Суспензию 6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (Пример 1 (б), 13,1 г, 43,9 ммоль), карбоната натрия (5,2 г, 48,3 ммоль) и йодоэтана (10,6 г, 67,7 ммоль) в NMP (60 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу собирали, промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя *трет*-бутилметилловым эфиром/метанолом (10:0,4), с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого твердого вещества (12,5 г, 87%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8.21 (1H, d, J 7.4 Гц); 7.75 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.68 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 7.8 Гц); 6.25 (1H, d, J 7.4 Гц); 4.36 (2H, q, J 7.2 Гц); 2.03 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Гц).

APCI-MS m/z : 326,1 [MH^+].

б) Этил-5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат

К раствору этил-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (9,9 г, 30,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (45 мл) и ТФУ (38 мл) добавляли N-йодсукцинимид (6,89 г, 30,6 ммоль) в атмосфере азота. После 19 ч перемешивания при температуре окружающей среды растворитель концентрировали в вакууме. К остатку добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия для нейтрализации остаточной ТФУ. Органическую фазу собирали, промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/метанолом (10:0,2), с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого твердого вещества (11,4 г, 83%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8.52 (1H, s); 7.76 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.69 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.46 (1H, s); 7.38 (1H, d, J 7.7 Гц); 4.36 (2H, q, J 7.1 Гц); 2.26 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Гц).

APCI-MS m/z : 452,0 [MH^+].

в) Этил-5-[(диметиламино)карбонил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)-фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат

Этил-5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (2,6 г, 5,76 ммоль), ацетат палладия (II) (16,4 мг, 0,07 ммоль), трифенилфосфин (38,7 мг, 0,15 ммоль), безводный диметиламин (5 мл) и безводный этанол (20 мл) помещали в автоклав из нержавеющей стали (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C при давлении монооксида углерода 5,5 атмосфер в течение 2 ч. После охлаждения избыток монооксида углерода высвобождали в вытяжном шкафу, и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (1,3 г, 58%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8.16 (1H, s); 7.77 (1H, d, J 7.9 Гц); 7.70 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.49 (1H, s); 7.41 (1H, d, J 7.9 Гц); 4.36 (2H, q, J 7.1 Гц); 3.09 (6H, d, J 30.2 Гц); 2.04 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Гц).

APCI-MS m/z : 397,2 [MH^+].

г) 5-[(Диметиламино)карбонил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)-фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

К раствору этил-5-[(диметиламино)карбонил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,28 г, 3,2 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (1 мл) добавляли по каплям 2 М гидроксид натрия (1,7 мл, 3,4 ммоль) в течение 1 ч. После дополнительных 2 ч перемешивания при температуре окружающей среды раствор подкисляли до pH 1 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,92 г, 77%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8.47 (1H, s); 7.88 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.80 (1H, t, J 7.9 Гц); 7.56 (1H, s); 7.48 (1H, d, J 7.9 Гц); 3.12 (6H, d, J 36.0 Гц); 2.15 (3H, s).

APCI-MS m/z : 369,1 [MH^+].

д) N^3 -(Циклогексилметил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)-фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

Смесь 5-[(диметиламино)карбонил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)-фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (12 мг, 0,03 ммоль), HATU (15 мг, 0,04 ммоль), HOAT (7 мг, 0,04 ммоль) и DIEA (13 мг, 0,1 ммоль) в NMP (160 мкл) добавляли к (циклогексилметил)амину в NMP (135 мкл, 0,3 М, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток растворяли в ацетонитриле/воде, 50/50, до суммарного объема 1,6 мл, и очищали, используя препаративную ВЭЖХ, с получением соединения, указанного в заголовке (8 мг, 58%).

RT (C_{18} , УФ 220 нм): 7,3 мин.

APCI-MS m/z: 464,2 [MH^+].

Соединения Примеров 100-146 получили, используя методику, аналогичную описанной для Примера 99.

