



(51) МПК

C07D 213/64 (2006.01)*C07D 213/74* (2006.01)*A61K 31/465* (2006.01)*A61P 25/34* (2006.01)*A61P 3/00* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2007140735/04**, **27.03.2006**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.03.2006(30) Конвенционный приоритет:
06.04.2005 EP 05102709.2(43) Дата публикации заявки: **20.05.2009**(45) Опубликовано: **20.11.2010** Бюл. № 32(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 03/082191 A**, **09.10.2003**. **RU 2003105805**
A, **10.08.2004**.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **06.11.2007**(86) Заявка РСТ:
EP 2006/061060 (27.03.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/106054 (12.10.2006)Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11**

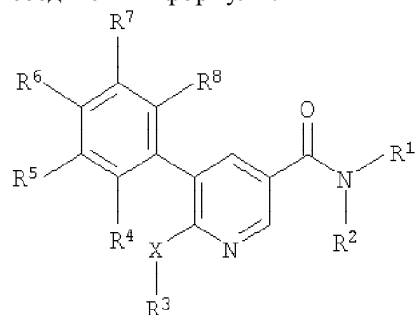
(72) Автор(ы):

**ХЕБАЙЗЕН Пауль (CH),
ИДИНГ Ханс (DE),
НЕТТЕКОВЕН Маттиас Генрих (DE),
ОБСТ Ульрике (CH),
РЁВЕР Штефан (DE),
ВИРЦ Беат (CH)**

(73) Патентообладатель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИН-3-КАРБОКСАМИДА В КАЧЕСТВЕ ОБРАТНЫХ АГОНИСТОВ
СВ1**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
соединениям формулы:

I

где R^1 выбран из группы, состоящей из
циклоалкила, который является незамещеннымили замещенным гидроксильным или низшим алкокси,
низшего гидроксильного алкила, низшего
гидроксигалогеналкила, $-CH_2-CR^9R^{10}$ -циклоалкила; R^9 представляет собой водород
или низший алкил; R^{10} представляет собой
водород, гидроксильный или низший алкокси; R^2
представляет собой водород; X представляет
собой O или NR^{14} ; R^{14} представляет собой
водород или низший алкил; R^3 выбран из
группы, состоящей из низшего алкила,
циклоалкила, низшего циклоалкилалкила,
низшего алкоксилалкила, низшего галогеналкила,
низшего карбамоилалкила, низшего
фенилалкила, низшего гетероциклилалкила, где

гетероцикл представляет собой насыщенный 4- или 5-членный цикл, включающий один или два атома кислорода, низшего гетероарилалкила, где гетероарильная группа является незамещенной или моно- или дизамещенной галогеном, и фенила, который является незамещенным или моно- или дизамещенным галогеном; или R^3 и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют N-гетероциклическое кольцо, выбранное из пирролидинила, пиперидинила или азепанила; R^4 и R^8 независимо друг от друга представляют собой водород или галоген; R^5 и R^7 независимо друг от друга выбраны из

группы, состоящей из водорода, галогена, низшего галогеналкила, низшего галогеналкокси и циано; R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего галогеналкила, низшего галогеналкокси и циано; и его фармацевтически приемлемые соли, а также к фармацевтической композиции на их основе, которая обладает модулирующей активностью в отношении рецептора CB1. Технический результат: получены и описаны новые соединения, которые могут быть полезны для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с модулированием рецепторов CB1, таких как ожирение. 2 н. и 18 з.п.ф-лы.

RU 2 4 0 4 1 6 4 C 2

RU 2 4 0 4 1 6 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 213/64 (2006.01)*C07D 213/74* (2006.01)*A61K 31/465* (2006.01)*A61P 25/34* (2006.01)*A61P 3/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007140735/04, 27.03.2006**(24) Effective date for property rights:
27.03.2006(30) Priority:
06.04.2005 EP 05102709.2(43) Application published: **20.05.2009**(45) Date of publication: **20.11.2010 Bull. 32**(85) Commencement of national phase: **06.11.2007**(86) PCT application:
EP 2006/061060 (27.03.2006)(87) PCT publication:
WO 2006/106054 (12.10.2006)Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11**

(72) Inventor(s):

KhEBAJZEN Paul' (CH),**IDING Khans (DE),****NETTEKOVEN Mattias Genrikh (DE),****OBST Ul'rike (CH),****REVER Shtefan (DE),****VIRTs Beat (CH)**

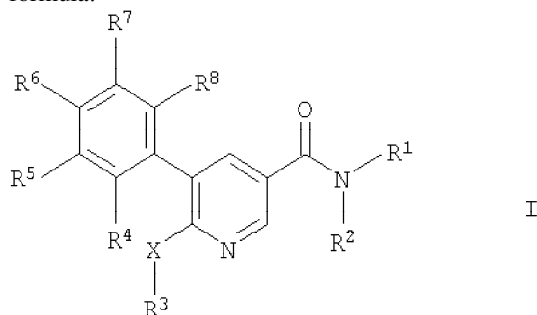
(73) Proprietor(s):

F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)(54) **PYRIDINE-3-CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS CB1 INVERSE AGONISTS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to compounds of formula:



where R^1 is selected from a group consisting of cycloalkyl which is unsubstituted or substituted with hydroxy or lower alkoxy, lower hydroxylalkyl, lower hydroxyhalogenalkyl, $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -cycloalkyl; R^9 is hydrogen or lower alkyl; R^{10} is hydrogen,

hydroxy or lower alkoxy; R^2 is hydrogen; X is O or NR¹⁴; R^{14} is hydrogen or lower alkyl; R^3 is selected from a group consisting of lower alkyl, cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl, lower alkoxyalkyl, lower halogenalkyl, lower carbamoylalkyl, lower phenylalkyl, lower heterocyclalkyl, where the heterocycl is a saturated 4- or 5-member ring containing one or two oxygen atoms, lower heteroarylalkyl, where the heteroaryl group is unsubstituted or mono- or disubstituted with a halogen, and phenyl which is unsubstituted or mono- or disubstituted with a halogen; or R^3 and R^{14} together with a nitrogen atom to which they are bonded form an N-heterocyclic ring selected from pyrrolidinyl, piperidinyl or azepanyl; R^4 and R^8 independently denote hydrogen or halogen; R^5 and R^7 are independently selected from a group consisting of hydrogen, halogen, lower halogenalkyl, lower halogen, alkoxy and cyano; R^6 is selected from

a group consisting of hydrogen, halogen, lower halogenalkyl, lower halogen alkoxy and cyano; and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as to a pharmaceutical composition based on said compounds, which has CB1 modulating activity.

EFFECT: novel compounds which can be used to treat and prevent diseases associated with modulation of CB1 receptors, such as obesity, are obtained and described.

23 cl, 153 ex

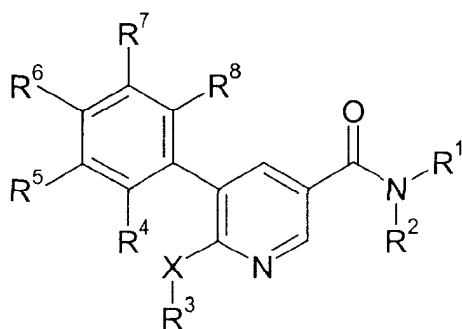
R U 2 4 0 4 1 6 4 C 2

R U 2 4 0 4 1 6 4 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к новым производным 3-
пиридинкарбоксамида, к их получению, содержащим их фармацевтическим
5 композициям и к их применению в качестве лекарственных средств. Активные
соединения по настоящему изобретению являются полезными для лечения
ожирения и других нарушений.

10 В частности, настоящее изобретение относится к соединениям общей
формулы:



I

где

R^1 выбран из группы, состоящей из

циклоалкила, который является незамещенным или замещенным гидроксидом или низшим алкокси,

низшего гидроксидалкила, низшего гидроксигалогеналкила,

$-CH_2-CR^9R^{10}$ -циклоалкила и

$-CR^{11}R^{12}-COOR^{13}$;

R^9 представляет собой водород или низший алкил;

R^{10} представляет собой водород, гидроксид или низший алкокси;

R^{11} и R^{12} независимо друг от друга представляют собой водород или низший алкил;

R^{13} представляет собой низший алкил;

R^2 представляет собой водород;

X представляет собой O или NR^{14} ;

R^{14} представляет собой водород или низший алкил;

R^3 выбран из группы, состоящей из низшего алкила,

циклоалкила,

низшего циклоалкилалкила,

низшего алкоксидалкила,

низшего галогеналкила,

низшего карбоксилалкила,

низшего фенилалкила,

низшего гетероциклалкила,

низшего гетероарилалкила, где гетероарильная группа является

незамещенной или моно- или дизамещенной низшим алкилом, и

фенила, который является незамещенным или моно- или дизамещенным галогеном;

или R^3 и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо;

R^4 и R^8 независимо друг от друга представляют собой водород или галоген;

R^5 и R^7 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего галогеналкила, низшего галогеналкокси и циано;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего галогеналкила, низшего галогеналкокси и циано; и их фармацевтически приемлемым солям.

Соединения формулы I по настоящему изобретению являются модуляторами рецептора CB_1 .

Были выделены два различных подтипа каннабиноидных рецепторов (CB_1 и CB_2) и оба принадлежали к суперсемейству рецептора, связанного с G-белком. Альтернативные родственные формы CB_1 , CB_{1A} и CB_{1B} также были описаны, но они экспрессируются только в низких уровнях в тестируемых тканях. (Статьи D.Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Biol. Chem., 1995, 270 (8), сс. 3726-31; E. Ryberg, H. K. Vu, N. Larsson, T. Groblewski, S. Hjorth, T. Elebring, S. Sjögren, P. J. Greasley, FEBS Lett., 2005, 579, сс. 259-264). CB_1 рецептор находится главным образом в головном мозге, и в меньшей степени в некоторых периферийных органах, тогда как рецептор CB_2 преимущественно находится периферийно в селезенке и клетках иммунной системы (статья S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, Nature, 1993, 365, сс. 61-61). Следовательно, для устранения побочных эффектов необходимы соединения, селективные по отношению к CB_1 .

Δ^9 -тетрагидроканнабинол (Δ^9 -THC) является основным психоактивным соединением индийской конопли (статья Y. Gaoni, R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, с. 1646), *cannabis sativa* (марижуана), который используется в медицине очень давно (R. Mechoulam (Ред.) в книге "*Cannabinoids as therapeutic Agents*", 1986, сс. 1-20, CRC Press). Δ^9 -THC является неселективным агонистом рецептора $CB_{1/2}$ и доступен в США в виде дронабинола (marinol®) для облегчения рвоты, вызванной раковой химиотерапией (CIE) и устранения потери веса тела у пациентов, страдающих СПИДом, путем стимулирования аппетита. В Великобритании наболинон (LY-109514, Cesamet®), синтетический аналог Δ^9 -THC, используется для CIE (статьи R. G. Pertwee, Pharmaceut. Sci., 1997, 3 (11), сс. 539-545, E. M. Williamson, F. J. Evans, Drugs, 2000, 60 (6), сс. 1303-1314).

Анандамид (арахидонилэтаноламид) обнаружен как эндогенный лиганд (агонист) рецептора CB1 (статьи R.G. Pertwee, *Curr. Med. Chem.*, 1999, 6 (8), сс. 635-664; W.A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R.G. Pertwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, *Science*, 1992, 258, сс. 1946-9). Анандамид и 2-арахидоноилглицерин (2-AG) модулируют в пресинаптическом нерве терминальную отрицательную аденилатциклазу и чувствительные к заряду Ca^{2+} каналы и активируют внутри выпрямляющие K^{+} каналы (статья V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, L. De Petrocellis, *Trends in Neuroscience*, 1998, 21 (12), сс. 521-8), тем самым воздействуя на высвобождение нейротрансмиттеров и/или их действие, что снижает высвобождение нейротрансмиттеров (статья A. C. Porter, C.C. Felder, *Pharmacol. Ther.*, 2001, 90 (1), сс. 45-60).

Анандамид как Δ^9 -THC также снижает потребление пищи по механизму, опосредованному рецептором CB1. Селективные антагонисты рецептора CB1 блокируют потребление пищи, связанное с введением анандамидов (статьи C.M. Williams, T.C. Kirkham, *Psychopharmacology*, 1999, 143 (3), сс. 315-317; C. C. Felder, E. M. Briley, J. Axelrod, J. T. Simpson, K. Mackie, W. A. Devane, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1993, 90 (16), сс. 7656-60) и подавляют аппетит и вызывают снижение веса (статья G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Reali, G. L. Gessa, *Life Sci.*, 1998, 63 (8), сс. L113-PL117).

Лептин является первичным сигналом, с помощью которого гипоталамус распознает алиментарный статус и модулирует потребление пищи и энергетический баланс. После временного ограничения пищи, мыши с заблокированным рецептором CB1 потребляли пищу меньше, чем их сородичи дикого типа, и антагонист CB1 SR141716A снижает потребление пищи у мыши дикого типа, но не у мыши с заблокированным рецептором. Кроме того, нарушенная передача лептина связана с повышенными гипоталамическими, но не церебральными, уровнями эндоканнабиноидов у мышей с ожирением db/db и ob/ob и крыс Zucker. Текущее лечение лептином нормальных крыс и мышей ob/ob снижает уровни анандамидов и 2-арахидоноилглицерина в гипоталамусе. Эти открытия показали, что эндоканнабиноиды в гипоталамусе могут тонически активировать рецепторы CB1 для поддержания потребления пищи и составляют часть нервной цепочки, регулируемой лептином (статья V. Di Marzo, S. K.

Goparaju, L. Wang, J. Liu, S. Bitkai, Z. Jarai, F. Fezza, G. I. Miura, R. D. Palmiter, T. Sugiura, G. Kunos, Nature, 410 (6830), сс. 822-825).

По крайней мере два селективных антагониста / обратных агониста CB₁ (SR-141716 и SLV-319) в настоящее время проходят клинические испытания для лечения ожирения и/или отказа от курения. В двойном слепом испытании с плацебо, в дозах 10 и 20 мг в сутки, SR 141716 существенно снижает вес тела по сравнению с плацебо (статья F. Barth, M. Rinaldi-Carmona, M. Arnone, H. Heshmati, G. Le Fur, "Cannabinoid antagonists: From research tools to potential new drugs.", Сборник докладов, 222nd ACS National Meeting, Chicago, IL, United States, 2001, August, 26-30). SR-141716 снижает массу тела, обхват талии и улучшает метаболические параметры (плазма HDL, чувствительность к триглицеридам и инсулину) в нескольких исследованиях фазы III (RIO-липиды, RIO-Европа и RIO-Северная Америка). Кроме того, как было показано, эффективность SR-141716 в фазе III испытывали при отказе от курения (STRATUS-US).

Замещенные пиразолы, обладающие активностью в отношении каннабиноидных рецепторов, описаны в патентах US 5624941, 6028084 и 6509367, в заявках на патенты WO 98/031227, WO 98/041519, WO 98/043636, WO 98/043635, WO 04/192667, WO 04/0099157 и в заявке на патент EP 658546.

Замещенные пиридины, пиримидины и пиразины, обладающие активностью в отношении каннабиноидных рецепторов, описаны в заявках на патент US 04/0259887 и WO 03/051850, WO 03/051851, WO 03/084930, WO 04/110453, WO 04/111033, WO 04/111034, WO 04/111038, WO 04/111039 и FR 2856684.

Другими соединениями, которые были предложены в качестве антагонистов рецептора CB₁, и соответственно обратных агонистов, являются aminoalkylindoles (статья AAI; M. Pacheco, S. R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S. J. Ward, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1991, 257 (1), сс. 170-183). Примерами являются 6-бром- (статья WIN54661; F. M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster, S. J. Ward, NIDA Res. Monogr., 1991, 105, сс. 295-6) или 6-йодправадолин (статьи AM630, K. Hosohata, R. M. Quock, R.M; Hosohata, T. H. Burkey, A. Makriyannis, P. Consroe, W. R. Roeske, H. I. Yamamura, Life Sci., 1997, 61, сс. 115-118; R. Pertwee, G. Griffin, S. Fernando, X. Li, A. Hill, A. Makriyannis, Life Sci., 1995, 56 (23-24), сс. 1949-55). Арилбензо[b]тиофен и бензо[b]фуран (статья

LY320135, C. C. Felder, K. E. Joyce, E. M. Briley, M. Glass, K. P. Mackie, K. J. Fahey, G. J. Cullinan, D. C. Hunden, D. W. Johnson, M. O. Chaney, G. A. Koppel, M. Brownstein, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284 (1), сс. 291-7) описаны в
5 WO96/02248, US5596106, 3-алкил-(5,5-дифенил)имидазолидиндионы (статья М. Kanyonyo, S. J. Govaerts, E. Hermans, J. H. Poupaert, D. M. Lambert, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9 (15), сс. 2233-2236), а также 3-алкил-5-
10 арилимидазолидиндионы (статья F. Ooms, J. Wouters, O. Oscaro. T. Happaerts, G. Bouchard, P.-A. Carrupt, B. Testa, D. M. Lambert, J. Med. Chem., 2002, 45 (9), сс. 1748-1756), как известно, являются антагонистами рецептора CB₁, и
15 соответственно выступают в качестве обратного агониста рецептора hCB₁. В WO 00/15609 (FR2783246-A1), WO 01/64634 (FR2805817-A1), WO 02/28346, WO 01/64632 (FR2805818-A1) и WO 01/64633 (FR2805810-A1) описаны замещенные
20 производные 1-бис(арил)метилазетидинов в качестве антагонистов CB₁. В WO 01/70700 описаны 4,5-дигидро-1H-пиразольные производные в качестве антагонистов CB₁. В нескольких патентах и документах описаны мостиковые и
25 немостиковые производные 1,5-дифенил-3-пиразолкарбоксамида в качестве антагонистов/обратных агонистов CB₁ (WO 01/32663, WO 00/46209, WO 97/19063, EP 658546, EP 656354, US 5624941, EP 576357 и US3940418).
30 Однако, все еще остается потребность в мощных новых низкомолекулярных модуляторах CB₁, которые имели бы улучшенные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, подходящие для применения в качестве
35 фармацевтических средств для человека.

Поэтому целью настоящего изобретения является получение селективных антагонистов / обратных агонистов рецептора CB₁ прямого действия. Такие антагонисты/обратные антагонисты являются полезными в медицине, особенно
40 для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с модуляцией рецепторов CB₁.

Если не указано иное, следующие определения приведены для иллюстрации и определения значения и объема различных терминов, использующихся для описания настоящего изобретения.

В настоящем описании термин “низший” используется для обозначения группы, содержащей от одного до семи, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода.

Термин “алкил”, отдельно или в комбинации с другими группами, обозначает разветвленный или линейный моновалентный насыщенный алифатический углеводородный радикал, содержащий от одного до двадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до шестнадцати атомов углерода, более предпочтительно от одного до десяти атомов углерода.

Термин “низший алкил” или “C₁₋₇-алкил”, отдельно или в комбинации с другими группами, обозначает разветвленный или линейный моновалентный алкильный радикал, содержащий от одного до семи атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода. Этот термин далее представлен примерами радикалов, таких как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, 3-метилбутил, н-гексил, 2-этилбутил и им подобные.

Термин “алкокси” обозначает группу R'-O-, где R' представляет собой алкил. Термин “низший алкокси” или “C₁₋₇-алкокси” обозначает группу R'-O-, где R' представляет собой низший алкил. Примерами низших алкоксигрупп являются, например метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси и гексилокси, где метокси является особенно предпочтительным.

Термин “низший алкоксиалкил” или “C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкил” обозначает низшую алкильную группу как определено выше, которая является моно- или несколько раз замещенной низшей алкоксигруппой как определено выше. Примерами низших алкоксиалкильных групп являются, например -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃, и группы, конкретно представленные в примерах. Наиболее предпочтительно, низший алкоксиалкил представляет собой метоксиэтил.

Термин “низший гидроксиалкил” или “гидрокси-C₁₋₇-алкил” обозначает низшие алкильные группы как определено выше, где по крайней мере один из атомов водорода низшей алкильной группы замещен гидроксигруппой. Предпочтительными являются C₃₋₇-гидроксиалкильные группы. Примерами

низших гидроксильных групп являются 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2,2-диметилпропил и группы, конкретно представленные в примерах.

Термин “галоген” обозначает фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительными группами “галогена” являются фтор или хлор.

Термин “низший галогеналкил” или “галоген- C_{1-7} -алкил” обозначает низшие алкильные группы, которые являются моно- или несколько раз замещенными галогеном, предпочтительно фтором или хлором, наиболее предпочтительно фтором. Примерами низших галогеналкильных групп являются, например $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)_2$, $-CF_2-CF_3$ и группы, конкретно представленные в примерах.

Термин “низший галогеналкокси” или “галоген- C_{1-7} -алкокси” обозначает низшие алкоксигруппы как определено выше, где по крайней мере один из атомов водорода низшей алкоксигруппы замещен атомом галогена, предпочтительно фтором или хлором, наиболее предпочтительно фтором. Среди предпочтительных галогенированных низших алкильных групп находятся трифторметокси, дифторметокси, фторметокси и хлорметокси, где трифторметокси является особенно предпочтительным.

Термин “низший гидроксигалогеналкил” или “гидроксигалоген- C_{1-7} -алкил” обозначает низшие галогеналкильные группы как определено выше, которые дополнительно замещены гидроксигруппой. Примерами низших гидроксигалогеналкильных групп являются, например 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил и группы, конкретно представленные в примерах.

Термин “карбамоил” обозначает группу $-CO-NH_2$.

Термин “низший карбамоилалкил” или “карбамоил- C_{1-7} -алкил” обозначает низшие алкильные группы как определено выше, где один из атомов водорода низшей алкильной группы замещен карбамоильной группой. Примерами предпочтительных низших карбамоилалкильных групп являются 3-карбамоилпропил, 4-карбамоилбутил и 5-карбамоилпентил, наиболее предпочтительно 4-карбамоилбутил.

Термин “циклоалкил” или “ C_{3-7} -циклоалкил” обозначает моновалентный карбоциклический радикал, содержащий от трех до семи, предпочтительно от трех до пяти атомов углерода. Этот термин далее представлен радикалами,

такими как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил, причем циклопропил является особенно предпочтительным.

Термин “низший циклоалкилалкил” или “C₃₋₇-циклоалкил-C₁₋₇-алкил” обозначает низшую алкильную группу как определено выше, которая является моно- или несколько раз замещенной циклоалкильной группой как определено выше. Примерами низших циклоалкилалкильных групп являются, например – CH₂-циклопропил, -CH₂-CH₂-циклопропил, -CH₂-циклопентил и группы, конкретно представленные в примерах.

Термин “гетероциклил” обозначает насыщенный или частично ненасыщенный 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный цикл, который может включать один, два или три атома, выбранных из азота, кислорода и/или серы. Примеры гетероциклильных колец включают пиперидинил, пиперазинил, азетидинил, азепинил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксиранил, тиадиазолилидинил, оксетанил, диоксоланил, дигидрофурил, тетрагидрофурил, дигидропиранил, тетрагидропиранил и тиоморфолинил. Предпочтительными гетероциклильными группами являются оксетанил и [1,3]диоксоланил.

Термин “низший гетероциклилалкил” или “гетероциклил-C₁₋₈-алкил” обозначает низшие алкильные группы как определено выше, где по крайней мере один из атомов водорода низшей алкильной группы замещен гетероциклильной группой как определено выше.

Термин “гетероарил” обозначает ароматический 5- или 6-членный цикл, который может включать один, два или три атома, выбранных из азота, кислорода и/или серы. Примерами гетероарильных групп являются, например фурил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, тетразолил, пентазолил или пирролил.

Гетероарильная группа необязательно может быть моно- или дизамещенной низшим алкилом. Термин “гетероарил” также включает бициклические ароматические фрагменты, содержащие 9 или 10 атомов в кольце, содержащие от 1 до 3 гетероатомов, такие как бензофуранил, бензотиазолил, индолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензизоксазолил и

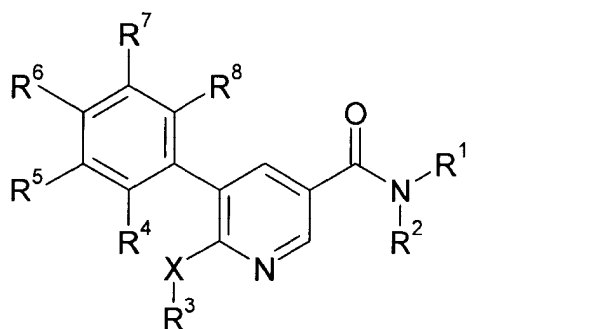
бензотиенил. Предпочтительными гетероарильными группами являются изоксазолил, пиридил, пиримидинил, имидазолил, триазолил и тиазолил, которые необязательно могут быть моно- или дизамещенными низшим алкилом. Особенно предпочтительными являются 3-метилизоксазолил, 5-метилизоксазолил, пиридил, 3-метилпиридил, пиримидинил, 1-метилимидазолил, 2-метил[1,2,4]триазолил и 4-метилтиазолил.

Термин “низший гетероарилалкил” или “гетероарил- C_{1-8} -алкил” обозначает низшие алкильные группы как определено выше, где по крайней мере один из атомов водорода низшей алкильной группы замещен гетероарильной группой как определено выше.

Термин “образует 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо” обозначает N-гетероциклическое кольцо, такое как пирролидинил, пиперидинил или азепанил. Предпочтительным является пиперидинил.

Термин “фармацевтически приемлемые соли” включает соли соединений формулы (I) с неорганическими или органическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота, салициловая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и им подобными, которые являются нетоксичными для живых организмов. Предпочтительными солями с кислотами являются формиаты, малеаты, цитраты, гидрохлориды, гидробромиды и соли с метансульфоновой кислотой, где гидрохлориды являются особенно предпочтительными.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы:



где

R^1 выбран из группы, состоящей из
 циклоалкила, который является незамещенным или замещенным гидроксидом
 или низшим алкокси,
 низшего гидроксидалкила, низшего гидроксигалогеналкила,
 $-CH_2-CR^9R^{10}$ -циклоалкила и
 $-CR^{11}R^{12}-COOR^{13}$;

R^9 представляет собой водород или низший алкил;

R^{10} представляет собой водород, гидроксид или низший алкокси;

R^{11} и R^{12} независимо друг от друга представляют собой водород или низший алкил;

R^{13} представляет собой низший алкил;

R^2 представляет собой водород;

X представляет собой O или NR^{14} ;

R^{14} представляет собой водород или низший алкил;

R^3 выбран из группы, состоящей из низшего алкила,

циклоалкила,

низшего циклоалкилалкила,

низшего алкоксидалкила,

низшего галогеналкила,

низшего карбамоилалкила,

низшего фенилалкила,

низшего гетероциклилалкила,

низшего гетероарилалкила, где гетероарильная группа является

незамещенной или моно- или дизамещенной низшим алкилом, и

фенила, который является незамещенным или моно- или дизамещенным галогеном;

или R^3 и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо;

R^4 и R^8 независимо друг от друга представляют собой водород или галоген;

R^5 и R^7 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего галогеналкила, низшего галогеналкокси и циано;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего галогеналкила, низшего галогеналкокси и циано;
и их фармацевтически приемлемым солям.

Предпочтительными соединениями формулы I в соответствии с настоящим изобретением являются соединения, где X представляет собой O.

Также предпочтительными являются соединения формулы I по изобретению, где R^1 представляет собой циклоалкил, который является незамещенным или замещенным гидроксидом или низшим алкоксидом, причем соединения, где R^1 представляет собой циклоалкил, замещенный гидроксидом, являются особенно предпочтительными.

Другой группой предпочтительных соединений формулы I в соответствии с настоящим изобретением являются соединения, где R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -циклоалкил и где R^9 представляет собой водород или низший алкил и R^{10} представляет собой водород, гидроксид или низший алкоксид, причем соединения формулы I, где R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -циклоалкил и где R^9 представляет собой водород и R^{10} представляет собой гидроксид, являются более предпочтительными.

Кроме того, соединения формулы I в соответствии с изобретением являются предпочтительными, где R^3 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, циклоалкила, низшего циклоалкилалкила, низшего алкоксилалкила, низшего галогеналкила, низшего карбоксилалкила, низшего фенилалкила, низшего гетероциклалкила, низшего гетероарилалкила, где гетероарильная группа является незамещенной или моно- или дизамещенной галогеном, и фенилом, который является незамещенным или моно- или дизамещенным галогеном, причем соединения формулы I, где R^3 выбран из низшего циклоалкилалкила, низшего алкоксилалкила и низшего гетероарилалкила, являются более предпочтительными.

Особенно предпочтительными являются соединения формулы I, где R^3 представляет собой низший циклоалкилалкил, или где R^3 представляет собой низший алкоксилалкил.

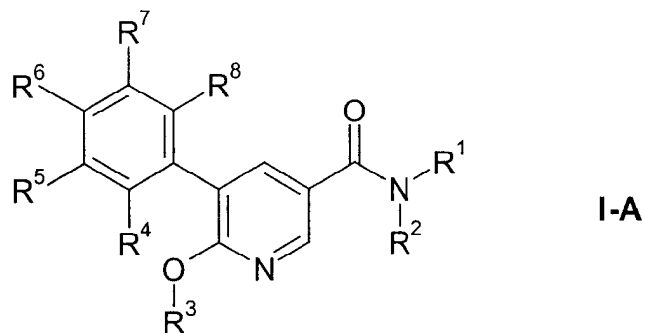
Кроме того, соединения формулы I настоящего изобретения являются предпочтительными, где R^4 и R^8 независимо друг от друга представляют собой водород или галоген, R^5 и R^7 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего галогеналкила, низшего галогеналкокси и циано, R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего галогеналкила, низшего галогеналкокси и циано, и не все R^4 - R^8 представляют собой водород.

Также предпочтительными являются соединения формулы I в соответствии с изобретением, где R^6 представляет собой галоген или низший галогеналкил и R^4 , R^5 , R^7 и R^8 представляют собой водород.

Другими предпочтительными соединениями формулы I в соответствии с изобретением являются соединения, где R^4 представляет собой галоген, R^7 представляет собой галоген или низший галогеналкил и R^5 , R^6 и R^8 представляют собой водород.

Кроме того, соединения формулы I в соответствии с изобретением являются предпочтительными, где X представляет собой NR^{14} , и R^{14} представляет собой водород или низший алкил или R^{14} вместе с R^3 и с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо.

Другой предпочтительной группой соединений формулы I настоящего изобретения являются соединения формулы:



где R^1 выбран из группы, состоящей из

циклоалкила, который является незамещенным или замещенным гидроксидом или низшим алкокси,

$-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -циклоалкила и

$-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-\text{COOR}^{13}$;

R^9 представляет собой водород или низший алкил;

R^{10} представляет собой водород, гидроксид или низший алкоксид;

R^{11} и R^{12} независимо друг от друга представляют собой водород или низший алкил;

R^{13} представляет собой низший алкил;

R^2 представляет собой водород;

R^3 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, циклоалкила,

низшего циклоалкилалкила,

низшего алкоксиалкила и

фенила, который является незамещенным или моно- или дизамещенным галогеном;

R^4 и R^8 независимо друг от друга представляют собой водород или галоген;

R^5 и R^7 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена и низшего галогеналкила;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и низшего галогеналкила;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными являются соединения формулы I-A как определено выше, где R^1 представляет собой циклоалкил, который является незамещенным или замещенным гидроксидом или низшим алкоксидом. Особенно предпочтительными являются соединения формулы I, где R^1 представляет собой циклоалкил, замещенный гидроксидом. Наиболее предпочтительно, R^1 представляет собой циклогексил, замещенный гидроксидом.

Предпочтительными являются также соединения формулы I-A в соответствии с настоящим изобретением, где R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -циклоалкил и где R^9 представляет собой водород или низший алкил и R^{10} представляет собой водород, гидроксид или низший алкоксид. Особенно предпочтительными являются соединения формулы I, где R^1 представляет собой

-CH₂-CR⁹R¹⁰-циклоалкил и где R⁹ представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой гидроксигруппу. Для этой группы соединений, наиболее предпочтительный циклоалкил представляет собой циклопропил.

Кроме того, соединения формулы I-A в соответствии с настоящим изобретением являются предпочтительными, где R³ выбран из группы, состоящей из низшего алкила, циклоалкила и низшего циклоалкилалкила.

Более предпочтительными являются соединения формулы I-A, где R³ представляет собой низший алкил или низший циклоалкилалкил.

Особенно предпочтительными являются соединения формулы I-A, где R³ представляет собой низший алкил. Наиболее предпочтительно, R³ представляет собой бутил.

Также особенно предпочтительными являются соединения формулы I-A, где R³ представляет собой низший циклоалкилалкил. Более предпочтительно, R³ представляет собой циклоалкилметил. Наиболее предпочтительно, R³ представляет собой циклопропилметил.

Кроме того, соединения формулы I-A настоящего изобретения, где R⁴ и R⁸ независимо друг от друга представляют собой водород или галоген, R⁵ и R⁷ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена и низшего галогеналкила; R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и низшего галогеналкила, и не все R⁴-R⁸ представляют собой водород, являются предпочтительными.

Особенно предпочтительными являются соединения формулы I-A, где R⁶ представляет собой галоген или низший галогеналкил, и R⁴, R⁵, R⁷ и R⁸ представляет собой водород. Более предпочтительно, R⁶ представляет собой галоген. Наиболее предпочтительно, R⁶ представляет собой фтор или хлор.

Другими особенно предпочтительными соединениями формулы I-A настоящего изобретения являются соединения, где R⁴ представляет собой галоген, R⁷ представляет собой галоген или низший галогеналкил и R⁵, R⁶ и R⁸ представляют собой водород. Более предпочтительно, R⁴ представляет собой галоген, R⁷ представляет собой низший галогеналкил и R⁵, R⁶ и R⁸ представляют

собой водород. Наиболее предпочтительно R⁴ представляет собой фтор и R⁷ представляет собой трифторметил.

Предпочтительными соединениями общей формулы I настоящего изобретения являются следующие соединения:

5-*(2-хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопентилокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,*

6-бутокс-5-*(2-фтор-5-трифторметилфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,*

6-бутокс-5-*(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,*

6-бутокс-5-*(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)никотинамид,*

5-*(4-хлорфенил)-6-циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,*

5-*(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметоксиникотинамид,*

6-циклопропилметокси-5-*(2-фтор-5-трифторметилфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,*

6-бутокс-5-*(2-хлор-5-трифторметилфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,*

5-*(2-хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,*

6-бутокс-5-*(2,4-дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,*

5-*(2,4-дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-пропоксиникотинамид,*

5-*(2,4-дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-пентилоксиникотинамид,*

N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(2,4-дихлорфенил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

6-циклопропилметокси-5-*(2,4-дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,*

5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-(транс-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метоксипропокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метоксипропокси)никотинамид,

6-бензиламино-5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-(циклопропилметиламино)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтиламино)никотинамид,

N-((транс)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

N-((транс)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-5-(3,4-дифторфенил)-*N*-((транс)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-((транс)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-*N*-((транс)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-*N*-((транс)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((1*S*,2*S*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

(*RS*)-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксибутил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

(*RS*)-5-(4-хлорфенил)-6-(2-метоксиэтокси)-*N*-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)никотинамид,

5 6-бензилокси-5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

10 (*RS*)-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

15 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-метоксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

20 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*SR*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-(1-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

25 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(1-метилциклопропилметокси)никотинамид,

30 (-)-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

(+)-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

35 5-(4-хлорфенил)-6-циклопентилметокси-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

40 5-(4-хлорфенил)-6-(2-циклопропилэтокси)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-циклобутилметокси-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

45 5-(4-хлорфенил)-6-(3,3-диметилбутокси)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(1-метилциклопропилметокси)никотинамид,

6-бензилокси-5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексилметил)никотинамид,

5-((4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-
метоксиэтокси)никотинамид,

N-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-
трифторметилфенил)никотинамид,

N-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-
трифторметоксифенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-
изопропоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-
изопропоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-[(2-
метоксиэтил)метиламино]никотинамид,

N-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]-5-(4-
трифторметилфенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-([1,3]диоксолан-4-илметокси)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид,

6-([1,3]диоксолан-4-илметокси)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-
трифторметилфенил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-
изобутоксиникотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-(2-этоксиэтокси)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-
метилбутоксиникотинамид,

(-)-*цис*-5-(4-хлорфенил)-6-циклопропилметокси-*N*-2-
гидроксициклогексилметил)никотинамид,

6-(4-карбамоилбутоксиникотинамид)-5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид,

(-)-5-(4-хлорфенил)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-
гидроксиметилбутил)никотинамид,

(*RS*)-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксиметилпентил)-6-(2-
метоксиэтокси)никотинамид,

6-циклопропилметокси-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-
трифторметилфенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(оксетан-2-
илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-
трифторэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2,2,2-
трифторэтокси)никотинамид,

5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-
трифторэтокси)никотинамид,

N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(2,2,2-
трифторэтокси)никотинамид,

N-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(4-
трифторметилфенил)никотинамид,

N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(4-
трифторметилфенил)никотинамид,

N-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(4-
трифторметоксифенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)-6-[(2-
метоксиэтил)метиламино]никотинамид,

(-)-*цис*-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-(2-
гидроксициклогексилметил)никотинамид,

(-)-*цис*-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-
метоксиэтокси)никотинамид,

(-)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-(2-
гидроксиметилбутил)никотинамид,

(-)-*цис*-5-(4-фторфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-
метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-(циклопропилметилметиламино)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-(циклопропилметилметиламино)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-
гидроксициклогексилметил)никотинамид,

6-(циклопропилметилметиламино)-5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид,

6-(циклопропилметилметиламино)-5-(4-фторфенил)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-
гидроксициклогексилметил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-
метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилизоксазол-
5-илметокси)никотинамид,

цис-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(3-
метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-6-(3-метилизоксазол-5-
илметокси)никотинамид,

N-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-
трифторметилфенил)никотинамид,

N-((*S*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-
трифторметилфенил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-
трифторметоксифенил)никотинамид,

(*RS*)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-
трифторметоксифенил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-
трифторметоксифенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-
(метилпропиламино)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-2-
илметокси)никотинамид,

(-)-цис-6-циклопропилметокси-*N*-((2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-
трифторметоксифенил)никотинамид,

N-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

5 5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(метилпропиламино)никотинамид,

N-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

10 *N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)никотинамид,

((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)амид 3'-(4-хлорфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-
15 2Н-[1,2']бипиридинил-5'-карбоновой кислоты,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((*S*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид,

20 (-)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(1-метил-1Н-имидазол-2-илметокси)никотинамид,

25 6-циклопропилметокси-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-илметокси)никотинамид,

30 *цис*-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-илметокси)никотинамид,

35 *цис*-5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(1-метил-1Н-имидазол-2-илметокси)никотинамид,

40 *цис*-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамид,

45 (-)-*цис*-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамид,

5 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

цис-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

10 5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

(*RS*)-5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметоксиникотинамид,

20 5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид,

(*RS*)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

25 (*RS*)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

30 (-)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

(-)-*цис*-5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)никотинамид,

35 (+)-*цис*-5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)никотинамид,

40 (-)-5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((2-гидроксиметилбутил)никотинамид,

(+)-5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((2-гидроксиметилбутил)никотинамид,

45 (+)-5-(4-цианофенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметоксиникотинамид,

6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)никотинамид,

(-)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-(1-гидроксициклопентилметил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-3-илметокси)никотинамид,

5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-3-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-3-илметокси)никотинамид,

N-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-3-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамид,

N-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-[метил-(4-метилтиазол-2-илметил)амино]никотинамид,

(*RS*)-*N*-(2-циклобутил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамид,

5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамид,

N-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамид,

N-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид,

(*RS*)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)никотинамид,

(*RS*)-6-циклопропилметокси-*N*-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

(*RS*)-6-циклопропилметокси-*N*-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

N-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

и все их фармацевтически приемлемые соли.