Пример 100 N^5N^5 ,6-Триметил-2-оксо- N^3 -(пиридин-3-илметил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C_{18} , УФ 220 нм): 5,0 мин.

APCI-MS m/z: 459,2 [MH^+].

Пример 101 N^5N^5 ,6-Триметил- N^3 -(2-морфолин-4-илэтил)-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C_{18} , УФ 220 нм): 4,9 мин.

APCI-MS m/z: 481,1 [MH^+].

Пример 102 N^5N^5 ,6-Триметил- N^3 -(3-морфолин-4-илпропил)-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C_{18} , УФ 220 нм): 5,0 мин.

APCI-MS m/z: 495,2 [MH^+].

Пример 103 N^3 -Бензил- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)-фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C_{18} , УФ 220 нм): 6,8 мин.

APCI-MS m/z: 458,2 [MH^+].

Пример 104 N^3 -[2-(1H-Индол-3-ил)этил]- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 6,9 мин.

APCI-MS m/z: 511,1 [MН⁺].

Пример 105 N⁵N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-(1-фенилэтил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 7,0 мин.

APCI-MS m/z: 472,3 [MН⁺].

Пример 106 N⁵N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-(2-фенилэтил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,3 мин.

APCI-MS m/z: 472,1 [MН⁺].

Пример 107 N⁵N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-[(2R)-2-фенилциклопропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,5 мин.

APCI-MS m/z: 484,1 [MН⁺].

Пример 108 N³-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-ил)-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,4 мин.

APCI-MS m/z: 484,1 [MН⁺].

Пример 109 N³-[2-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)этил]-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,2 мин.

APCI-MS m/z: 516,2 [MН⁺].

Пример 110 5-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]карбонил}-N,N,2-триметил-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 3,1 мин.

APCI-MS m/z: 481,3 [MН⁺].

Пример 111 N³-[(1-Этилпирролидин-2-ил)метил]-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 3,5 мин.

APCI-MS m/z: 479,2 [MН⁺].

Пример 112 N⁵N⁵,6-Триметил-N³-[3-(2-метилпиперидин-1-ил)пропил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 3,7 мин.

APCI-MS m/z: 507,2 [MН⁺].

Пример 113 N⁵N⁵,6-Триметил-N³-(1-нафтилметил)-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,7 мин.

APCI-MS m/z: 508,1 [MН⁺].

Пример 114 N³-(1,3-Бензодиоксол-5-илметил)-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,1 мин.

APCI-MS m/z: 502,1 [MН⁺].

Пример 115 N³-(3,4-Дифторбензил)-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,4 мин.

APCI-MS m/z: 494,2 [MН⁺].

Пример 116 N³-(2-Хлор-4-фторбензил)-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,6 мин.

APCI-MS m/z: 510,1 [MН⁺].

Пример 117 N⁵N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-(2-тиенилметил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,0 мин.

APCI-MS m/z: 464,2 [MН⁺].

Пример 118 N³-(3,4-Дихлорбензил)-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,9 мин.

APCI-MS m/z: 526,1 [MН⁺].

Пример 119 N³-[2-(2,4-Дихлорфенил)этил]-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 6,0 мин.

APCI-MS m/z: 540,1 [MН⁺].

Пример 120 N³-(2-Циклогекс-1-ен-1-илэтил)-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,7 мин.

APCI-MS m/z: 476,2 [MН⁺].

Пример 121 N³-[1-(4-Хлорфенил)этил]-N⁵N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,8 мин.

APCI-MS m/z: 506,2 [MН⁺].

Пример 122 N⁵N⁶,6-Триметил-2-оксо-N³-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 4,0 мин.

APCI-MS m/z: 493,3 [MН⁺].

Пример 123 N⁵N⁶,6-Триметил-2-оксо-N³-(пиридин-4-илметил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 3,3 мин.

APCI-MS m/z: 459,2 [MН⁺].

Пример 124 N,N,2-Триметил-6-оксо-5-[(4-фенилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 4,1 мин.

APCI-MS m/z: 513,2 [MН⁺].