В группу предпочтительных соединений входят следующие соединения:

5-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопентилокси-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

6-бутокси-5-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

6-бутокси-5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

6-бутокси-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид,

5 5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-
циклопропилметоксиникотинамид,

6-циклопропилметокси-5-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид,

10 6-бутоксид-5-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид,

15 5-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид

и все их фармацевтически приемлемые соли.

Особенно предпочтительными являются соединения, выбранные из группы,
20 состоящей из соединений:

5-(4-хлорфенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид,

25 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-
метоксиэтокси)никотинамид,

N-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-
трифторметилфенил)никотинамид,

30 6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид,

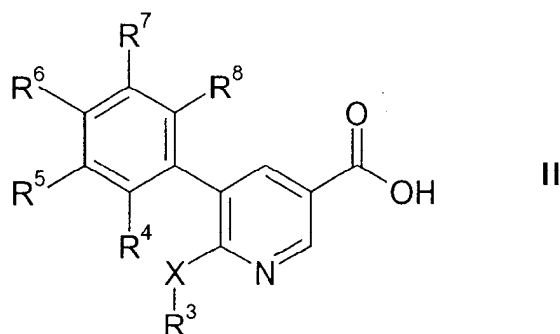
35 *N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-
фторфенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиримидин-2-
илметокси)никотинамид

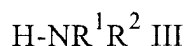
40 и все их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений
формулы I как определено выше, который включает:

45 конденсацию соединения формулы:



где X и R³-R⁸ являются такими, как определено выше, с амином формулы:



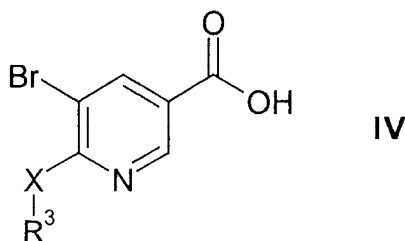
где R¹ и R² являются такими, как определено выше, с помощью конденсирующего агента в основных условиях,

и, при необходимости, превращение полученного соединения формулы I в его фармацевтически приемлемую соль.

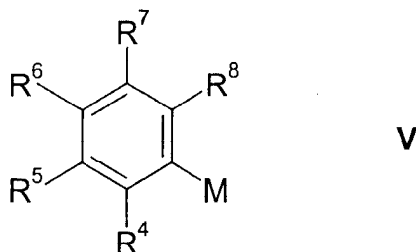
Конденсирующие агенты для реакции соединений формулы II с аминами формулы III представляют собой, например N,N'-карбонилдиимдазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDCI), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида (НАТУ), 1-гидрокси-1,2,3-бензотриазол (НОВТ) или тетрафторборат O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуруния (TBTU). Предпочтительный конденсирующий агент представляет собой TBTU. Подходящие основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин и, предпочтительно, основание Хюнига.

Альтернативно, настоящее изобретение также относится к способу получения соединений формулы I как определено выше, который включает:

конденсацию соединения формулы:



где X и R³ являются такими, как определено выше, с арилметаллическими фрагментами формулы:



где R^4 - R^8 являются такими, как определено выше, и M обозначает борную кислоту или сложный эфир борной кислоты, в присутствии Pd катализатора в основных условиях,

и, при необходимости, превращение полученного соединения формулы I в его фармацевтически приемлемую соль.

Арилметаллические фрагменты представляет собой предпочтительно арилборную кислоту или сложный эфир арилборной кислоты. Палладиевый катализатор предпочтительно представляет собой комплекс палладий(II)хлорид-dppf, который используется в присутствии основания, предпочтительно карбоната натрия.

Таким образом, соединения формулы I могут быть получены способами, приведенными ниже, способами, приведенными в примерах или аналогичными способами. Подходящие условия реакции для отдельных стадий реакции являются известными специалисту в данной области техники. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены способами, аналогичными способам, приведенным ниже или в примерах, или способами, известными из уровня техники.

Синтез соединений общей структуры I может осуществляться в соответствии со следующими схемами 1-4.

В соответствии с методикой на схеме 1, соединение AA метиловый эфир (5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновой кислоты, CAS RN 78686-77-8) может использоваться в качестве исходного материала. AA является коммерчески доступным или может быть альтернативно получен трехстадийной последовательностью из 6-гидрокси-3-пиридинкарбоновой кислоты, и следуя литературным методикам бромированием бромом в уксусной кислоте, получением хлорангидрида 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновой кислоты с оксихлоридом фосфора и/или пентахлоридом фосфора и сольволизом метанолом.

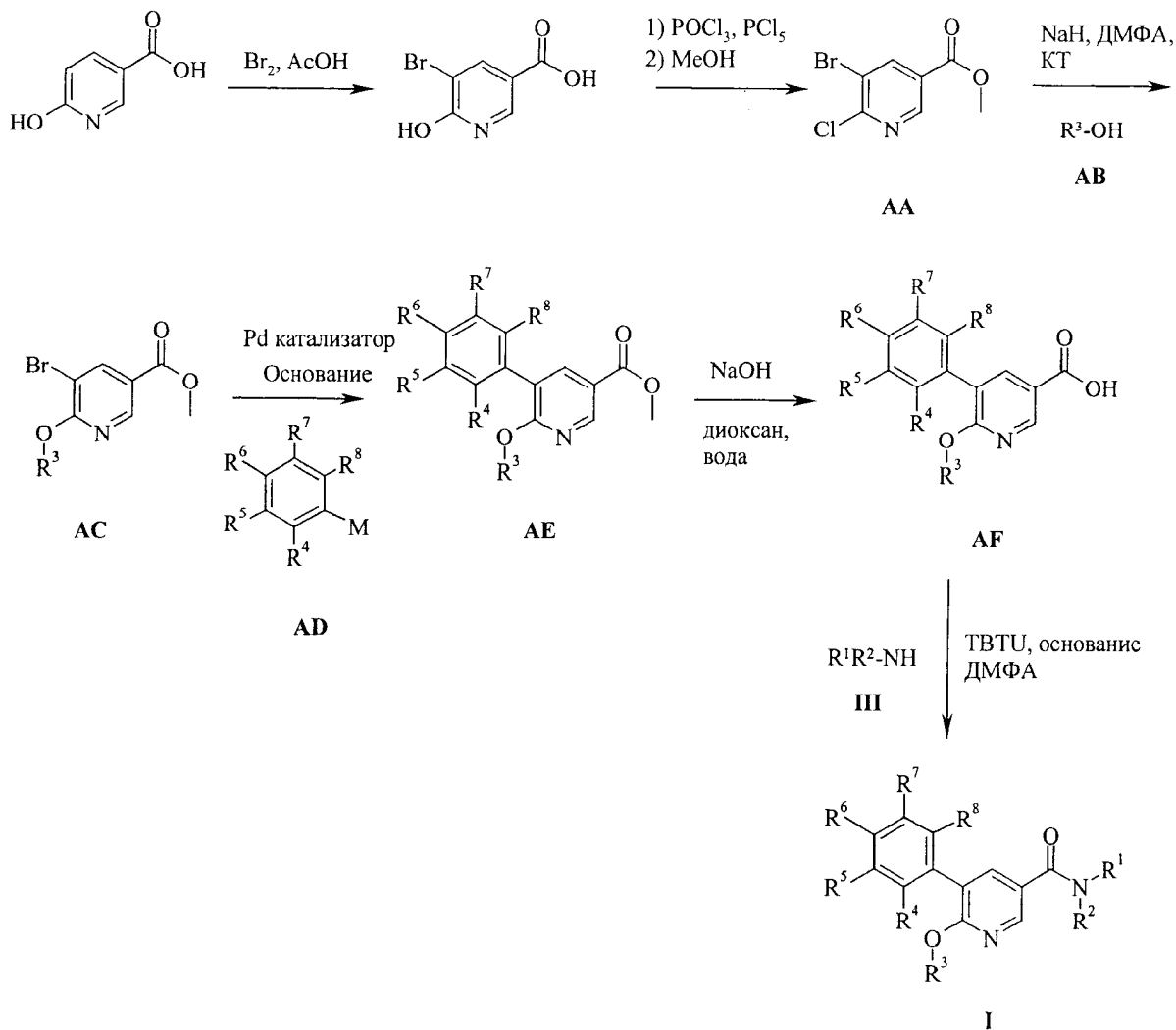
Соединение AC может быть получено из AA реакцией с подходящим образом замещенным первичным или вторичным спиртом формулы AB или фенолом формулы AB в присутствии основания, например гидрида натрия, в инертном растворителе, например диметилформамиде, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения растворителя, предпочтительно при комнатной температуре.

Соединение AE может быть получено конденсацией подходящим образом замещенных арилметаллических фрагментов формулы AD, предпочтительно арилборной кислоты или сложного эфира арилборной кислоты, с AC в присутствии подходящего катализатора, предпочтительно палладиевого катализатора и более предпочтительно смесей палладий(II)ацетат/трифенилфосфин или комплексов палладий(II)хлорид-dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен) и основания, предпочтительно триэтиламина или карбоната натрия, в инертном растворителе, таком как диметилформамид или толуол.

Соединение AF затем может быть получено омылением соединения AC способами, известными из уровня техники, например омылением гидроксидом щелочного металла, например гидроксидом натрия, в подходящем растворителе, например смеси диоксана и воды.

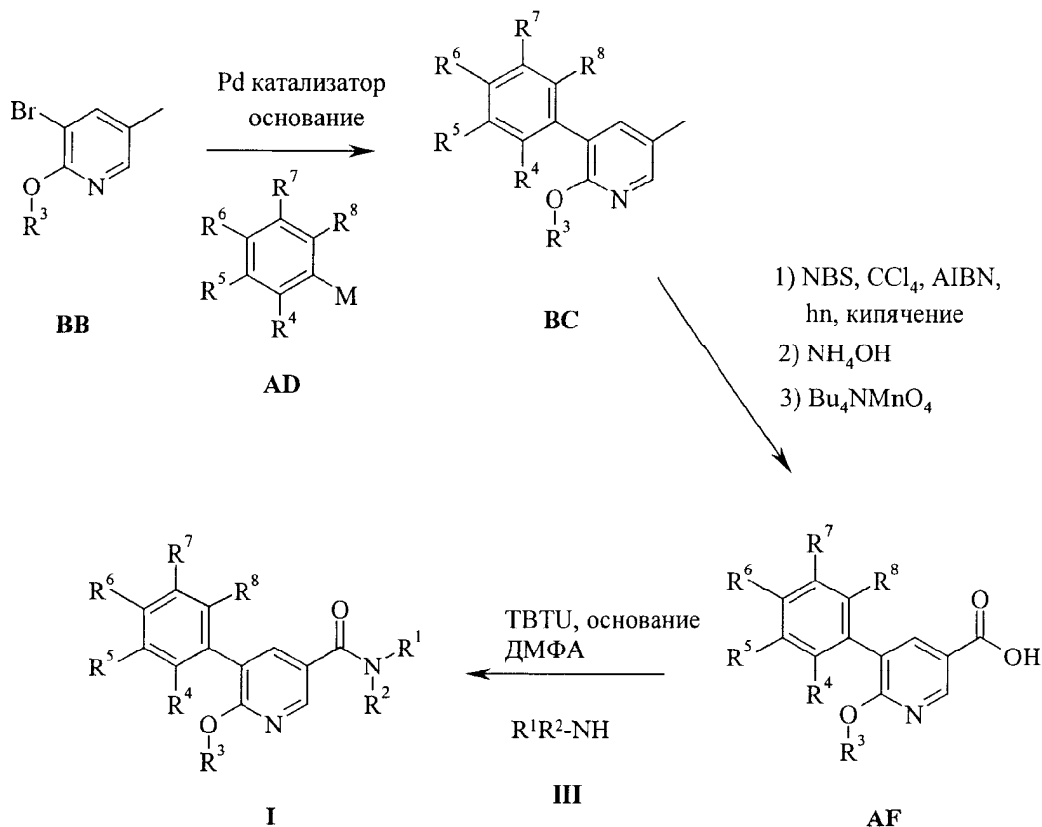
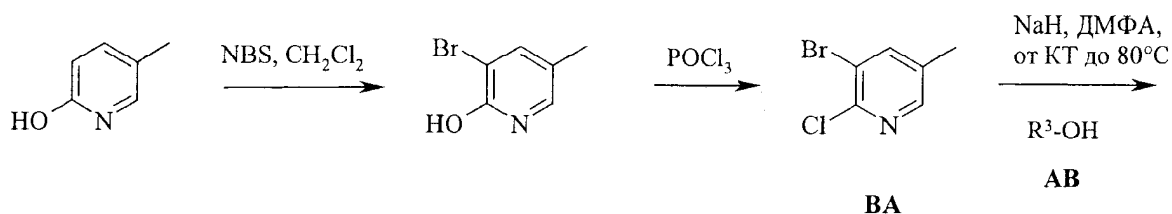
На следующей стадии соединения формулы I получают из соединения AF и соответствующего амина формулы III подходящими реакциями образования амидной связи. Эти реакции являются известными из уровня техники. Например, могут использоваться конденсирующие реагенты, такие как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDCI), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU), 1-гидрокси-1,2,3-бензотриазол (HOBT) и тетрафторборат O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония (TBTU) для осуществления такого превращения. Обычным способом является, например, использование TBTU и основания, например основание Хюнига (N-этилдиизопропиламин) в инертном растворителе, таком как, например диметилформамид, при комнатной температуре.

Схема 1



Альтернативно, соединения формулы I могут быть получены в соответствии со схемой 2 исходя из соединения BA (5-бром-6-хлор-3-пиколин, CAS RN 17282-03-0), которое является коммерчески доступным или может быть получено исходя из 6-гидрокси-3-пиколина, следующий литературным методикам, бромированием N-бромсукцинимидом (NBS) и реакцией с оксихлоридом фосфора.

Схема 2

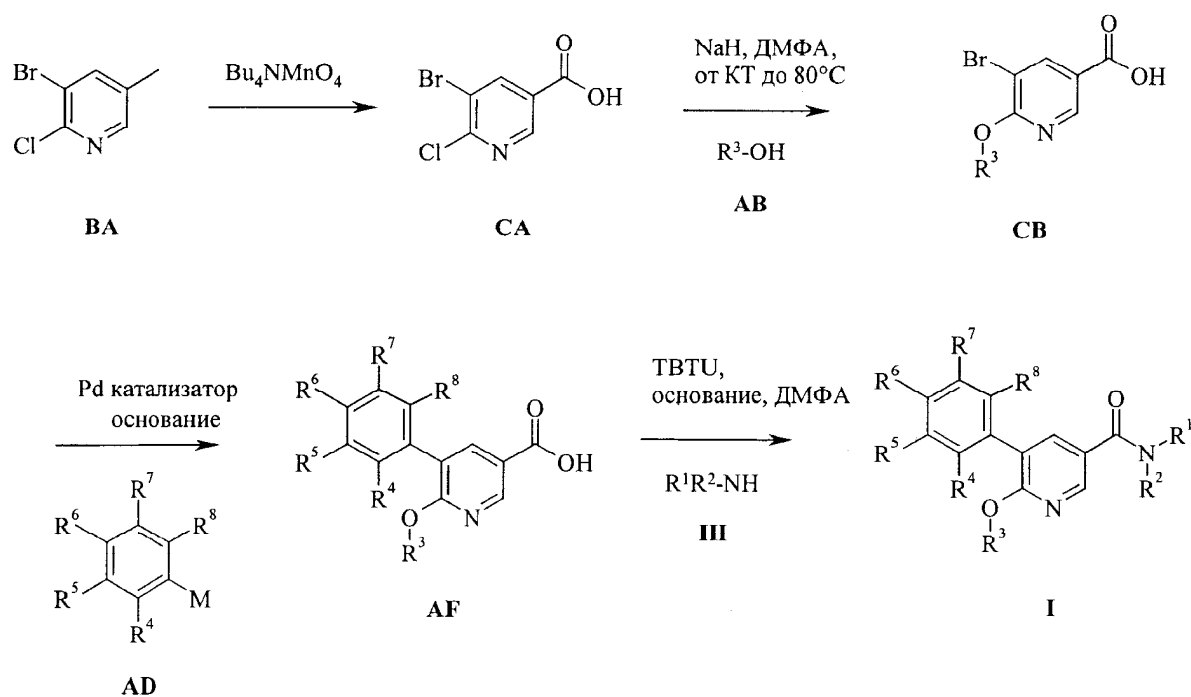


Соединение ВВ получают из ВА реакцией с подходящим образом замещенным первичным или вторичным спиртом формулы АВ или фенолом формулы АВ в присутствии основания, например гидрида натрия, в инертном растворителе, например диметилформамиде, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения растворителя, предпочтительно при 70°C.

Соединение ВС затем может быть получено конденсацией подходящим образом замещенных арилметаллических фрагментов, предпочтительно арилборной кислоты или сложного эфира арилборной кислоты формулы АД, с ВВ в присутствии подходящего катализатора, предпочтительно палладиевого катализатора и более предпочтительно комплексов палладий(II)хлорид-dppf и основания, предпочтительно карбоната натрия, в инертном растворителе, таком как толуол.

Исходя из ВС, может быть получено соединение AD прямым или многостадийным окислением метильной группы способами, известными из уровня техники, например способами, описанными в книге March, Advanced Organic Chemistry, 5-ое издание, 2001, Wiley & Sons. Более конкретно, соединение ВС может быть бромировано N-бромсукцинимидом (NBS) в присутствии инициатора радикальной реакции, такого как, например азобисизобутиронитрила (AIBN) в инертном растворителе, например в тетрахлориде углерода, путем облучения и нагревания, омылением полученного моно- или дибромида, например гидроксидом аммония, до альдегида или спирта, и наконец окислением подходящим окисляющим агентом, например перманганатом тетрабутиламмония, в инертном растворителе, таком как пиридин.

Схема 3



Альтернативно, соединения формулы I могут быть получены в соответствии со схемой 3 исходя из соединения CA (5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновая кислота, CAS RN 29241-62-1), которое является коммерчески доступным или может быть получено в соответствии со способами, известными из уровня техники, или окислением соединения ВА перманганатом тетрабутиламмония в пиридине.

Соединение СВ получают из соединения СА реакцией с подходящим
образом замещенным первичным или вторичным спиртом формулы АВ или
фенолом формулы АВ в присутствии двух или нескольких эквивалентов
основания, например гидрида натрия, в инертном растворителе, например
диметилформамиде, при температуре от комнатной температуры до температуры
кипения растворителя, предпочтительно при 70°C.

Соединение АF затем может быть получено конденсацией подходящим
образом замещенных арилметаллических фрагментов, предпочтительно
арилборной кислоты или сложного эфира арилборной кислоты формулы AD, с
СВ в присутствии подходящего катализатора, предпочтительно палладиевого
катализатора и более предпочтительно комплексов палладий(II)хлорид-dppf, и
основания, предпочтительно карбоната натрия, в инертном растворителе, таком
как толуол.

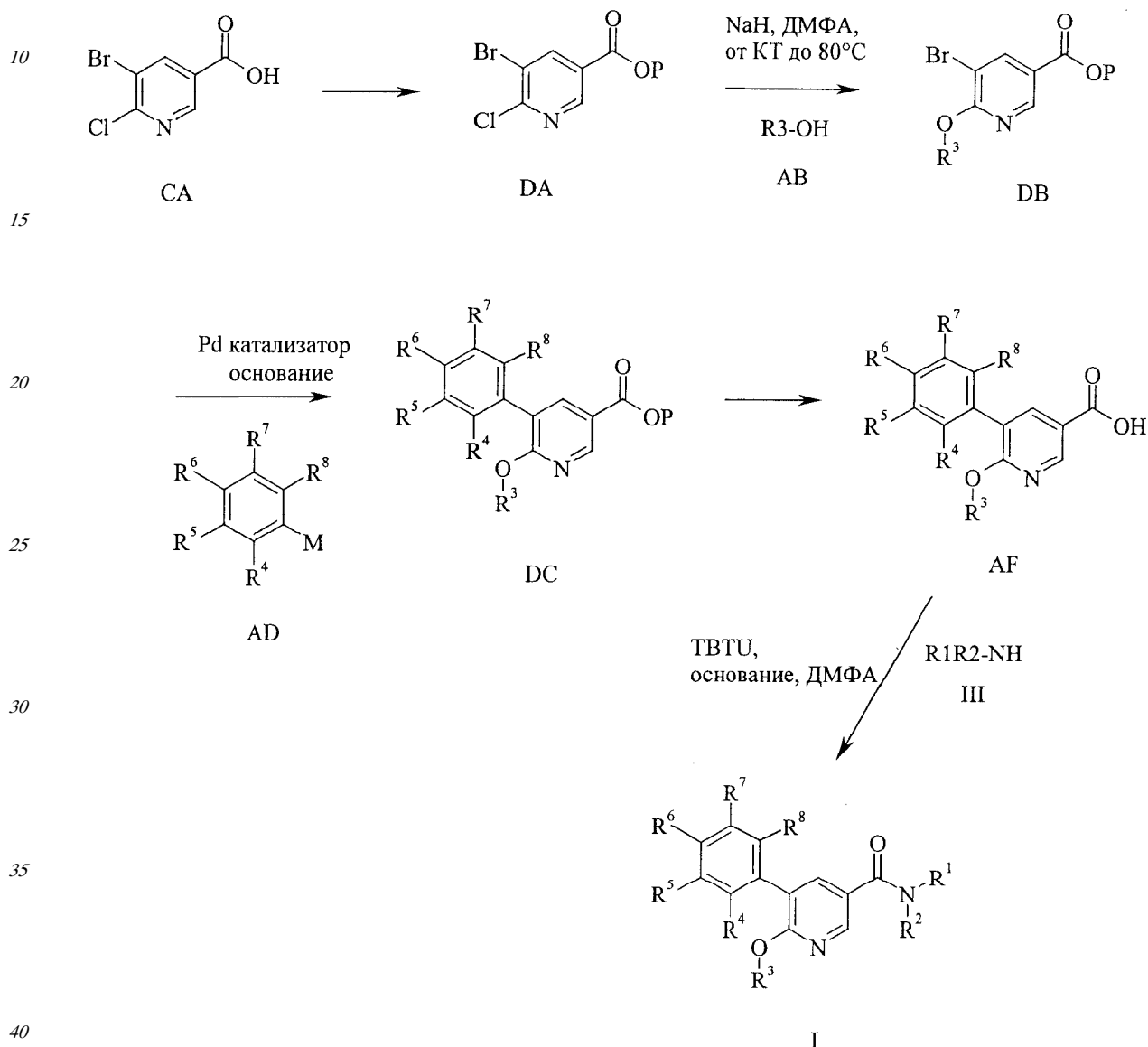
Альтернативно, соединения формулы I могут быть получены исходя из
соединения СА защитой кислотной группы подходящей защитной группой (P) с
получением соединения DA способами, известными из уровня техники (схема 4).
Подходящими защитными группами для кислотных групп являются, например
бензил (Bn), бензилоксиметил (BOM), метоксиэтоксиметил (MEM) или
аллильные группы и силильные группы, такие как триметилсилильные,
триэтилсилильные и трет-бутилдиметилсилильные эфиры (более подробно см. в
книге T.W. Greene и др., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and
Sons Inc. New York, 1999, 3-е издание).

Соединение DB может быть получено из DA реакцией с подходящим
образом замещенным первичным или вторичным спиртом формулы АВ или
фенолом формулы АВ в присутствии основания, например гидрида натрия, в
инертном растворителе, например диметилформамиде, при температуре от
комнатной температуры до температуры кипения растворителя,
предпочтительно при комнатной температуре.

Путем конденсации подходящим образом замещенных арилиеталлических
фрагментов, предпочтительно арилборной кислоты или сложного эфира
арилборной кислоты формулы AD, с DB в присутствии подходящего
катализатора, предпочтительно палладиевого катализатора и более
предпочтительно комплексов палладий(II)хлорид-dppf, и основания,

предпочтительно карбоната натрия, в инертном растворителе, таком как толуол, получают соединение DC. Соединение AF в свою очередь может быть получено снятием защитных групп с соединения DC способами, известными из уровня техники.

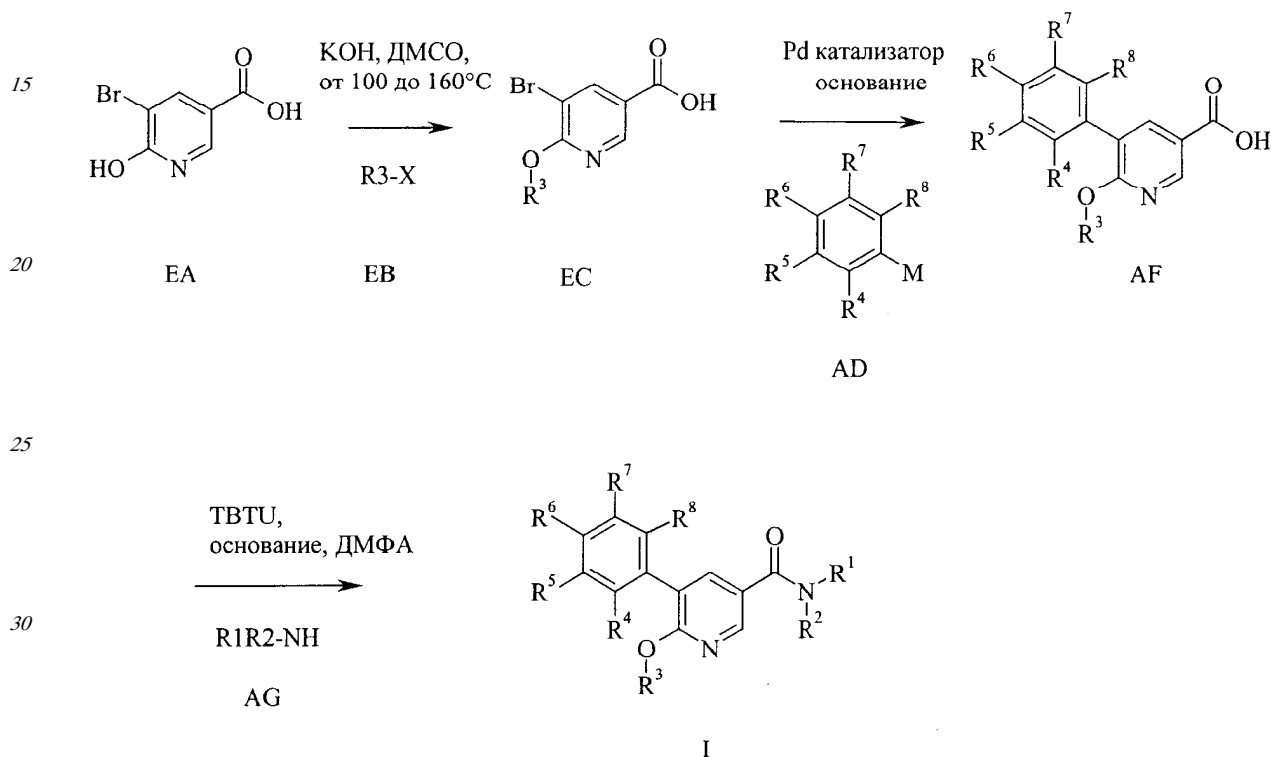
Схема 4



Альтернативно, соединения формулы I могут быть получены в соответствии со схемой 5 исходя из соединения EA прямым алкилированием алкилирующим агентом EB с получением промежуточного соединения EC. Предпочтительно, такое алкилирование может осуществляться в присутствии основания, например гидроксида калия, в инертном растворителе, например диметилсульфоксиде, при повышенной температуре в аппарате для микроволнового облучения.

Соединение AF может быть получено из ЕС конденсацией подходящим образом замещенных арилметаллических фрагментов, предпочтительно арилборной кислоты или сложного эфира арилборной кислоты формулы AD, с ЕС в присутствии подходящего катализатора, предпочтительно палладиевого катализатора и более предпочтительно комплексов палладий(II)хлорид-dppf, и основания, предпочтительно карбоната натрия, в инертном растворителе, таком как толуол.

Схема 5

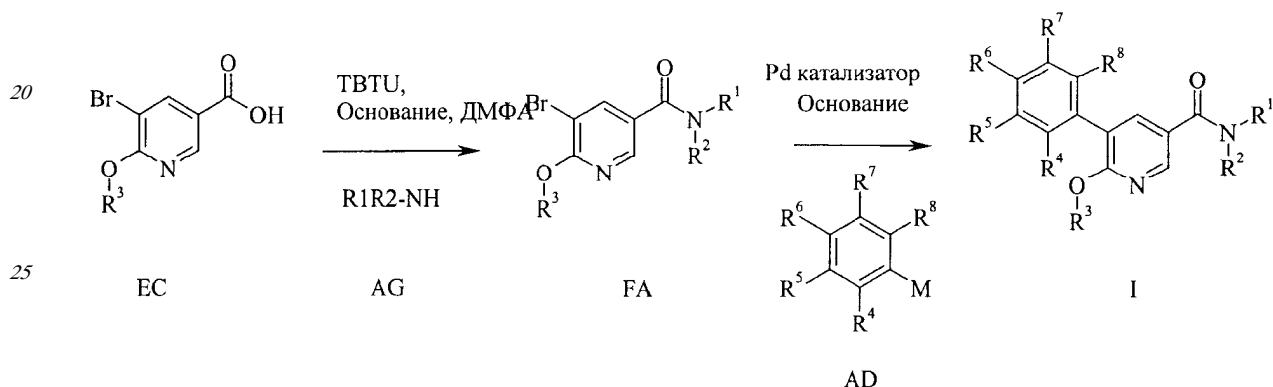


Альтернативно, соединения формулы I могут быть получены в соответствии со схемой 6 исходя из соединения ЕС сначала реакцией с амином формулы AG, используя подходящие реакции образования амидной связи для получения соединения формулы FA. Эти реакции являются известными из уровня техники. Например, конденсация реагентов, таких как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDCI), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (НАТУ), 1-гидрокси-1,2,3-бензотриазол (НОВТ) и тетрафторборат О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония (TBTU) могут использоваться для осуществления такого превращения. Обычным

способом является использование, например TBTU и основания, например основания Хюнига (N-этилдиизопропиламин) в инертном растворителе, таком как, например диметилформамид, при комнатной температуре.

Соединения формулы I могут быть получены из FA конденсацией подходящим образом замещенных арилметаллических фрагментов, предпочтительно арилборной кислоты или сложного эфира арилборной кислоты формулы AD, с FA в присутствии подходящего катализатора, предпочтительно палладиевого катализатора и более предпочтительно комплексов палладий(II)хлорид-dppf, и основания, предпочтительно карбоната натрия, в инертном растворителе, таком как толуол.

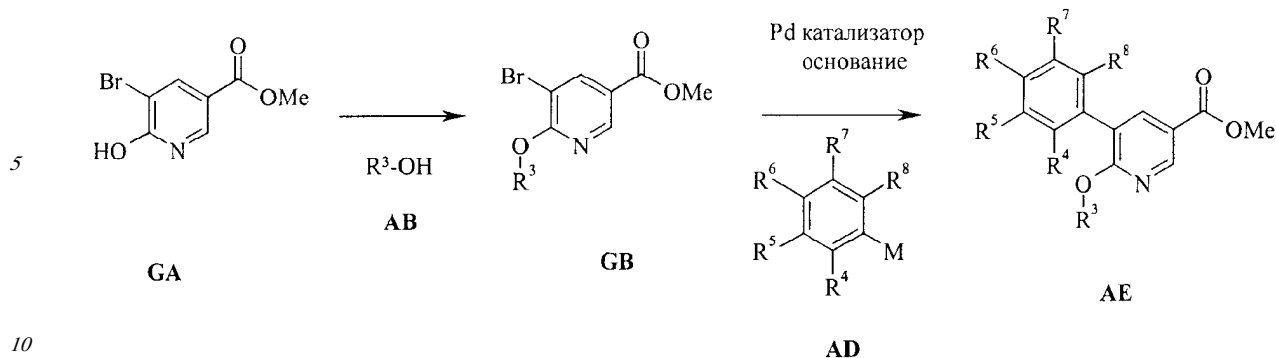
Схема 6



Альтернативно, соединения формулы I могут быть получены в соответствии со схемой 7 исходя из соединения GA алкилированием Митсунобу, используя спирт формулы АВ в качестве алкилирующего агента в присутствии дегидратирующего агента, например используя трифенилфосфин и азодикарбоксилаты в качестве дегидрирующих и активирующих агентов с получением промежуточного соединения GB.

Соединения формулы AE могут быть получены из GB конденсацией подходящим образом замещенных арилметаллических фрагментов, предпочтительно арилборной кислоты или сложного эфира арилборной кислоты формулы AD, с FA в присутствии подходящего катализатора, предпочтительно палладиевого катализатора и более предпочтительно комплексов палладий(II)хлорид-dppf, и основания, предпочтительно карбоната натрия, в инертном растворителе, таком как толуол.

Схема 7



Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы I как
определено выше, полученным в соответствии со способом как определено
15 выше.

Некоторые соединения формулы I могут иметь асимметрические центры и
поэтому могут существовать более чем в одной стереоизомерной форме. Таким
образом, изобретение также относится к соединениям по существу в чистой
20 изомерной форме при одном или нескольких асимметрических центрах, а также
к смесям, включая их рацемические смеси. Такие изомеры могут быть получены
асимметрическим синтезом, например, с помощью хирального промежуточного
25 соединения, или смеси могут быть разделены обычными методами, например,
хроматографией (хроматография с использованием хирального адсорбента или
элюента), или с использованием расщепляющего агента.

30 Ясно, что из соединений общей формулы I настоящего изобретения могут
быть получены производные по функциональным группам, которые способны
превращаться обратно в исходное соединение *in vivo*.

35 Как описано выше, соединения формулы I или их фармацевтически
приемлемые соли могут использоваться в качестве лекарственных средств для
лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с модулированием
рецепторов CB1.
40

Поэтому, изобретение также относится к фармацевтическим композициям,
содержащим соединение как определено выше и фармацевтически приемлемый
45 носитель и/или адъювант.

Кроме того, изобретение относится к соединениям как определено выше
для применения в качестве терапевтически активных веществ, особенно в
качестве терапевтически активных веществ для лечения и/или профилактики
50 заболеваний, которые связаны с модулированием рецепторов CB1.

В другом варианте осуществления, изобретение относится к способу лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с модулированием рецепторов CB₁, который включает введение соединения как определено выше человеку или животному.

Изобретение также относится к применению соединений как определено выше для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с модулированием рецепторов CB₁.

Кроме того, изобретение относится к применению соединений как определено выше для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с модулированием рецепторов CB₁. Такие лекарственные средства включают соединение как определено выше.

В этом контексте, выражение 'заболевания, которые связаны с модулированием рецепторов CB₁' обозначает заболевания, которые могут быть излечены и/или предотвращены модулированием рецепторов CB₁. Такие заболевания включают, но не ограничиваются ими, физические заболевания, особенно беспокойство, психоз, шизофрению, депрессию, зависимость от психотропных средств, например, зависимость и/или недостаток веществ, включая алкогольную зависимость и никотиновую зависимость, нейропатии, рассеянный склероз, мигрень, стресс, эпилепсию, дискинезии, болезнь Паркинсона, амнезию, когнитивные заболевания, провалы в памяти, старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера, заболевания, связанные с приемом пищи, ожирение, диабеты типа II или инсулиннезависимые диабеты (NIDD), желудочно-кишечные заболевания, рвоту, диарею, заболевания мочеиспускания, сердечно-сосудистые заболевания, бесплодие, воспаления, инфекционные заболевания, рак, нейровоспаление, в частности, атеросклероз, или инфекционный полиневрит, вирусный энцефалит, поражения сосудов мозга и черепную травму.

В предпочтительном варианте осуществления, выражение 'заболевания, которые связаны с модулированием рецепторов CB₁' относится к заболеваниям, связанным с приемом пищи, ожирению, диабетам типа II или инсулиннезависимым диабетам (NIDD), нейровоспалению, диарее, злоупотреблению и/или зависимости от веществ, включая алкогольную зависимость и никотиновую зависимость. В более предпочтительном варианте

осуществления, указанный термин относится к заболеваниям, связанным с приемом пищи, ожирению, диабетам типа II или инсулиннезависимым диабетам (NIDD), злоупотреблению и/или зависимости от веществ, включая алкогольную зависимость и никотиновую зависимость, причем ожирение является особенно предпочтительным.

Другим предпочтительным объектом является способ лечения или профилактики ожирения и заболеваний, связанных с ожирением, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I в комбинации или в сочетании с терапевтически эффективным количеством других лекарственных препаратов для лечения ожирения или заболеваний, связанных с приемом пищи, таким образом, чтобы они вместе оказывали эффективный рельеф. Подходящие другие лекарственные препараты включают, но не ограничиваются ими, анорексигенные средства, ингибиторы липазы и селективные ингибиторы захвата серотонина (SSRI). Комбинации или сочетания указанных выше агентов могут осуществляться при раздельном, последовательном или одновременном введении.

Предпочтительным ингибитором липазы является тетрагидролипстатин.

Подходящие анорексигенные средства для применения в комбинации с соединением настоящего изобретения включают, но не ограничиваются ими, аминорекс, амфеклорал, амфетамин, бензфетамин, хлорфентермин, клобензорекс, клофорекс, кломинорекс, клортермин, циклекседрин, дексфлерфлурамин, декстроамфетамин, диэтилпропион, дифеметоксидин, N-этиламфетамин, фенбутразат, фенфлурамин, фенизорекс, фенпропорекс, флудорекс, флуминорекс, фурфурилметиламфетамин, левамфетамин, левофацитоперан, мазиндол, мефенорекс, метамфепрамон, метамфетамин, норпсевдоэфедрин, пенторекс, фендиметразин, фенметразин, фентермин, фенилпропаноламин, пицилорекс и сибутрамин и их фармацевтически приемлемые соли.

Наиболее предпочтительными анорексигенными средствами являются сибутрамин и фентермин.

Подходящие селективные ингибиторы захвата серотонина для применения в комбинации с соединением настоящего изобретения включают: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин, и их фармацевтически приемлемые соли.