Пример 125 N,N,2-Триметил-6-оксо-5-[(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил)карбонил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 3,2 мин.

APCI-MS m/z: 514,3 [MН⁺].

Пример 126 N³-(2,3-Дигидро-1-бензофуран-5-илметил)-N⁵N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,1 мин.

APCI-MS m/z: 500,2 [MН⁺].

Пример 127 Метил-4-[(5-{[диметиламино]карбонил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-ил}карбонил)амино]метил-бензоат

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,1 мин.

APCI-MS m/z: 516,2 [MН⁺].

Пример 128 5-{[3-(Диметиламино)пирролидин-1-ил]карбонил}-N,N,2-триметил-6-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 3,1 мин.

APCI-MS m/z: 465,2 [MН⁺].

Пример 129 N⁵N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-[2-(2-тиенил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,2 мин.

APCI-MS m/z: 478,1 [MН⁺].

Пример 130 N⁵N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-(4-феноксибензил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 6,0 мин.

APCI-MS m/z: 550,3 [MН⁺].

Пример 131 N⁵N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-(3-тиенилметил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,0 мин.

APCI-MS m/z: 464,2 [MН⁺].

Пример 132 N³-[2-(4-мет-Бутилфенил)этил]-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 6,3 мин.

APCI-MS m/z: 528,2 [MН⁺].

Пример 133 N³-{2-[4-(Аминосульфонил)фенил]этил}-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 4,4 мин.

APCI-MS m/z: 551,2 [MН⁺].

Пример 134 N⁵N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-[4-(1H-пиразол-1-ил)бензил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,0 мин.

APCI-MS m/z: 524,2 [MН⁺].

Пример 135 N⁵N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-фенокси-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,1 мин.

APCI-MS m/z: 460,1 [MН⁺].

Пример 136 N³-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметил)-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,4 мин.

APCI-MS m/z: 516,2 [MН⁺].

Пример 137 N³-[(6-Фтор-4H-1,3-бензодиоксин-8-ил)метил]-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,2 мин.

APCI-MS m/z: 534,2 [MН⁺].

Пример 138 N³-(1-Бензотиен-3-илметил)-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,6 мин.

APCI-MS m/z: 514,1 [MН⁺].

Пример 139 N⁵N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 4,5 мин.

APCI-MS m/z: 480,2 [MН⁺].

Пример 140 N⁵N⁵,6-Триметил-N³-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 4,0 мин.

APCI-MS m/z: 462,2 [MН⁺].

Пример 141 N⁵N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-[(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 5,1 мин.

APCI-MS m/z: 524,2 [MН⁺].

Пример 142 N³-[(5-Метокси-4-оксо-4H-пиран-2-ил)метил]-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 3,9 мин.

APCI-MS m/z: 506,2 [MН⁺].

Пример 143 N³-(3-Азепан-1-илпропил)-N⁵N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C₁₈, УФ 220 нм): 3,7 мин.

APCI-MS m/z: 507,2 [MН⁺].

Пример 144 N^3 -(4-Цианобензил)- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C_{18} , УФ 220 нм): 5,0 мин.

APCI-MS m/z: 483,2 [MH^+].

Пример 145 N^5N^5 ,6-Триметил-2-оксо- N^3 -[3-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)пропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C_{18} , УФ 220 нм): 3,8 мин.

APCI-MS m/z: 492,2 [MH^+].

Пример 146 N^3 -{[(2R)-1-Этилпирролидин-2-ил]метил}- N^5N^5 ,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид

RT (C_{18} , УФ 220 нм): 3,4 мин.

APCI-MS m/z: 479,2 [MH^+].

Пример 147 5-Циклопропил-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

Смесь 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида (Пример 1 (г), 120,4 мг, 0,20 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (48,7 мг, 0,57 ммоль), фосфата калия (195,3 мг, 0,85 ммоль), трициклогексилфосфина (19,9 мг, 0,07 ммоль) и ацетата палладия (8,5 мг, 0,03 ммоль) в толуоле (4 мл) и воде (0,08 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (36 мг, 35%).