Другим предпочтительным объектом является способ лечения или профилактики диабетов типа II (инсулиннезависимые сахарные диабеты (NIDDM) у человека, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с формулой I в комбинации или смеси с терапевтически эффективным количеством ингибитора липазы, особенно когда ингибитор липазы представляет собой орлистат. Также объектом изобретения является способ как описано выше для одновременного, отдельного или последовательного введения соединения в соответствии с формулой I и ингибитора липазы, особенно тетрагидролипостатина.

Другим предпочтительным объектом является способ лечения или профилактики диабетов типа II (инсулиннезависимые сахарные диабеты (NIDDM) у человека, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с формулой I в комбинации или смеси с терапевтически эффективным количеством антидиабетического агента, выбранного из группы, состоящей из 1) агонистов PPAR γ , таких как пиоглитазон или розиглитазон и им подобные; 2) бигуанидов, таких как метформин и им подобные; 3) сульфонилмочевин, таких как глибенкламид и им подобные; 4) агонистов PPAR α/γ , таких как GW-2331 и им подобные, 5) ингибиторов DPP-IV, таких как LAF-237 (вилдаглиптин) или МК-0431 и им подобные; 6) активаторов глюкокиназы, таких как соединения, описанные, например, в WO 00/58293 A1 и им подобные. Также объектом изобретения является способ как описано выше для одновременного, отдельного или последовательного введения соединения в соответствии с формулой I и терапевтически эффективного количества антидиабетического агента из группы: 1) агонистов PPAR γ , таких как пиоглитазон или розиглитазон и им подобные; 2) бигуанидов, таких как метформин и им подобные; 3) сульфонилмочевин, таких как глибенкламид и им подобные; 4) агонистов PPAR α/γ , таких как GW-2331 и им подобные, 5) ингибиторов DPP-IV, таких как LAF-237 (вилдаглиптин) или МК-0431 и им подобные; 6) активаторов глюкокиназы, таких как соединения, описанные, например, в WO 00/58293 A1 и им подобные.

Другим предпочтительным объектом является способ лечения или профилактики дислипидемии у человека, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с

формулой I в комбинации или смеси с терапевтически эффективным количеством агента, снижающего уровень липидов, такого как 1) разрушители желчной кислоты, такие как холестирамин и им подобные; 2) ингибиторы редуктазы HMG-CoA, такие как аторвастатин и им подобные; 3) ингибиторы поглощения холестерина, такие как эзетимиб и им подобные; 4) ингибиторы CETP, такие как торцетрапиб, JTT 705 и им подобные; 5) агонисты PPAR α , такие как беклофибрат, фенофибрат и им подобные; 6) ингибиторы синтеза липопротеинов, такие как ниацин и им подобные; и 7) агонисты рецептора ниацина. Также объектом изобретения является способ как описано выше для одновременного, раздельного или последовательного введения соединения в соответствии с формулой I и терапевтически эффективного количества агента, снижающего уровень липидов, такого как 1) разрушители желчной кислоты, такие как холестирамин и им подобные; 2) ингибиторы редуктазы HMG-CoA, такие как аторвастатин и им подобные; 3) ингибиторы поглощения холестерина, такие как эзетимиб и им подобные; 4) ингибиторы CETP, такие как торцетрапиб, JTT 705 и им подобные; 5) агонисты PPAR α , такие как беклофибрат, фенофибрат и им подобные; 6) ингибиторы синтеза липопротеинов, такие как ниацин и им подобные; и 7) агонисты рецептора ниацина.

Демонстрация дополнительных видов биологической активности соединений настоящего изобретения может осуществляться в анализах *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, для определения эффективности фармацевтического агента для лечения заболеваний, связанных с ожирением, таких как диабет, Синдром X или атеросклеротическое заболевание и родственные заболевания, такие как гипертриглицеридемия и гиперхолестеремия, могут использоваться следующие испытания.

Способ измерения уровней глюкозы в крови

У db/db мышей (полученных от Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) брали кровь (через глазную или хвостовую вену) и группировали в соответствии с эквивалентом, обозначающим уровни глюкозы в крови. Им вводили перорально (введением в фармацевтически приемлемом носителе) тестируемое соединение один раз в сутки от 7 до 14 дней. После этого у животных опять брали кровь через глазную или хвостовую вену и определяли уровни глюкозы в крови.

Способ определения уровней триглицеридов

У hApoA1 мышей (полученных от Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) брали кровь (через глазную или хвостовую вену) и группировали в соответствии с эквивалентом, обозначающим уровни триглицеридов в сыворотке. Им вводили перорально (введением в фармацевтически приемлемом носителе) тестируемое соединение один раз в сутки от 7 до 14 дней. После этого у животных опять брали кровь через глазную или хвостовую вену и определяли уровни триглицеридов в сыворотке.

Способ определения уровней HDL-холестерина

Для определения уровней HDL-холестерина в плазме у hApoA1 мышей брали кровь и группировали в соответствии с эквивалентом, обозначающим уровни HDL-холестерина в плазме. Мышам вводили перорально один раз в сутки носитель или тестируемое соединение в течение от 7 до 14 дней, и затем брали кровь на следующий день. Плазму анализировали на HDL-холестерин.

Кроме того, для демонстрации активности в отношении ЦНС соединений настоящего изобретения, могут использоваться следующие испытания in vivo.

Способ тестирования решения задачи и пространственной памяти

Водяной лабиринт Морриса обычно используется для оценки решения задачи и пространственной памяти (статья Jaspers и др., Neurosci. Lett., 1990, 117, сс. 149-153; Morris, J. Neurosci. Methods, 1984, 11, сс. 47-60). В этом испытании животных помещают в бассейн, наполненный водой, который разделен на четверти. Одна платформа скрыта в одной из четвертей. Животное помещают в бассейн, наполненный водой, и ждут, пока оно обнаружит скрытую платформу в течение заранее определенного промежутка времени. В течение ряда тренировочных попыток, животное учится находить платформу и выбираться из бассейна. Животным предоставляют несколько попыток в этом эксперименте. Для каждого животного записывают общую пройденную дистанцию, число попыток для обнаружения платформы, время до нахождения платформы и конфигурацию пройденного пути. Способность животного к обучению измеряют длительностью периода или числом попыток, необходимых для нахождения скрытой платформы. Ухудшение или улучшение памяти определяют числом попыток или временем до нахождения платформы за заранее определенную задержку времени после нахождения. Обучение и память может

быть измерена количеством раз, за которые животное пересекает четверть, в которой расположена платформа, до момента нахождения.

Способ тестирования наркотической зависимости

Самоуправление у животных является определителем того, что соединение является потенциально опасным для людей. Модификации этой методики также могут использоваться для определения соединений, которые предотвращают или блокируют усиливающие свойства наркотиков, которые являются потенциально опасными. Соединение, которое устраняет самоуправление наркотика, может предотвращать опасность наркотика или зависимость от него. (статьи Ranaldi и др., Psychopharmacol., 2002, 161, сс. 442-448; Campbell и др., Exp. Clin. Psychopharmacol., 2000, 8, сс. 312-25). В тесте на самоуправление животных помещают в наблюдательные камеры, содержащие как активный, так и неактивный рычаг. Каждое воздействие на активный рычаг производит введение либо тестируемого соединения, либо наркотика, о котором известно, что он приводит к самоуправлению. Нажатие на неактивный рычаг не имеет никакого эффекта, но также записывается. Животные затем обучаются самоуправлению под действием соединения/наркотика в течение ряда периодов времени, имея доступ к наркотику в течение каждой ежедневной сессии. Освещение камеры дневным светом сигнализирует о начале сессии и о доступности соединения/наркотика. Когда сессия заканчивается, освещение дневным светом выключают. Первоначально, введение наркотика имеет место при каждом нажатии на активный рычаг. Как только формируется зависимость от нажатия рычага, число нажатий увеличивается с получением инъекции наркотика. После того, как достигнуто устойчивое самоуправление от соединения/наркотика, может оцениваться воздействие второго соединения на поведение, зависимое от наркотика. Введение этого второго соединения до сессии может потенцировать, устранять или не производить никаких изменений в поведении самоуправления.

Следующие тесты были проведены для определения активности соединения формулы I.

Сродство соединений по изобретению по отношению к каннабиноидным рецепторам CB₁ определяли с помощью мембранных препаратов из эмбриональных клеток почек человека (НЕК), в которых каннабиноидный рецептор CB₁ человека кратковременно трансфицируется, с использованием

системы вируса Semliki Forest в сочетании с [3H]-CP-55,940 в качестве радиолиганда. После инкубирования свежеприготовленного клеточного мембранного препарата с [3H]-лигандом, с или без добавления соединений по изобретению, осуществляли разделение связавшегося и свободного лиганда фильтрацией через стекловолоконные фильтры. Радиоактивность фильтра определяли с помощью измерения сцинтилляции в жидкости.

Сродство соединений по изобретению по отношению к каннабиноидным рецепторам CB₂ определяли с помощью мембранных препаратов из эмбриональных клеток почек человека (НЕК), в которых каннабиноидный рецептор CB₂ человека кратковременно трансфицируется, с использованием системы вируса Semliki Forest в сочетании с [3H]-CP-55,940 в качестве радиолиганда. После инкубирования свежеприготовленного клеточного мембранного препарата с [3H]-лигандом, с или без добавления соединений по изобретению, осуществляли разделение связавшегося и свободного лиганда фильтрацией через стекловолоконные фильтры. Радиоактивность фильтра определяли с помощью измерения сцинтилляции в жидкости.

Каннабиноидную антагонистическую активность в отношении CB₁ соединений по изобретению определяли функциональными исследованиями, используя СНО клетки, в которых каннабиноидные рецепторы CB₁ человека стабильно экспрессируются (см. статью M. Rinaldi-Carmona и др., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, с. 871). Стабильную экспрессию каннабиноидного рецептора человека в клеточных системах впервые описали в статьях Nature, 1990, 346, сс. 561-564 (CB₁) и Nature, 1993, 365, сс. 61-65 (CB₂) соответственно. Аденилилциклазу стимулировали с помощью форсколина и количественно измеряли количество аккумулированного циклического АМФ. Сопутствующее активирование рецепторов CB₁ агонистами рецептора CB₁ (например, CP-55,940 или (R)-WIN-55212-2) может смягчаться вызванным форсколином накоплением цАМФ в зависимости от концентрации. Этот обусловленный рецептором CB₁ отклик может быть антагонизирован антагонистами рецептора CB₁, такими как соединения по изобретению.

Соединения формулы I показывают отличное сродство по отношению к рецептору CB₁, определенное в экспериментальных условиях, описанных в

статье Devane и др. Mol. Pharmacol., 1988, 34, сс. 605-613. Соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты являются антагонистами и селективны в отношении рецептора CB₁ со сродством менее IC₅₀ = 0,5 мкМ, предпочтительно менее 200 нМ, более предпочтительно от 1 нМ до 100 нМ. Они проявляют по крайней мере 10-кратную селективность в отношении рецептора CB₂.

Соединение примера	IC ₅₀ [мкМ]
2	0,186
3	0,039
7	0,102

Действие антагониста/обратного агониста по отношению к рецептору CB₁ на CP 55,940-индуцированной гипотермии у NMRI мышей

Животные

Самцов NMRI мыши использовали в этом исследовании и получали их от Research Consulting Company Ltd (RCC) Füllinsdorf (Switzerland). Мышей с весом 30-31 г использовали в этом исследовании. Окружающая температура составляла примерно 20-21°C и относительная влажность составляла 55-65%. 12 часовой цикл светового дня обеспечивали в комнатах, в которых осуществляли все тесты, в течение светлой фазы. Доступ к поилке и еде являлся неограниченным.

Способ

Все измерения проводили между 12:00 am и 5:00 pm. Мышей помещали в эту среду и они привыкали по меньшей мере в течение двух часов до начала эксперимента. Они всегда имели свободный доступ к еде и воде. Для каждой дозы использовали 8 мышей. Измерения ректальной температуры тела записывали с помощью ректальной пробы (RET2 Physitemp) и цифрового термометра (Digi-sense n°8528-20 Cole Parmer, Chicago USA). Пробник вводили на глубину 3,5 см в каждой мыши.

Температуру тела измеряли за 15 мин до введения либо носителя, либо антагониста/обратного агониста рецептора CB₁. Через 30 или 90 мин после внутрибрюшинного или перорального введения этого соединения, соответственно, ректальную температуру тела записывали для оценки любого воздействия самого соединения. Агонист рецептора CB CP 55,940 (0,3 мг/кг)

немедленно вводили внутривенно, и через 20 мин после внутривенного введения СР 55940 вновь измеряли температуру тела.

Активность *in vivo* соединений формулы (1) оценивали по их способности регулировать аппетит, записывая поглощение пищи у животных, лишенных пищи.

Крыс тренировали получать пищу в течение 2 ч в день и отбирали пищу на 22 ч. Когда они привыкали к этой схеме, количество выданной пищи каждый день в течение этих 2 ч сессии поступления пищи было постоянным в последующие дни.

Для тестирования способности соединений формулы (1) уменьшать потребление пищи, 8 животных использовали в перекрестном анализе. Крыс индивидуально помещали в боксы из Plexiglas с решеткой на полу и под клеткой помещали бумагу для сбора любых выделений. Кормушку (стакан) наполняли предварительно взвешенным количеством пищи и предоставляли им на 2 ч. В конце сеанса кормления, крыс возвращали в их боксы. Каждую крысу взвешивали до начала эксперимента и записывали количество пищи, поглощенное в течение этого 2 ч сеанса. За 60 мин до 2 ч сеанса питания перорально вводили либо различные дозы тестируемого соединения, либо носитель. В эксперимент включали положительный контроль римонабанта (SR141716). Тест Anova с повторными измерениями использовали после теста Student Neumann-Keuls. * $P < 0,05$ по сравнению с крысами, обработанными физиологическим раствором.

Кроме того, применимость соединений формулы I для лечения болезней или заболеваний может быть продемонстрирована на моделях заболеваний животных, которые описаны в предшествующем уровне техники. Далее приведены примеры таких моделей заболеваний животных: а) уменьшение поглощения сладкой пищи мармозетками (статья Behavioural Pharm., 1998, 9, сс. 179-181); б) уменьшение поглощения сахарозы и этанола мышами (статья Psychopharm., 1997, 132, сс. 104-106); в) уменьшение двигательной активности и пространственных условий у крыс (статьи Psychopharm., 1998, 135, сс. 324-332; Psychopharmacol, 2000, 151, сс. 25-30); г) спонтанная локомоторная активность у мышей (статья J. Pharm. Exp. Ther., 1996, 277, сс. 586-594); д) уменьшение опиатного самоуправления у мышей (статья Sci., 1999, 283, сс. 401-404).

Соединения формулы I и/или их фармацевтически приемлемые соли могут использоваться в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических препаратов для энтерального, парентерального или местного введения. Они могут вводиться, например, перорально, например, в форме таблеток, покрытых таблеток, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий, ректально, например, в форме суппозиториев, парентерально, например, в форме инъекционных растворов или инфузионных растворов, или местно, например, в форме мазей, кремов или масел. Пероральное введение является предпочтительным.

Получение фармацевтических препаратов может осуществляться способом, известным специалисту в данной области техники, путем введения описанных соединений формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую форму для введения вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими материалами носителя и, при необходимости, обычными фармацевтическими адъювантами.

Подходящими материалами носителя являются не только неорганические материалы носителя, но также органические материалы носителя. Так, например, лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли могут использоваться в качестве материалов носителя для таблеток, покрытых таблеток, драже и твердых желатиновых капсул. Подходящими материалами носителя для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры и полутвердые и жидкие полиолы (в зависимости от природы активного ингредиента, однако, носитель может не использоваться для мягких желатиновых капсул). Подходящими материалами носителя для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертированный сахар и им подобные. Подходящими материалами носителя для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин и растительные масла. Подходящими материалами носителя для суппозиториев являются, например, природные или отвержденные масла, воски, жиры и полужидкие или жидкие полиолы. Подходящими материалами носителя для местных препаратов являются глицериды, полусинтетические и синтетические глицериды, гидрированные масла, жидкие

воски, жидкие парафины, жидкие жирные спирты, стеролы, полиэтиленгликоли и производные целлюлозы.

Обычные стабилизаторы, консерванты, увлажняющие и эмульгирующие агенты, агенты, улучшающие консистенцию, агенты, улучшающие вкус, соли для регулирования осмотического давления, буферные вещества, солюбилизаторы, красители и маскирующие агенты и антиоксиданты могут рассматриваться в качестве фармацевтических адъювантов.

Дозировка соединений формулы I может изменяться в широких пределах в зависимости от контролируемого заболевания, возраста и индивидуального состояния пациента и способа введения, и будет, конечно, подбираться по индивидуальным требованиям в каждом отдельном случае. Для взрослых пациентов суточная доза составляет от около 1 до 1000 мг, особенно от около 1 до 100 мг. В зависимости от степени тяжести заболевания и точности фармакокинетического профиля, соединение может вводиться одной или несколькими суточными дозированными единицами, например, в 1-3 дозированных единицах.

Фармацевтические препараты обычно содержат около 1-500 мг, предпочтительно 1-100 мг соединения формулы I.

Следующие примеры служат для более подробной иллюстрации настоящего изобретения. Однако, они не должны рассматриваться как ограничение его объема.

Примеры

MS = масс-спектрометрия; EI = электронный удар; ISP = ионный пучок, соответствующий ESI (электроспрей); данные для ЯМР записаны в миллионных долях (δ) относительно внутреннего стандарта тетраметилсилана и относятся к сигналу дейтерированных образцов растворителя (d_6 -ДМСО, если не указано особо); константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в Гц, $t_{пл}$ = точка плавления; $t_{кип}$ = точка кипения; TBTU = тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N',N'-тетраметилурония; ДМФА = диметилформамид, dppf = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, DIPEA = диизопропилэтиламин.

Пример 1

5-(2-Хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопентилокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

а) 5-Бром-1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридинкарбоновая кислота

К суспензии 1,6-дигидро-6-оксопиридинкарбоновой кислоты (40 г, 288 ммоль) в уксусной кислоте (75 мл) добавляли по каплям бром (69 г, 431 ммоль) при перемешивании. Температуру повышали до 45°C и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и сырой остаток 5-бром-1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридинкарбоновой кислоты использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

б) Метилловый эфир 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновой кислоты

К 63 г полученного на предыдущей стадии сырого материала добавляли при механическом перемешивании оксихлорид фосфора (75 мл) и затем пентахлорид фосфора (120 г) порциями, так, чтобы температура не поднималась выше 30°C. Смесь перемешивали в течение ночи при 95°C и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (150 мл) и по каплям добавляли метанол (150 мл). Смесь кипятили в течение 2 ч и растворители удаляли в вакууме. Остаток разделяли между диэтиловым эфиром и раствором бикарбоната натрия. Органические фазы сливали, высушивали MgSO_4 и растворитель упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (*n*-гептан/этилацетат 6:1) с получением 4 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, $t_{\text{пл}}$ 78-79°C.

в) Метилловый эфир 5-бром-6-циклопентилокси-3-пиридинкарбоновой кислоты

Циклопентанол (1 мл, 11 ммоль) растворяли в ДМФА (25 мл) и добавляли дисперсию гидроксида натрия в масле (55-65%, 480 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и добавляли метилловый эфир 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновой кислоты (2,5 г, 10 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1 ч при комнатной температуре и смесь затем разделяли между водой и диэтиловым эфиром. Органические фазы сливали, высушивали MgSO_4 и растворитель упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (*n*-гептан/этилацетат 9:1) с получением 0,48 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, $\text{MS (EI) } 299,0, 301,0 \text{ (M)}^+$.

г) Метилловый эфир 5-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопентилокси-3-пиридинкарбоновой кислоты

Метилловый эфир 5-бром-6-циклопентилокси-3-пиридинкарбоновой кислоты (0,33 г, 1,1 ммоль) растворяли в ДМФА (3,5 мл). К этому раствору добавляли [2-хлор-5-(трифторметил)фенил]борную кислоту (370 мг, 1,6 ммоль), палладий(II)ацетат (7 мг), трифенилфосфин (18 мг) и триэтиламин (0,46 мл). Смесь нагревали при перемешивании при 100°C в течение 20 ч, охлаждали до комнатной температуры и разделяли между дихлорметаном и смесью воды и концентрированным раствором гидроксида аммоний (вода/аммиак 4:1 об/об). Органические фазы сливали, высушивали MgSO₄ и растворитель упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (*n*-гептан/этилацетат 6:1) с получением 0,27 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла, MS (ISP) 400,4 (M+H)⁺.

д) 5-(2-Хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопентилокси-3-пиридинкарбоновая кислота

Метилловый эфир 5-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопентилокси-3-пиридинкарбоновой кислоты (0,27 г, 0,7 ммоль) растворяли в диоксане (6 мл). Добавляли воду (6 мл) и раствор гидроксида натрия (2 мл, 2N) и смесь кипятили при перемешивании в течение 2,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и разделяли между диэтиловым эфиром и хлористоводородной кислотой (1N). Органические фазы сливали, высушивали Na₂SO₄ и растворитель упаривали. Остаток 0,27 г указанного в заголовке соединения в виде оранжево-желтого твердого вещества использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, MS (ISP) 386,5 (M+H)⁺.

е) 5-(2-Хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопентилокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

5-(2-Хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопентилокси-3-пиридинкарбоновую кислоту (0,14 г, 0,3 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл). К раствору добавляли TBUTU (0,12 г, 0,4 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,3 мл, 1,7 ммоль) и (1R,2R)-2-аминоциклогексанола (58 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (*n*-гептан/этилацетат градиент) с получением 0,11 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого масла, MS (ISP) 483,4 (M+H)⁺.

Пример 2

6-Бутоксид-5-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

а) 3-Бром-5-метил-2(1H)пиридинон

5-Метил-2(1H)пиридинон (50 г, 0,46 моля) суспендировали в дихлорметане (500 мл). Добавляли порциями N-бромсукцинимид (82 г, 0,46 моля) при охлаждении. Добавление завершали через 15 мин; смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем разделяли между дихлорметаном и водой. Органические фазы сливали, высушивали Na_2SO_4 и растворитель упаривали. Остаток очищали кристаллизацией из этилацетата с получением 55 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества, $t_{\text{пл}}$ 156-161°C.

б) 3-Бром-2-хлор-5-метилпиридин

Смесь 3-бром-5-метил-2(1H)пиридинона (25 г, 0,13 моля) и оксихлорида фосфора (500 мл) кипятили при перемешивании в течение 20 ч. Оксихлорид фосфора удаляли перегонкой и остаток выливали в смесь лед/вода (800 мл). Смесь доводили до значения pH 8,5 с помощью 2 N раствора гидроксида натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические фазы сливали, высушивали Na_2SO_4 и растворитель упаривали. Остаток 23,4 г указанного в заголовке соединения в виде сероватого твердого вещества использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, MS (EI) 204,9, 206,9 (M)⁺.

в) 3-Бром-2-бутоксид-5-метилпиридин

Дисперсию гидрида натрия в масле (55-65%, 1,16 г) добавляли порциями к хорошо перемешиваемому раствору 1-бутанола (2,4 мл, 27 ммоль) в ДМФА (50 мл). После перемешивания смеси в течение 1 ч при комнатной температуре добавляли 3-бром-2-хлор-5-метилпиридин (5,0 г, 24 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 18 ч при комнатной температуре и в течение 4 ч при 70°C. Охлажденную смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические фазы сливали, высушивали Na_2SO_4 и растворитель упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (n-гептан/этилацетат 8:1) с получением 4,2 г

указанного в заголовке соединения в виде светло-красного масла, MS (EI) 243,1, 245,1 (M)⁺.

г) 2-Бутоксис-3-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-5-метилпиридин

3-Бром-2-бутоксис-5-метилпиридин (0,96 г, 3,9 ммоль) растворяли в толуоле (6 мл). К этому раствору добавляли [2-фтор-5-(трифторметил)фенил]борную кислоту (1,2 г, 5,9 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) дихлорметана (161 мг) и 2 N раствор карбоната натрия (5,9 мл). Смесь нагревали при перемешивании при 90°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и элюировали этилацетатом 10 г ChemElut (Varian). Растворитель упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент *n*-гептан/этилацетат) с получением 0,99 г указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, MS (ISP) 328,3 (M+H)⁺.

д) 6-Бутоксис-5-(2-фтор-5-трифторметилфенил)никотиновая кислота

N-Бромсукцинимид (1,2 г, 6,7 ммоль) и 2,2'-азобис-(2-метилпропионитрил) (5 мг) добавляли к раствору 2-бутоксис-3-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-5-метилпиридина (0,96 г, 2,9 ммоль) в тетрахлориде углерода (30 мл). Смесь подвергали облучению и кипятили с помощью галогеновой лампы в течение 2 ч, за это время добавляли 5 мг 2,2'-азобис-(2-метилпропионитрил) каждые 30 мин. После охлаждения смесь выливали в раствор бисульфита натрия (38-40%, 30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы сливали, промывали водой и высушивали MgSO₄. Растворитель упаривали и остаток (смесь 5-бромметил-2-бутоксис-3-(2-фтор-5-трифторметилфенил)пиридина и 2-бутоксис-5-дибромметил-3-(2-фтор-5-трифторметилфенил)пиридина) растворяли в этаноле (19 мл). Добавляли раствор гидроксида аммония (конц. 5 мл) и смесь кипятили в течение 1 ч. После охлаждения реакцию смесь выливали в хлористоводородную кислоту (1 N, 100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Растворитель упаривали и остаток (смесь [6-бутоксис-5-(2-фтор-5-трифторметилфенил)пиридин-3-ил]метанола и 6-бутоксис-5-(2-фтор-5-трифторметилфенил)пиридин-3-карбальдегида) растворяли в пиридине (28 мл). Добавляли перманганат тетрабутиламмония (3,1 г, 8,8 ммоль) и смесь нагревали при перемешивании в течение 5 ч. После охлаждения реакцию смесь выливали в ледяную воду (100 мл), добавляли раствор бисульфита натрия (38-

40%, 40 мл); смесь доводили до кислого значения pH хлористоводородной кислотой (250 мл, 2 N) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические фазы сливали и высушивали MgSO₄. Растворитель упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (*n*-гептан/этилацетат 3:1) с получением 0,51 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, MS (ISP) 356,1 (M-H)⁻.

е) 6-Бутоксигидроксициклогексил-5-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

6-Бутоксигидроксициклогексил-5-(2-фтор-5-трифторметилфенил)никотиновую кислоту (0,10 г, 0,3 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл). К раствору добавляли TBTU (0,10 г, 0,3 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,4 ммоль) и (1R,2R)-2-аминоциклогексанол (47 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент *n*-гептан/этилацетат) с получением 78 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества, *t*_{пл} 172-178°C, MS (ISP) 455,3 (M+H)⁺.

Пример 3

6-Бутоксигидроксициклогексил-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-бром-2-хлор-5-метилпиридин, 1-бутанол, [4-хлорфенил]борную кислоту и (1R,2R)-2-аминоциклогексанол в качестве исходных материалов, MS (ISP) 403,2 (M+H)⁺.

Пример 4

6-Бутоксигидроксициклогексил-5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксициклогексил)никотинамид

а) 2-Циклопропил-2-триметилсиланилоксипропионитрил

Смесь 1-циклопропилэтанона (5 г, 59 ммоль), цианида калия (0,49 г, 7 ммоль), цианида триметилсила (8,8 г, 89 ммоль) и 18-краун-6 (0,98 г, 4 ммоль) нагревали в течение 30 мин при 145°C. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток, содержащий указанное в заголовке соединение, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

б) 1-Амино-2-циклопропилпропан-2-ол

К суспензии литийалюмогидрида (4,5 г, 120 ммоль) в тетрагидрофуране (120 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 2-циклопропил-2-триметилсиланилоксипропионитрила (10,9 г, 59 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 60 ч. Избыток литийалюмогидрида разрушали осторожным добавлением насыщенного раствора Na₂SO₄. Смесь высушивали Na₂SO₄ и отфильтровывали через слой Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме и остаток составлял указанное в заголовке соединение с чистотой достаточной для последующих реакций конденсации амида, ¹H ЯМР(CDCl₃): 0,31 (m, 3H), 0,48 (m, 1H), 0,77 (m, 1H), 1,07 (s, 3H, CH₃), 2,64 (d, 1H, J~12 Гц), 2,79 (d, 1H, J~12 Гц), 3,68 (s, ~1H, OH).

в) 6-Бутокси-5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-бром-2-хлор-5-метилпиридин, 1-бутанол, [4-хлорфенил]борную кислоту и 1-амино-2-циклопропилпропан-2-ол в качестве исходных материалов, MS (ISP) 403,2 (M+H)⁺.

Пример 5

5-(4-Хлорфенил)-6-циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-бром-2-хлор-5-метилпиридин, циклопропанметанол, [4-хлорфенил]борную кислоту и (1R,2R)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов, MS (ISP) 401,2 (M+H)⁺.

Пример 6

5-(4-Хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметоксиникотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-бром-2-хлор-5-метилпиридин, циклопропанметанол, [4-хлорфенил]борную кислоту и 1-амино-2-циклопропилпропан-2-ол в качестве исходных материалов, MS (ISP) 401,2 (M+H)⁺.

Пример 7

6-Циклопропилметокси-5-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-бром-2-хлор-5-метилпиридин, циклопропанметанол, [2-фтор-5-(трифторметил)фенил]борную кислоту и (1R,2R)-2-аминоциклогексанол в качестве исходных материалов, MS (ISP) 453,2 (M+H)⁺.

Пример 8

6-Бутоксид-5-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-бром-2-хлор-5-метилпиридин, 1-бутанол, [2-хлор-5-(трифторметил)фенил]борную кислоту и (1R,2R)-2-аминоциклогексанол в качестве исходных материалов, MS (ISP) 471,0 (M+H)⁺.

Пример 9

5-(2-Хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-бром-2-хлор-5-метилпиридин, циклопропанметанол, [2-хлор-5-(трифторметил)фенил]борную кислоту и (1R,2R)-2-аминоциклогексанол в качестве исходных материалов, MS (ISP) 469,1 (M+H)⁺.

Пример 10

6-Бутоксид-5-(2,4-дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-бром-2-хлор-5-метилпиридин, 1-бутанол, [2,4-дихлорфенил]борную кислоту и (1R,2R)-2-аминоциклогексанол в качестве исходных материалов, MS (ISP) 437,1 (M+H)⁺.

Пример 11

5-(2,4-Дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-пропоксиникотинамид

Смесь 1,5 г (6 ммоль) метилового эфира 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 1,8 г (30 ммоль) пропанола, 1,82 г (12 ммоль) 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена в 6 мл ТГФ нагревали при 74°C в течение ночи.

Упаривание ТГФ осуществляли при добавлении воды и этилацетата.

Органическую фазу промывали 1М водным раствором KHSO_4 и объединенные
 5 водный фазы повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные
 органические фазы высушивали MgSO_4 и упаривали досуха. Сырое
 промежуточное соединение использовали на следующей стадии без
 10 дополнительной очистки. Остаток разделяли для проведения нескольких
 последующих реакций, и $\frac{1}{2}$ остатка, 856 мг (4,49 ммоль) 2,4-дихлорфенилборной
 кислоты, 109 мг (0,15 ммоль) комплекса [1,1'-
 15 бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорида с дихлорметаном (1:1),
 4,49 мл 2N водного раствора Na_2CO_3 , в 10 мл толуола и 4,5 мл воды нагревали
 при 80°C в течение ночи. Добавляли КОН и нагревание при 80°C продолжали в
 течение 2 ч. Смесь подкисляли 4N водным раствором HCl и экстрагировали
 20 этилацетатом и упаривали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с
 обращенной фазой, элюируя градиентом ацетонитрил/вода/ HCOOH .
 Объединенные фракции продукта упаривали с получением 236 мг 5-(2,4-
 25 дихлорфенил)-6-пропоксиникотиновой кислоты. MS(m/e): 324,2 (M-H).

Смесь 23,5 мг (0,072 ммоль) 5-(2,4-дихлорфенил)-6-пропоксиникотиновой
 кислоты, 29 мг (0,09 ммоль) TBUTU, 10 мг (0,086 ммоль) (1R,2R)-2-
 30 аминоциклогексанола и 47,8 мг (0,37 ммоль) DIPEA в 1 ДМФА встряхивали при
 комнатной температуре в течение ночи. Добавляли уксусную кислоту и очищали
 препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя градиентом
 ацетонитрил/вода/ HCOOH . Объединенные фракции продукта упаривали с
 35 получением 24,9 мг (85%) указанного в заголовке соединения. MS (m/e): 423,2
 (MH^+).

Пример 12

5-(2,4-Дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6- пентилоксиникотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике,
 45 описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-
 хлорникотиновой кислоты, пентанол (коммерчески доступный), 2,4-
 дихлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1R,2R)-2-
 50 аминоциклогексанола (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов.
 MS (m/e): 451,2 (MH^+).

Пример 13

N-(2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(2,4-дихлорфенил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол (коммерчески доступный), 2,4-дихлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и 1-амино-2-циклопропилпропан-2-ол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 439,3 (MH⁺).

Пример 14

6-Циклопропилметокси-5-(2,4-дихлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, циклопропилметанол (коммерчески доступный), 2,4-дихлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS(m/e): 435,3 (MH⁺).

Пример 15

5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол (коммерчески доступный), 4-хлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и 1-амино-2-циклопропилпропан-2-ол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS(m/e): 405,4 (MH⁺).

Пример 16

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол (коммерчески доступный), 4-

хлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов.
MS(*m/e*): 405,3 (MH^+).

Пример 17

5-(4-Хлорфенил)-*N*-(транс-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол (коммерчески доступный), 4-хлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (транс)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов.
MS(*m/e*): 405,3 (MH^+).

Пример 18

5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метоксипропокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 3-метоксипропанол (коммерчески доступный), 4-хлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и 1-амино-2-циклопропилпропан-2-ол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS(*m/e*): 419 (MH^+).

Пример 19

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метоксипропокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 3-метоксипропанол (коммерчески доступный), 4-хлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов.
MS(*m/e*): 419,1 (MH^+).

Пример 20

6-Бензиламино-5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

а) Стадия 1: 6-Бензиламино-5-бромникотиновая кислота

Смесь 0,3 г (1,27 ммоль) метилового эфира 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты и 0,34 г (3,17 ммоль) бензиламина в 0,4 мл ДМСО нагревали до 160°C при микроволновом облучении в течение 4 мин. Добавляли 0,6 мл воды и 0,4 мл 5N водн. раствор КОН и нагревали до 160 С при микроволновом облучении в течение 2 мин. Добавляли уксусную кислоту и ДМФА и смесь очищали препаративной ВЭЖХ с обращённой фазой, элюируя с градиентом смесью ацетонитрил/вода/НСООН. Объединенные фракции продукта упаривали с получением 0,195 г (50%) указанного в заголовке соединения. MS(m/e): 307,1 (М-Н).

б) Стадия 2: 6-Бензиламино-5-(4-хлорфенил)никотиновая кислота

Смесь 77 мг (0,25 ммоль) 6-бензиламино-5-бромникотиновой кислоты, 58 мг (0,375 ммоль) 4-хлорфенил борной кислоты, 9,1 мг комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия (II) в дихлорметане 1:1 и 0,38 мл 2N водн. растворе Na₂CO₃ в 0,5 мл воды и 2 мл диоксана нагревали до 85°C в течение 20 ч. Добавляли муравьиную кислоту, отфильтровывали и смесь очищали препаративной ВЭЖХ с обращённой фазой, элюируя с градиентом смесью ацетонитрил/вода/НСООН. Объединенные фракции продукта упаривали с получением 32,4 мг (38%) указанного в заголовке соединения. MS(m/e): 337,3 (М-Н).

в) Стадия 3: 6-Бензиламино-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Смесь 16,2 мг (0,047 ммоль) 6-бензиламино-5-(4-хлорфенил)никотиновой кислоты, 19,6 мг (0,06 ммоль) TBUTU, 6,9 мг (0,06 ммоль) (1R,2R)-2-аминоциклогексанола и 23 мг (0,18 ммоль) DIPEA в ДМФА встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли уксусную кислоту и очищали препаративной ВЭЖХ с обращённой фазой, элюируя с градиентом смесью ацетонитрил/вода/НСООН. Объединенные фракции продукта упаривали с получением 14,1 мг (55%) указанного в заголовке соединения. MS (m/e): 436,4 (МН⁺).

Пример 21

5-(4-Хлорфенил)-6-(циклопропилметиламино)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения в примере 20, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, циклопропанметиламин, 4-хлорфенилборную кислоту и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол в качестве исходных материалов. MS (*m/e*): 400,5 (MH^+).

Пример 22

5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтиламино)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения в примере 20, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2-метоксиэтиламин, 4-хлорфенилборную кислоту и 2-циклопропил-2-гидроксипропиламин (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (*m/e*): 404,4 (MH^+).

Пример 23

N-((транс)-2-Гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

а) Стадия 1: 5-Бром-6-(2-метоксиэтокси)никотиновая кислота

Смесь 325 мг (1,3 ммоль) метилового эфира 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 233 мг (3,24 ммоль) 2-метоксиэтанола и 493 мг (3,24 ммоль) DBU нагревали при микроволновом облучении в течение 2 мин до 180°C. Добавляли 0,65 мл воды и 0,49 мл 5*N* водн. раствора КОН и смесь нагревали при микроволновом облучении в течение 2 мин до 160°C. Смесь подкисляли 1*N* водн. раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. После упаривания остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя с градиентом смесью ацетонитрил/вода/HCOOH. Объединенные фракции продукта упаривали с получением 237 мг (66%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS (*m/e*): 274 ($M-H$).

б) Стадия 2: 5-Бром-*N*-(транс-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение синтезировали конденсацией амида аналогично методике, описанной для синтеза в примере 1, из 5-бром-6-(2-метоксиэтокси)никотиновой кислоты и транс-2-аминоциклогексанола (коммерчески доступный). MS (*m/e*): 373,1 (MH^+).

в) Стадия 3: *N*-((*транс*)-2-Гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение синтезировали по реакции Сузуки, аналогично методике, описанной для получения в примере 1, из 5-бром-*N*-(*транс*-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида и 4-трифторметилфенилборной кислоты (коммерчески доступная). MS (m/e): 439,3 (MН⁺).

Пример 24

N-((*транс*)-2-Гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения в примере 23, используя 5-бром-*N*-(*транс*-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид и 4-трифторметоксифенилборную кислоту (коммерчески доступная) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 455,3 (MН⁺).

Пример 25

6-Циклопропилметокси-5-(3,4-дифторфенил)-*N*-((*транс*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения в примере 23, используя 5-бром-*N*-(*транс*-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид и 3,4-дифторфенилборную кислоту (коммерчески доступная) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 403,4 (MН⁺).