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 10.06 (1H, t, J 5.9 Гц); 8.48 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.4 Гц); 7.81 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.74 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.51 (3H, d, J 8.4 Гц); 7.42 (1H, d, J 7.7 Гц); 4.67 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.20 (3H, s); 1.76 (1H, dd, J 13.6, 3.0 Гц); 0.99 (2H, m); 0.70 (2H, q, J 5.1 Гц).

APCI-MS m/z: 505,1 [MH^+].

Пример 148 6-Метил-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-N-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

5-Ацетил-6-метил-*N*-[4-(метилсульфонил)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксаимид (пример 4, 55 мг, 0,11 ммоль), этан-1,2-диол (482 мг, 8,7 ммоль), моногидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (21 мг, 0,11 ммоль) и толуол (50 мл) помещали в круглодонную колбу (100 мл), оборудованную ловушкой Дина-Старка, конденсатором горячего орошения и магнитной мешалкой. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч. После охлаждения смесь нейтрализовали водным раствором гидрокарбоната натрия, и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (31,5 мг, 52%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.99 (1H, t); 8.90 (1H, s); 7.87 (2H, d); 7.81 (1H, d); 7.74 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d); 4.67 (2H, m); 4.07 (2H, m); 3.85 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.23 (3H, s); 1.67 (3H, s).

APCI-MS m/z : 551,0 [MH^+].

Пример 149 4-Метансульфонил-бензиламид 5-(4,5-дигидро-оксазол-2-ил)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифторметил-фенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Соединение, полученное в Примере 95 (0,022 г, 0,04 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2 мл). К этому раствору добавляли одну каплю SOCl_2 , и смеси давали стоять в течение 1 ч. LC-MS показала полное расходование исходного вещества. В результате выпаривания и последующей очистки на препаративной ВЭЖХ получили соединение, указанное в заголовке, 0,004 г (20%), в виде белого твердого вещества после лиофилизации чистых фракций.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.74 (1H, t, J 6.1 Гц); 8.78 (1H, s); 7.96 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 7.6 Гц); 7.86 (2H, d, J 8.2 Гц); 7.83 (1H, t, J 7.8 Гц); 7.76 (1H, d, J 7.8 Гц); 7.54 (2H, d, J 8.2 Гц); 4.65-4.55 (2H, m); 4.38 (2H, t, J 9.2 Гц); 3.99 (2H, t, J 9.2 Гц); 3.17 (3H, s); 2.4 (3H, s).

APCI-MS m/z : 534,1 [MH^+].

Пример 150 5-Циклопропил-6-метил-*N*-{[5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил]метил}-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксаимид

а) 5-Циклопропил-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

Этил-5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (Пример 99 (б), 0,77 г, 1,6 ммоль), толуол (35 мл), циклопропилбороновую кислоту (0,257 г, 3 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,072 г, 0,35 ммоль), $\text{P}(\text{c-Hex})_3$ (0,169 г, 0,6 ммоль), моногидрат K_3PO_4 (1,6 г, 6,9 ммоль), воду (0,7 мл) и магнитную мешалку помещали в герметичный безопасный стеклянный сосуд. Этот сосуд запаивали и нагревали (130°C) при перемешивании в течение ночи. LC-MS показала полное образование промежуточного этилового эфира. Смеси давали охладиться, и фазы разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (50 мл) и давали фазам разделиться. Органическую фазу промывали водой и рассолом, а затем высушивали Na_2SO_4 . В результате фильтрования и выпаривания получили сырое промежуточное соединение. Это вещество растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (5 мл). К этому раствору добавляли NaOH (1 М, 3 мл, 3 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C . ТГФ выпаривали, и остаточную водную фазу подкисляли и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Экстракты промывали водой и рассолом и окончательно высушивали над Na_2SO_4 . В результате фильтрования и выпаривания получили необходимую карбоновую кислоту (0,19 г, 33%).

APCI-MS m/z : 338,1 [MH^+]. Время удерживания 2,35 минуты.