Пример 26

6-Циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-((*транс*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения в примере 23, используя 5-бром-*N*-(*транс*-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид и 4-фторфенилборную кислоту (коммерчески доступная) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 385,4 (MН⁺).

Пример 27

6-Циклопропилметокси-*N*-((*транс*)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения в примере 23, используя 5-бром-6-циклопропилметокси-*N*-(*транс*-2-гидроксициклогексил)никотинамид (синтезировали аналогично методике, описанной для синтеза в примере 23, из метилового эфира 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, циклопропилметанола (коммерчески доступный) и *транс*-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный)) и 4-фторфенилборную кислоту (коммерчески доступная) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 435,4 (MH⁺).

Пример 28

6-Циклопропилметокси-*N*-((*транс*)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения в примере 23, используя 5-бром-6-циклопропилметокси-*N*-(*транс*-2-гидроксициклогексил)никотинамид и 4-трифторметоксифенилборную кислоту (коммерчески доступная) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 451,3 (MH⁺).

Пример 29

5-(4-Цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((1*S*,2*S*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения в примере 23, используя 5-бром-6-циклопропилметокси-*N*-(*транс*-2-гидроксициклогексил)никотинамид и 4-цианометоксифенилборную кислоту (коммерчески доступная) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 392,2 (MH⁺).

Пример 30

(*RS*)-5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-гидроксибутил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 102, используя метиловый эфир 5-бром-6-гидроксиникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и 1-аминобутанол в качестве

исходных материалов с получением (RS)-5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида. MS (ISP) 379,3 (M+H)⁺.

Пример 31

(RS)-5-(4-Хлорфенил)-6-(2-метоксиэтокси)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 102, используя метиловый эфир 5-бром-6-гидроксиникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и 3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол (CAS [431-38-9]) в качестве исходных материалов с получением (RS)-5-(4-хлорфенил)-6-(2-метоксиэтокси)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)никотинамида. MS (ISP) 419,3 (M+H)⁺.

Пример 32

6-Бензилокси-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

а) 6-Бензилокси-5-бромникотиновая кислота

Суспензию 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты (CAS [29241-62-1], 1 г), бензилового спирта (0,686 г) и КОН (1,104 г) в ДМСО (4 мл) перемешивали при 140°C в течение 15 мин. Добавляли ДМСО (2 мл) и смесь перемешивали при 140°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли лёд и смесь подкисляли, используя 1 М HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали, отфильтровывали и концентрировали. Продукт очищали ускоренной хроматографией (SiO₂, CH₂Cl₂ => CH₂Cl₂/MeOH 4:1) с получением 6-бензилокси-5-бромникотиновой кислоты (0,308 г) в виде белого твердого вещества.

б) 6-Бензилокси-5-бром-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Аналогично примеру 1е, 6-бензилокси-5-бромникотиновую кислоту конденсировали с гидрохлоридом (1R,2R)-2-аминоциклогексанола (CAS [5456-63-3]) используя TBTU и N,N-диизопропилэтиламин в N,N-диметилацетамиде с получением 6-бензилокси-5-бром-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамида в виде оранжевого твердого вещества.

в) 6-Бензилокси-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

К раствору 6-бензилокси-5-бром-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)никотинамида (85 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле (1,6 мл)
добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (24,5 мг). Смесь
перемешивали в течение 10 мин. Растворяли 4-хлорфенилборную кислоту (37,2
мг) в 0,7 мл EtOH и добавляли к реакционной смеси. Добавляли раствор Na₂CO₃
(190 мг) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3
ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровывали и
фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и промывали
насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали,
отфильтровывали и концентрировали. Продукт очищали ускоренной
хроматографией (SiO₂, CH₂Cl₂ => CH₂Cl₂/MeOH 4:1) с получением 6-
бензилокси-5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамида
(50,6 мг) в виде белого твердого вещества. MS (ISP) 437,2 (M+H)⁺.

Пример 33

5-(4-Хлорфенил)-*N*-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-6-(2-
метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 102,
используя метиловый эфир 5-бром-6-гидроксиникотиновой кислоты, 2-
метоксиэтанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и 3-амино-2,2-диметил-1-
пропанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-(3-
гидрокси-2,2-диметилпропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида. MS (ISP) 393,1
(M+H)⁺.

Пример 34

(*RS*)-5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-6-(2-
метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 102,
используя метиловый эфир 5-бром-6-гидроксиникотиновой кислоты, 2-
метоксиэтанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и 2-(аминометил)-1-бутанол (CAS
[16519-75-8]) в качестве исходных материалов с получением (*RS*)-5-(4-
хлорфенил)-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида. MS
(ISP) 393,3 (M+H)⁺.

Пример 35

5-(4-Хлорфенил)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 102, используя метиловый эфир 5-бром-6-гидроксиникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид цис-2-аминометил-1-циклогексанола в качестве исходных материалов с получением рацемического 5-(4-хлорфенил)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида. MS (ISP) 419,3 (M+H)⁺.

Пример 36

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-метоксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

К суспензии 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида (пример 16, 50 мг) в ТГФ (0,5 мл) добавляли дисперсию гидрида натрия (60% в минеральном масле, 5,4 мг) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли метилйодид (18,4 мг) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Продукт очищали ускоренной хроматографией (SiO₂, CH₂Cl₂ => CH₂Cl₂/MeOH 9:1) с получением 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-метоксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида (27 мг) в виде бесцветного масла. MS (ISP) 419,4 (M+H)⁺.

Пример 37

5-(4-Хлорфенил)-N-((1SR,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 102, используя метиловый эфир 5-бром-6-гидроксиникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид *транс*-2-аминометил-1-циклогексанола в качестве исходных материалов с получением рацемического 5-(4-хлорфенил)-N-((1SR,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида. MS (ISP) 419,1 (M+H)⁺.

Пример 38

5-(4-Хлорфенил)-N-(1-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 102, используя метиловый эфир 5-бром-6-гидроксииникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид 1-аминометил-1-циклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-(1-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида. MS (ISP) 419,0 (M+H)⁺.

Пример 39

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(1-метилциклопропилметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 1-метилциклопропанметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(1-метилциклопропилметокси)никотинамида. MS (ISP) 415,3(M+H)⁺.

Пример 40

(-)-5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Разделением энантиомеров 5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида (пример 15) с помощью смеси гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® получали (-)-энантиомер. MS (ISP) 405,3 (M+H)⁺, α_D^{20} : -1,4° в CHCl₃.

Пример 41

(+)-5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Разделение энантиомеров 5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида (пример 15) с помощью смеси гептан/этанол на ChiralpakAD® приводило к получению (+)-энантиомера. MS (ISP) 405,3 (M+H)⁺, α_D^{20} : +4,9° в CHCl₃.

Пример 42

5-(4-Хлорфенил)-6-циклопентилметокси-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, цикlopentanметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-6-циклопентилметокси-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамида. MS (ISP) 429,5 (M+H)⁺.

Пример 43

5-(4-Хлорфенил)-6-(2-циклопропилэтоксi)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновой кислоты, циклопропилэтанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-6-(2-циклопропилэтоксi)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамида. MS (ISP) 415,2 (M+H)⁺.

Пример 44

5-(4-Хлорфенил)-6-циклобутилметоксi-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, циклобутанметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-6-циклобутилметоксi-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамида. MS (ISP) 415,4 (M+H)⁺.

Пример 45

5-(4-Хлорфенил)-6-(3,3-диметилбүтоксi)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3,3-диметил-1-бутанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-6-(3,3-диметилбүтоксi)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамида. MS (ISP) 431,4 (M+H)⁺.

Пример 46

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(1-метилциклопропилметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 1-метилциклопропанметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид цис-2-аминометил-1-циклогексанола в качестве исходных материалов с получением рацемического 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(1-метилциклопропилметокси)никотинамида. MS (ISP) 429,5 (M+H)⁺.

Пример 47

6-Бензилокси-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, бензиловый спирт, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид цис-2-аминометил-1-циклогексанола в качестве исходных материалов с получением рацемического 6-бензилокси-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамида. MS (ISP) 451,3 (M+H)⁺.

Пример 48

5-(4-Фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол (коммерчески доступный), 4-фторфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1R,2R)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 389,2 (MH⁺).

Пример 49

N-((1R,2R)-2-Гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол (коммерчески доступный), 4-

трифторметилфенилборную кислоту (коммерчески доступный) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов.
MS (m/e): 439 (MН⁺).

Пример 50

N-((1*R*,2*R*)-2-Гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол (коммерчески доступный), 4-трифторметоксифенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов.
MS (m/e): 455,1(MН⁺).

Пример 51

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-изопропоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2-изопропоксиэтанол (коммерчески доступный), 4-хлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов.
MS (m/e): 433,2 (MН⁺).

Пример 52

5-(4-Фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-изопропоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2-изопропоксиэтанол (коммерчески доступный), 4-фторфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов.
MS (m/e): 417,3 (MН⁺).

Пример 53

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, (2-метоксиэтил)метиламин (коммерчески доступный), 4-хлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (*m/e*): 418,3 (MH^+).

Пример 54

N-((1*R*,2*R*)-2-Гидроксициклогексил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, (2-метоксиэтил)метиламин (коммерчески доступный), 4-трифторметилфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (*m/e*): 452 (MH^+).

Пример 55

5-(4-Хлорфенил)-6-([1,3]диоксолан-4-илметокси)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, [1,3]диоксолан-4-илметанол (коммерчески доступный), 4-хлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (*m/e*): 433,2 (MH^+).

Пример 56

6-([1,3]Диоксолан-4-илметокси)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифтор-метилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, [1,3]диоксолан-4-илметанол (коммерчески доступный), 4-трифторметилфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (*m/e*): 467,1 (MH^+).

Пример 57

6-Циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, циклопропилметанол (коммерчески доступный), 4-фторфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1R,2R)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 385,3 (MH⁺).

Пример 58

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-
изобутоксиникотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-метилпропанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-изобутоксиникотинамида. MS (ISP) 403,4 (M+H)⁺.

Пример 59

5-(4-Хлорфенил)-6-(2-этоксиэтокси)-N-((1R,2R)-2-
гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-этоксиэтанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-6-(2-этоксиэтокси)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамида. MS (ISP) 419,3 (M+H)⁺.

Пример 60

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-
метилбутоксиникотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3-метилбутанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-

гидроксициклогексил)-6-(3-метилбutoкси)никотинамида. MS (ISP) 417,5 (M+H)⁺.

Пример 61

(-)-цис-5-(4-Хлорфенил)-6-циклопропилметокси-N-2-гидроксициклогексилметил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-бром-2-хлор-5-метилпиридин, гидроксиметилциклопропан, [4-хлорфенил]борную кислоту и цис-2-аминометил-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением рацемического *цис*-5-(4-хлорфенил)-6-циклопропилметокси-N-2-гидроксициклогексилметил)никотинамида. Разделение с помощью смеси гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® приводило к получению (-)-энантиомера, MS (ISP) 415,2 (M+H)⁺, α_D^{20} : -17,8° в MeOH.

Пример 62

6-(4-Карбамоилбutoкси)-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 5-гидроксивалерамид, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 6-(4-карбамоилбutoкси)-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамида. MS (ISP) 446,1 (M+H)⁺.

Пример 63

(-)-5-(4-Хлорфенил)-6-циклопропилметокси-N-(2-гидроксиметилбутил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-бром-2-хлор-5-метилпиридин, гидроксиметилциклопропан, [4-хлорфенил]борную кислоту и 2-аминометил-1-бутанол в качестве исходных материалов с получением рацемического 5-(4-хлорфенил)-6-циклопропилметокси-N-(2-гидроксиметилбутил)никотинамида. Разделение с помощью смеси гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® приводило к получению (-)-энантиомера, MS (ISP) 389,1 (M+H)⁺, α_D^{20} : -4,6° в MeOH.

Пример 64

(RS)-5-(4-Хлорфенил)-N-(2-гидроксиметилпентил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 102, используя метиловый эфир 5-бром-6-гидроксиникотиновой кислоты, 2-метоксиэтанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и 2-(аминометил)-1-пентанол в качестве исходных материалов с получением (RS)-5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксиметилпентил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида. MS (ISP) 407,5 (M+H)⁺.

Пример 65

6-Циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, циклопропилметанол (коммерчески доступный), 4-трифторметилфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1R,2R)-2-аминоциклогексанола (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 435 (MH⁺).

Пример 66

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(оксетан-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-гидроксиметилокетан, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(оксетан-2-илметокси)никотинамида. MS (ISP) 417,2 (M+H)⁺.

Пример 67

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2,2,2-трифторэтанол (коммерчески доступный), 4-хлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1R,2R)-2-

аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов.

MS (m/e): 429,1 (MH^+).

Пример 68

5-(4-Хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2,2,2-трифторэтанол (коммерчески доступный), 4-хлорфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и 2-циклопропил-2-гидроксипропиламин (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 429,1 (MH^+).

Пример 69

5-(4-Фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2,2,2-трифторэтанол (коммерчески доступный), 4-фторфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1R,2R)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 413,1 (MH^+).

Пример 70

N-(2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2,2,2-трифторэтанол (коммерчески доступный), 4-фторфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и 2-циклопропил-2-гидроксипропиламин (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (m/e): 413 (MH^+).

Пример 71

N-((1R,2R)-2-Гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2,2,2-трифторэтанол (коммерчески доступный), 4-трифторметилфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (*m/e*): 463,1 (MH^+).

Пример 72

N-(2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2,2,2-трифторэтанол (коммерчески доступный), 4-трифторметилфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и 2-циклопропил-2-гидроксипропиламин (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (*m/e*): 463,1 (MH^+).

Пример 73

N-((1*R*,2*R*)-2-Гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 11, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, 2,2,2-трифторэтанол (коммерчески доступный), 4-трифторметоксифенилборную кислоту (коммерчески доступная) и (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанол (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. MS (*m/e*): 479 (MH^+).

Пример 74

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотинамид

а) 5-Бром-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотиновая кислота

Суспензию метилового эфира 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты (1 г) и *N*-(2-метоксиэтил)метиламина (0,89 г) в 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ене (1,519 г) перемешивали при 60°C в течение 3 ч и при 90°C в течение 1 ч. Добавляли 2 М NaOH (3,99 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 2 М HCl (3,99 мл). Смесь

подкисляли, используя концентрированный раствор лимонной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали, отфильтровывали и концентрировали. Продукт очищали ускоренной хроматографией (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \Rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1) с получением 5-бром-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотиновой кислоты (1,06 г) в виде белого твердого вещества.

б) 5-(4-Хлорфенил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотиновая кислота

Аналогично примеру 32в, 5-бром-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотиновую кислоту подвергали реакции с 4-хлорфенилборной кислотой с получением 5-(4-хлорфенил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотиновой кислоты в виде беловатого твердого вещества.

в) 5-(4-Хлорфенил)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотинамид

Аналогично примеру 1е, 5-(4-хлорфенил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотиновую кислоту конденсировали с гидрохлоридом цис-2-аминометил-1-циклогексанола, используя TBTU и N,N-диизопропилэтиламин в N,N-диметилацетамиде с получением рацемического 5-(4-хлорфенил)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотинамида в виде беловатого твердого вещества. MS (ISP) 432,4 (M+H)⁺.

Пример 75

(-)-цис-6-Циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)никотинамид

а) 5-Бром-6-циклопропилметоксиникотиновая кислота

Гидроксид калия (3,8 г, 51 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновой кислоты (CAS 29241-62-1; 3 г, 13 ммоль) и циклопропанметанола (1,5 мл, 19 ммоль) в диметилсульфоксиде (12 мл). Смесь подвергали микроволновому излучению при 100°C в течение 4 мин и выливали в смесь воды (50 мл) и лимонной кислоты (150 мл, 10%). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой, растворяли в этилацетате и высушивали с помощью Na_2SO_4 . Растворитель удаляли с получением твердого вещества, которое перемешивали со смесью гептан/этилацетат (40 мл, 1:1),

отфильтровывали, промывали гептаном и высушивали с получением 2,45 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, MS (ISP) 270,1, 272,1 (M-H)⁺.

б) 6-Циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)никотиновая кислота

5-Бром-6-циклопропилметоксиникотиновую кислоту (2,28 г, 8 ммоль) растворяли в смеси толуола (40 мл) и диметилформамида (4 мл). К этому раствору добавляли [4-фторфенил]борную кислоту (1,2 г, 8 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (307 мг), и 2 N раствор карбоната натрия (33 мл). Смесь нагревали при перемешивании при 90°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали. Фазы разделяли; органическую фазу удаляли и водную фазу подкисляли 1 N хлористоводородной кислотой (pH 2) и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатные фазы сливали, высушивали Na₂SO₄ и отфильтровывали через небольшой слой силикагеля (20 г). Растворитель удаляли с получением твердого вещества, которое перемешивали с гептаном (200 мл), отфильтровывали, промывали гептаном и высушивали с получением 1,77 г указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества, MS (ISP) 286,0 (M-H)⁺.

в) цис-6-Циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)никотинамид

6-Циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)никотиновую кислоту (0,50 г, 2 ммоль) растворяли в ДМФА (20 мл). К раствору добавляли TBUTU (0,62 г, 2 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,5 мл, 9 ммоль) и *цис*-2-аминометил-1-циклогексанол (317 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент *n*-гептан/этилацетат) с получением 585 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, MS (ISP) 399,2 (M+H)⁺.

г) (-)-цис-6-Циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)никотинамид

Хиральное разделение *цис*-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)никотинамида с помощью смеси гептан/этанол на

колонке ChiralpakAD® приводило к получению (-)-энантиомера, MS (ISP) 399,2 (M+H)⁺, α_D^{20} : -16,7° в MeOH.

Пример 76

(-)-цис-5-(4-Хлорфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-метоксиэтанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и *цис*-2-аминометил-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением рацемического *цис*-5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида. Разделение с помощью смеси гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® приводило к получению (-)-энантиомера, MS (ISP) 419,1 (M+H)⁺, α_D^{20} : -16,6° в MeOH.

Пример 77

(-)-6-Циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидроксиметилбутил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, циклопропанметанол, (4-фторфенил)борную кислоту и 2-аминометил-1-бутанол в качестве исходных материалов с получением рацемического 6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидроксиметилбутил)никотинамида. Разделение с помощью смеси гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® приводило к получению (-)-энантиомера, MS (ISP) 373,2 (M+H)⁺, α_D^{20} : -4,9° в MeOH.

Пример 78

(-)-цис-5-(4-Фторфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-метоксиэтанол, (4-фторфенил)борную кислоту и *цис*-2-аминометил-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением рацемического *цис*-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида. Разделение с помощью смеси гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® приводило к получению (-)-энантиомера, MS (ISP) 403,4 (M+H)⁺, α_D^{20} : -17,1° в MeOH.

Пример 79

5-(4-Хлорфенил)-6-(циклопропилметилметиламино)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 74, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, гидрохлорид циклопропилметилметиламина, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-6-(циклопропилметилметиламино)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамида. MS (ISP) 414,3 (M+H)⁺.

Пример 80

5-(4-Хлорфенил)-6-(циклопропилметилметиламино)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 74, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, гидрохлорид циклопропилметилметиламина, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид *цис*-2-аминометил-1-циклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-6-(циклопропилметилметиламино)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамида. MS (ISP) 428,1 (M+H)⁺.

Пример 81

6-(Циклопропилметилметиламино)-5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 74, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, гидрохлорид циклопропилметилметиламина, (4-фторфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 6-(циклопропилметилметиламино)-5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамида. MS (ISP) 398,3 (M+H)⁺.