б) 5-(Метилтио)пиридин-2-карбонитрил

5-Бром-пиридин-2-карбонитрил (2,63 г, 13,7 ммоль), метантиолат натрия (1,44 г, 20,5 ммоль), карбонат калия (3,79 г, 27,4 ммоль) в NMP (60 мл) перемешивали в запаянной колбе в течение ночи. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали несколько раз водой, рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого твердого вещества (2,0 г, 99%).

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8.54 (1H, d, J 2.3 Гц); 7.83-7.71 (2H, m); 2.60 (3H, s).

в) 5-(Метилсульфонил)пиридин-2-карбонитрил

5-(Метилтио)пиридин-2-карбонитрил (2,0 г, 13,3 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и охлаждали до -15°C и добавляли порциями 3-хлорпербензойную кислоту (6,75 г, 27,4 ммоль), поддерживая температуру между -15°C и -10°C .

Когда добавление было завершено, охлаждающую баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 2 М КОН и ДХМ. Органическую фазу отделяли, дважды промывали 2 М КОН, водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (2,15 г, 89%).

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 9.22 (1H, d, J 2.3 Гц); 8.54 (1H, dd, J 8.1, 2.3 Гц); 8.13 (1H, d, J 8.3 Гц); 3.27 (3H, s).

г) Гидрохлорид {[5~(метилсульфонил)пиридин-2-ил]метил}амин

5-(Метилсульфонил)пиридин-2-карбонитрил (2,15 г, 11,8 ммоль) растворяли в метаноле (230 мл). Добавляли 6 М HCl (1 мл) и 10% палладий на углеороде (234 мг), и смесь перемешивали при атмосферном давлении водорода в течение ночи. Катализатор удаляли фильтрованием через целлит, и растворитель выпаривали, добавляли воду, и раствор лиофилизировали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого порошка (2,34 г, 89%).

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 9.10 (1H, d, J 2.2 Гц); 8.36 (1H, dd, J 8.2, 2.4 Гц); 7.68 (1H, d, J 8.8 Гц); 4.29 (2H, s); 3.22 (3H, s).

д) 5-Циклопропил-6-метил-N-{[5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил]метил}-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид

5-Циклопропил-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту, гидрохлорид {[5~(метилсульфонил)пиридин-2-ил]метил}амин, HBTU и DIEA в NMP подвергали взаимодействию вместе в течение ночи. В результате очистки ВЭЖХ получили соединение, указанное в заголовке.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10.14 (1H, t, J 5.8 Гц); 8.98 (1H, d, J 2.3 Гц); 8.26 (1H, dd, J 8.2, 2.4 Гц); 8.18 (1H, s); 7.94-7.79 (3H, m); 7.74-7.68 (1H, m); 7.55 (1H, d, J 8.4 Гц); 4.6 (2H, d, J 5.9 Гц); 3.29 (3H, s); 2.13 (3H, s); 1.90-1.78 (1H, m); 0.99-0.90 (2H, m); 0.64-0.56 (2H, m).

APCI-MS m/z: 506,1 [MH^+].

Скрининг

Quenched-FRET анализ эластазы нейтрофилов человека

В анализе используют эластазу нейтрофилов человека (HNE), очищенную из сыворотки (Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry, 15, 836-841). HNE хранили в 50 mM NaOAc, 200 mM NaCl, pH 5,5 с добавлением 30% глицерина) при -20°C. Используемый субстрат протеазы представлял собой Elastase Substrate V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M. J. et al., 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64). Субстрат хранили в ДМСО при -20 °C. Добавления в анализ были следующими: тестируемые соединения и контроли добавляли в черные 96-луночные планшеты с плоским дном (Greiner 655076), 1 мкл в 100% ДМСО, после чего добавляли 30 мкл HNE в аналитическом буфере с 0,01% Тритоном X-100. Состав аналитического буфера был: 100 mM Трис (pH 7,5) и 500 mM NaCl. Фермент и соединения инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли 30 мкл субстрата в аналитическом буфере. Анализ останавливали после 30 минут инкубации при комнатной температуре добавлением 60 мкл останавливающего раствора (140 mM уксусная кислота, 200 mM монохлорацетат натрия, 60 mM ацетат натрия, pH 4,3). Флуоресценцию измеряли на инструменте Wallac 1420 Victor 2 при установках: возбуждение 380 нм, эмиссия 460 нм. Значения IC₅₀ определяли, используя соответствие кривой Xlfit с использованием модели 205.

При тестировании в вышеописанном скрининге соединения Примеров показали значения IC₅₀ для ингибирования активности эластазы нейтрофилов человека менее чем 30 мкМ, что указывает на то, что соединения по изобретению, как ожидают, обладают полезными терапевтическими свойствами. Результаты для образцов показаны в приведенной ниже таблице:

Соединение	Ингибирование эластазы нейтрофилов человека IC ₅₀ (нМ)
Пример 8	83
Пример 16	48
Пример 19	99
Пример 58	51
Пример 66	22

Примеры фармацевтических композиций

Таблетка

Соединение по изобретению: 50 мг

Маннит 187 мг

Предварительно желатинизированный крахмал 45 мг

Натрий-кроскармеллоза 9 мг

Гидроксипропилметилцеллюлоза 6 мг

Стеарат магния 3 мг

Общая масса 300 мг

Смешивают соединение по изобретению, маннит, крахмал (часть указанного количества), натрий-кроскармеллозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Смесь гранулируют с использованием крахмального клейстера, полученные гранулы опудривают стеаратом магния и прессуют в таблетку.

Капсула

Соединение по изобретению: 10 мг

Маннит 408 мг

Предварительно желатинизированный крахмал 80 мг

Коллоидный безводный диоксид кремния 2 мг

Общая масса 300 мг

Указанные вещества смешивают и полученной смесью заполняют желатиновую капсулу.

Инъекционный раствор

Соединение по изобретению: 2 мг

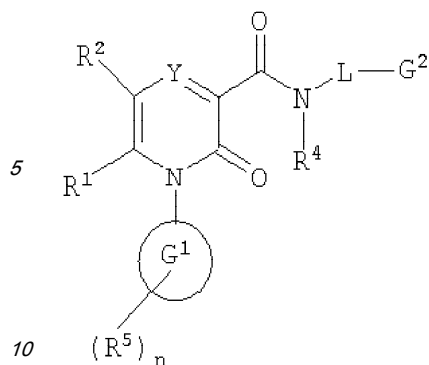
Декстроза 40 мг

Стерильная вода для инъекций сколько требуется

Соединение по изобретению и декстрозу растворяют в стерильной воде и полученный раствор ампулируют.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



(I)

15 где Y представляет собой CR³ или N;

R¹ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R² представляет собой:

1) CN, NO₂, OSO₂R⁴⁷, O-C₂₋₆алканоил, CO₂R⁴⁷, CHO или C₂₋₆алканоил; либо

2) C₁₋₆алкокси, возможно замещенный OH, C₁₋₆алкокси, CN, NR⁵⁴R⁵⁵, CONR⁵⁴R⁵⁵,

20 OCOR⁴⁷ или одним или более чем одним атомом F; либо

3) C₃₋₆ насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, возможно дополнительно замещенный C₁₋₆алкилом; либо

4) C₄₋₇ насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O и NR⁶², возможно дополнительно замещенное C₁₋₆алкилом; либо

5) CONR⁴⁸R⁴⁹, CONR⁵⁰NR⁴⁸R⁴⁹, C(=NOR⁵²)R⁵³, C(=NH)NHOR⁵² или NR⁴⁸R⁴⁹; либо

6) C₂₋₆алкенил или C₂₋₆алкинил; где указанная алкенильная или алкинильная группа возможно дополнительно замещена C₁₋₆алкокси либо пяти- или шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N; либо

7) C₁₋₆алкил, замещенный одним или более чем одним атомом F; либо

8) C₁₋₆алкил, замещенный одной или более чем одной группой, выбранной из галогена, OH, оксо, азида, NR⁴⁸R⁴⁹, C₁₋₆алкокси; либо

9) C₁₋₆алкил, замещенный пяти- или шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где указанное гетероароматическое кольцо возможно дополнительно замещено галогеном или C₁₋₆алкилом;

R⁴⁸ и R⁴⁹ независимо представляют собой H, OH, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкил,

40 CHO, C₂₋₆алканоил, CO₂R⁵⁰, C(X)NR⁶³R⁶⁴ или C₁₋₆алкил; где указанный алкил возможно дополнительно замещен OH, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкилом, CN, либо пяти- или шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где указанный алканоил возможно дополнительно замещен CN;

45 X представляет собой O или S;

либо группа NR⁴⁸R⁴⁹ вместе представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное 5-7-членное азициклическое кольцо, возможно включающее один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и NR⁵⁶; где указанное азициклическое кольцо возможно дополнительно замещено одним или более чем одним заместителем, выбранным из OR⁵⁷ и C₁₋₄алкила; где указанный алкил возможно дополнительно замещен OR⁵⁷;

R³ представляет собой H или F;

G¹ представляет собой фенил;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, CN или C_{1-3} алкил, замещенный одним или более чем одним атомом F;

n представляет собой целое число 1, 2 или 3 и, когда n представляет собой 2 или 3, каждая группа R^5 выбрана независимо;

5 R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

либо R^4 и L соединены вместе так, что группа $-NR^4L$ представляет собой 5-7-членное азагетероциклическое кольцо, возможно включающее один дополнительный гетероатом, выбранный из NR^{16} ; где указанное кольцо возможно дополнительно замещено C_{1-6} алкилом или $NR^{60}R^{61}$; где указанный алкил возможно дополнительно замещен OH;

10 L представляет собой связь, O или C_{1-6} алкил;

G^2 представляет собой моноциклическую кольцевую систему, выбранную из:

1) фенила или фенокси,

2) 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N,

3) C_{3-6} насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила или

4) C_{4-7} насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из O, $S(O)_p$ и NR^{17} , и, возможно, дополнительно включающего карбонильную группу; или

20 G^2 представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой каждое из двух колец независимо выбрано из:

1) фенила,

2) 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N,

25 3) C_{3-6} насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила или

4) C_{4-7} насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из O, $S(O)_p$ и NR^{17} , и, возможно, дополнительно включающего карбонильную группу;

и эти два кольца либо конденсированы вместе, либо связаны вместе прямой связью, либо разделены линкерной группой, выбранной из O, где указанная моноциклическая или бициклическая кольцевая система возможно дополнительно замещена заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, CO_2R^{20} , $S(O)_sR^{25}$ или $SO_2NR^{26}R^{27}$; или, когда L не представляет собой связь, G^2 может также представлять собой H;

35 в каждом случае p и s независимо представляют собой целое число 0, 1 или 2;

R^{25} представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^{16} , R^{17} , R^{20} , R^{26} , R^{27} , R^{47} , R^{50} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{60} , R^{61} , R^{62} , R^{63} и R^{64} независимо представляют собой H или C_{1-6} алкил;

и его фармацевтически приемлемые соли.

40 2. Соединение формулы (I) по п.1, где Y представляет собой CR^3 .

3. Соединение формулы (I) по п.1, где R^5 представляет собой Cl, CH_3 , CN или CF_3 .

4. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в производстве лекарства, обладающего ингибирующим действием в отношении эластазы нейтрофилов.

45 5. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием в отношении эластазы нейтрофилов и содержащая соединение формулы (I), как оно определено в любом из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемую соль, возможно в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

50 6. Применение соединения формулы (I), как оно определено в любом из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для лечения или профилактики заболеваний или состояний человека, при которых благоприятно ингибирование активности эластазы нейтрофилов.

7. Применение по п.6 в производстве лекарства для лечения или профилактики

воспалительных заболеваний или состояний.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50