Пример 82

6-(Циклопропилметилметиламино)-5-(4-фторфенил)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 74, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, гидрохлорид циклопропилметилметиламина, (4-фторфенил)борную кислоту и гидрохлорид

цис-2-аминометил-1-циклогексанола в качестве исходных материалов с получением рацемического 6-(циклопропилметилметиламино)-5-(4-фторфенил)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамида. MS (ISP) 412,1 (M+H)⁺.

Пример 83

5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3-метил-5-изоксазолметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и α-(аминометил)-α-метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 442,4 (M+H)⁺.

Пример 84

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3-метил-5-изоксазолметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и (1*R*,2*R*)-аминоциклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 442,4, 444,4 (M+H)⁺.

Пример 85

цис-5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3-метил-5-изоксазолметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и *цис*-2-аминометил-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением рацемического *цис*-5-(4-фторфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида, MS (ISP) 456,2 (M+H)⁺.

Пример 86

5-(4-Хлорфенил)-N-(2-гидроксиметилбутил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3-метил-5-изоксазолметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и 2-аминометил-1-бутанол в качестве исходных материалов с получением рацемического 5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксиметилбутил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 430,3 (M+H)⁺.

Пример 87

N-((R)-2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

и

Пример 88

N-((S)-2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Два указанных в заголовке соединения получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, циклопропилметанол (коммерчески доступный), 4-трифторметилфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и 2-циклопропил-2-гидроксипропиламин (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов и разделяли на два отдельных энантиомера колоночной хроматографией с хиральной фазой.

Пример 87; MS (m/e): 435,5 (MH⁺).

Пример 88; MS (m/e): 435,3 (MH⁺).

Пример 89

6-Циклопропилметокси-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-(трифторметокси)фенилборную кислоту и гидрохлорид *цис*-2-аминометил-1-циклогексанола в качестве исходных материалов с получением рацемического 6-циклопропилметокси-N-((1RS,2RS)-2-

гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамида. MS (ISP) 465,3 (M+H)⁺.

Пример 90

(RS)-N-(2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-(трифторметокси)фенилборную кислоту и 1-амино-2-циклопропилпропан-2-ол в качестве исходных материалов с получением (RS)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-трифтор-метоксифенил)никотинамида. MS (ISP) 451,3 (M+H)⁺.

Пример 91

6-Циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-(трифторметокси)фенилборную кислоту и гидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 6-циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамида. MS (ISP) 451,1 (M+H)⁺.

Пример 92

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(метилпропиламино)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 74, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, N-метил-N-пропиламин, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(метилпропиламино)никотинамида. MS (ISP) 402,3 (M+H)⁺.

Пример 93

5-(4-Хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-пиридинметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением рацемического 5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 438,1 (M+H)⁺.

Пример 94

(-)-*cis*-6-Циклопропилметокси-*N*-((2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Разделение энантиомеров 6-циклопропилметокси-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамида (пример 89) с помощью смеси гептан/этанол на колонке Chiralpak AD® приводило к получению (-)-энантиомера. MS (ISP) 465,3 (M+H)⁺.

Пример 95

N-((*R*)-2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединения получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, метоксиэтанол (коммерчески доступный), 4-трифторметилфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и 2-циклопропил-2-гидроксипропиламин (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. Два энантиомера разделяли колоночной хроматографией с хиральной фазой. MS (m/e): 439 (MH⁺).

Пример 96

5-(4-Фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(метилпропиламино)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 74, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, *N*-метил-*N*-пропиламин, (4-фторфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(метилпропиламино)никотинамида. MS (ISP) 386,2 (M+H)⁺.

Пример 97

N-((*R*)-2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединения получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, метоксиэтанол (коммерчески доступный), 4-фторфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и 2-циклопропил-2-гидроксипропиламин (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. Два энантиомера разделяли колоночной хроматографией с хиральной фазой. MS (*m/e*): 389,3 (MH^+).

Пример 98

N-((*R*)-2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично методике, описанной для получения примера 23, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, циклопропилметанол (коммерчески доступный), 4-фторфенилборную кислоту (коммерчески доступная) и 2-циклопропил-2-гидроксипропиламин (коммерчески доступный) в качестве исходных материалов. Два энантиомера разделяли колоночной хроматографией с хиральной фазой. MS (*m/e*): 385,3 (MH^+).

Пример 99

((1*R*,2*R*)-2-Гидроксициклогексил)амид 3'-(4-хлорфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-[1,2']бипиридинил-5'-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 74, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, пиперидин, (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением ((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)амида 3'-(4-хлорфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-[1,2']бипиридинил-5'-карбоновой кислоты. MS (*ISP*) 414,4 ($M+H^+$).

Пример 100

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((*S*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид

а) 2-Циклопропил-2-триметилсиланилоксипропионитрил

К хорошо перемешиваемой смеси циклопропилметилкетона (27,8 мл, 0,3 моля), триметилсилилцианида (55,8 мл, 0,45 моля) и 18-краун-6 (4,87 г, 18,5 ммоль) добавляли цианид калия (2,44 г, 37,5 ммоль). Температуру повышали до ~100°C и перемешивание продолжали в течение 1 ч при нагревании до 145°C. После охлаждения смесь очищали хроматографией на силикагеле (500 г силикагеля, гептан/этилацетат 6:1) с получением 47,1 г указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла, ¹H ЯМР(CDCl₃): 0,23 (s, 9H), 0,56 (m, 4H), 1,17 (m, 1H), 1,63 (s, 3H, CH₃).

б) α-(Ацетилокси)- α-метилциклопропанацетонитрил

К хорошо перемешиваемому и охлажденному льдом раствору 2-циклопропил-2-триметилсиланилоксипропионитрила (188,5 г, 1,03 моля) в ацетонитриле (1000 мл) добавляли уксусный ангидрид (194 мл, 2,06 моля) и трифторметансульфонат скандия (5 г, 10,3 ммоль). Температуру повышали до ~10°C и перемешивание продолжали в течение 15' при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме и остаток перегоняли с получением 138 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости, t_{кип}: 84-86°C/6 мбар.

в) (S)-α-(Ацетилокси)- α-метилциклопропанацетонитрил

(Осторожно: высокотоксичный цианид водорода образуется в эксперименте; использование соответствующей защиты). 111,1 г (725 ммоль) рацемического α-(ацетилокси)- α-метилциклопропанацетонитрила эмульгировали в 6,0 л 0,1 М хлорида натрия / 3,8 мМ буфера фосфата натрия при pH 7,0 при перемешивании. Эмульсию охлаждали до 10°C и гидролитическую реакцию инициировали добавлением 6,0 г холестеразы из *Candida cylindraceae* (Roche Applied Sciences; Cat. No. 10129046) и значение pH поддерживали на уровне 7,0 контролируемым добавлением 1,0 N раствора гидроксида натрия при интенсивном перемешивании. После потребления 618,3 мл раствора (соответствующего конверсии 85%) реакцию останавливали добавлением 5 л дихлорметана при интенсивном перемешивании. Эмульсию оставляли до разделения фаз. Органическую фазу удаляли (мутную часть отфильтровывали через обработанный силиконом сепаратор фаз (1PS; Whatman) и фильтрат перемешивали с 1 л Speedex). Водную фазу экстрагировали снова 2 x 5 л дихлорметана. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме до

объема около 40 мл и перегоняли (около 69-70°C/4 мбар) с получением 13,70 г (89 ммоль; 12%) (*S*)- α -(ацетилокси)- α -метилциклопропанацетонитрила в виде бесцветного масла. Анализ: >99% GC; 96,8% ee (колонка: BGB-176; 30 м x 0,25 мм; 100-140°C с 2°C/ мин; H₂; 90 кПа; Inj. 200°C; Det. 210°C); α_D^{20} :-31,61° (с=1,00; EtOH); EI-MS: 154,1 (M+H⁺).

г) (*S*)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол

К хорошо перемешиваемой и охлажденной льдом суспензии литийалюмогидрида (10,1 г, 0,266 моля) в ТГФ (250 мл) добавляли раствор (*S*)- α -(ацетилокси)- α -метилциклопропанацетонитрила (13,6 г, 89 ммоль) в ТГФ (50 мл), так, чтобы температура охлажденной реакционной смеси не повышалась выше 30°C. Как только добавление прекращали, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч при перемешивании и в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждали и избыток литийалюмогидрида разрушали последовательным добавлением воды (17 мл); раствора гидроксида натрия (15%; 34 мл) и воды (51 мл). Смесь разбавляли ТГФ (150 мл), высушивали Na₂SO₄, отфильтровывали и упаривали в вакууме. Остаток перегоняли с получением 4,4 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, $t_{кип}$: 69-70°C/7 мбар, α_D^{20} :-13,32° (MeOH).

д) 5-(4-Хлорфенил)-*N*-((*S*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3-метил-5-изоксазолметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и (*S*)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((*S*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 442,1 (M+H)⁺.

Пример 101

(-)-*N*-(2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Разделение энантиомеров *N*-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамида (пример 90) при

помощи гептан/этанол колонки ChiralpakAD® с элюентом приводило к получению (-)-энантиомера. MS (ISP) 451,1 (M+H)⁺.

Пример 102

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)никотинамид

а) Метилловый эфир 5-бром-6-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)никотиновой кислоты

Метилловый эфир 5-бром-6-гидрокси-3-пиридинкарбоновой кислоты (1,0 г, 4,3 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране, добавляли 1-метил-1H-имидазол-2-метанол (0,72 г, 6,5 ммоль) и трифенилфосфин (1,70 г, 6,5 ммоль). К этой смеси добавляли при перемешивании диизопропилазодикарбоксилат (1,35 мл, 6,5 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивание продолжали в течение 1 ч при комнатной температуре, растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией смесью гептан/этилацетат/метанол на силикагеле с получением 0,38 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, MS (ISP) 326,0, 328,0 (M+H)⁺.

б) Метилловый эфир 5-(4-хлорфенил)-6-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)никотиновой кислоты

Метилловый эфир 5-бром-6-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)никотиновой кислоты (0,35 г, 1,1 ммоль) растворяли в толуоле (6 мл). К этому раствору добавляли (4-хлорфенил)борную кислоту (0,17 г, 1,1 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) в дихлорметане (43 мг) и 2 N раствор карбоната натрия (2 мл). Эту смесь нагревали при перемешивании при 90°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и элюировали этилацетатом через слой 10 г ChemElut (Varian). Растворитель упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент смеси n-гептан/этилацетат) с получением 0,29 г указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества, MS (ISP) 358,1 (M+H)⁺.

в) 5-(4-Хлорфенил)-6-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)никотиновая кислота

Метилловый эфир 5-(4-хлорфенил)-6-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)никотиновой кислоты (0,28 г, 0,8 ммоль) растворяли в

тетрагидрофуране (4,5 мл). Добавляли воду (1,5 мл) и гидроксид лития (99 мг, 2,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры; добавляли лимонную кислоту (4 мл, 10%) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы сливали вместе, высушивали Na₂SO₄ и растворитель упаривали с получением с количественным выходом указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества, MS (ISP) 342,0 (M-H)⁻.

г) 5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75 в, используя 5-(4-хлорфенил)-6-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)никотиновую кислоту и ((1R,2R)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 441,2 (M+H)⁺.

Пример 103

6-Циклопропилметокси-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифтор-метилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-(трифторметил)фенилборную кислоту и гидрохлорид *цис*-2-аминометил-1-циклогексанола в качестве исходных материалов с получением рацемического 6-циклопропилметокси-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамида. MS (ISP) 449,1 (M+H)⁺.

Пример 104

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-метанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и ((1R,2R)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 442,1 (M+H)⁺.

Пример 105

цис-5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-метанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и *цис*-2-аминометил-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением рацемического *цис*-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 456,3 (M+H)⁺.

Пример 106

цис-5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(1-метил-1*H*-имидазол-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 102, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновой кислоты, 1-метил-1*H*-имидазол-2-метанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и *цис*-2-аминометил-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением рацемического *цис*-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(1-метил-1*H*-имидазол-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 455,3 (M+H)⁺.

Пример 107

цис-5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-пиримидинметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и *цис*-2-аминометил-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением рацемического *цис*-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 453,2 (M+H)⁺.

Пример 108

5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-пиримидинметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и 2-аминометил-1-бутанол в качестве исходных

материалов с получением рацемического 5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 427,2 (M+H)⁺.

Пример 109

(-)-цис-6-Циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Разделение энантиомеров 6-циклопропилметокси-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамида (пример 103) на колонке ChiralpakAD® с элюентом гептан/этанол приводило к получению (-)-энантиомера. MS (ISP) 449,1 (M+H)⁺.

Пример 110

5-(4-Цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-цианофенилборную кислоту и гидрохлорид *цис*-2-аминометил-1-циклогексанола в качестве исходных материалов с получением рацемического 5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамида. MS (ISP) 406,3 (M+H)⁺.

Пример 111

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-пиримидинметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и ((1*R*,2*R*)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 439,1 (M+H)⁺.

Пример 112

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 4-пиридинметанол, (4-

хлорфенил)борную кислоту и ((1*R*,2*R*)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 438,1 (M+H)⁺.

Пример 113

цис-5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 4-пиридинметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и *цис*-2-аминометил-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением *цис*-5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 452,1 (M+H)⁺.

Пример 114

5-(4-Хлорфенил)-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 4-пиридинметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и 2-аминометил-1-бутанол в качестве исходных материалов с получением рацемического 5-(4-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 426,1 (M+H)⁺.

Пример 115

(*RS*)-5-(4-Цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-цианофенилборную кислоту и 2-(аминометил)-1-бутанол в качестве исходных материалов с получением (*RS*)-5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)никотинамида. MS (ISP) 380,2 (M+H)⁺.

Пример 116

5-(4-Хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметоксиникотинамид

а) (R)- α -(Ацетилокси)- α -метилциклопропанацетонитрил

(Внимание: В ходе эксперимента образуется высоко токсичный цианид водорода; используйте подходящую защиту). 119,8 г (782 ммоль) рацемического α -(ацетилокси)- α -метилциклопропанацетонитрила эмульгировали в 7,0 л 0,1 М хлорида натрия / 3,8 мМ буфера фосфата натрия при pH 7,0 при перемешивании. Эмульсию охлаждали до 10°C и гидролитическую реакцию инициировали добавлением 8,0 г триацилглицериллипазы из зародышей пшеницы (Sigma L-3001) и значение pH поддерживали при 7,0 контролируемым добавлением 1,0 N раствора гидроксида натрия при интенсивном перемешивании при 10°C. После потребления 605,8 мл раствора (соответствующего конверсии 78%), через 118 ч, реакцию останавливали добавлением 6 л дихлорметана при интенсивном перемешивании. Эмульсию выдерживали в течение ночи для разделения фаз. Органическую фазу удаляли (мутную часть отфильтровывали через обработанный силиконом сепаратор фаз (1PS; Whatman) и фильтрат перемешивали с 1 л Speedex). Водную фазу экстрагировали снова 2 x 6 л дихлорметана. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме до объема около 40 мл и перегоняли (конечная температура 68-69°C/4 мбар) с получением 17,88 г (117 ммоль; 15%) (R)- α -(ацетилокси)- α -метилциклопропанацетонитрила в виде бесцветного масла. Анализ: чистота >99% GC; 98,0% ee (колонка: BGB-176; 30 м x 0,25 мм; 100-140°C с 2°C/мин; H₂; 90 кПа; Inj. 200°C; Det. 210°C); α_D^{20} : +32,92° (c=1,00; EtOH).

б) (R)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 100г, используя (R)- α -(ацетилокси)- α -метилциклопропанацетонитрил в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, $t_{\text{кип}}$: 70-72°C/7 мбар, α_D^{20} : +12,09° (MeOH).

в) 5-(4-Хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметоксиникотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, циклопропанметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и (R)- α -(аминометил)- α -

метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметоксиникотинамида, MS (ISP) 401,3 (M+H)⁺.

Пример 117

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3-метил-5-изоксазолметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и (*R*)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 442,1 (M+H)⁺.

Пример 118

(*RS*)-6-Циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-трифторметоксифенилборную кислоту и 2-(аминометил)-1-бутанол в качестве исходных материалов с получением (*RS*)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамида. MS (ISP) 439,0 (M+H)⁺

Пример 119

(*RS*)-6-Циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-трифторметилфенилборную кислоту и 2-(аминометил)-1-бутанол в качестве исходных материалов с получением (*RS*)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамида. MS (ISP) 423,3 (M+H)⁺

Пример 120

(-)-6-Циклопропилметокси-*N*-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Разделение энантиомеров 6-циклопропилметокси-*N*-(2-
 гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамида (пример 119) с
 помощью смеси гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® приводило к получению
 (-)-энантиомера. MS (ISP) 423,0 (M+H)⁺, α_D^{20} : - 3,5° в MeOH.

Пример 121

(-)-цис-5-(4-Цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-
 гидроксициклогексилметил)никотинамид

Разделение энантиомеров 5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-
 ((1*RS*,2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамида (пример 110) с помощью
 смеси гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® приводило к получению (-)-
 энантиомера. MS (ISP) 406,3 (M+H)⁺.

Пример 122

(+)-цис-5-(4-Цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-
 гидроксициклогексилметил)никотинамид

Разделение энантиомеров 5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-
 ((1*RS*, 2*RS*)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамида (пример 110) с
 помощью смеси гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® приводило к получению
 (+)-энантиомера. MS (ISP) 406,3 (M+H)⁺.

Пример 123

(-)-5-(4-Цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((2-
 гидроксиметилбутил)никотинамид

Разделение энантиомеров 5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-
 гидроксиметилбутил)никотинамида (пример 115) с помощью смеси
 гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® приводило к получению (-)-
 энантиомера. MS (ISP) 380,2 (M+H)⁺.

Пример 124

(+)-5-(4-Цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-((2-
 гидроксиметилбутил)никотинамид

Разделение энантиомеров 5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-*N*-(2-
 гидроксиметилбутил)никотинамида (пример 115) с помощью смеси
 гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® приводило к получению (+)-
 энантиомера. MS (ISP) 380,2 (M+H)⁺.

Пример 125

(+)-5-(4-Цианофенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметоксиникотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-цианофенилборную кислоту и (+)-1-амино-2-циклопропилпропан-2-ол в качестве исходных материалов с получением (+)-5-(4-цианофенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметоксиникотинамида. MS (ISP) 392,2 (M+H)⁺, α_D^{20} : +1,7° в MeOH.

Пример 126

6-Циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-фторфенилборную кислоту и гидрохлорид 1-амино-2-метилпропан-2-ола в качестве исходных материалов с получением 6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)никотинамида. MS (ISP) 359,1 (M+H)⁺.

Пример 127

(-)-6-Циклопропилметокси-N-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Разделение энантиомеров 6-циклопропилметокси-N-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамида (пример 118) с помощью смеси гептан/этанол на колонке ChiralpakAD® приводило к получению (-)-энантиомера. MS (ISP) 439,0(M+H)⁺.

Пример 128

6-Циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(1-гидроксициклопентилметил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-фторфенилборную кислоту и гидрохлорид 1-аминометилциклопентанола (CAS [76066-27-8]) в качестве исходных материалов

с получением 6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-(1-
гидроксициклопентилметил)никотинамида. MS (ISP) 385,3 (M+H)⁺.

Пример 129

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-3-
илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75,
используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3-пиридинметанол, (4-
хлорфенил)борную кислоту и ((1*R*,2*R*)-2-амино-1-циклогексанол в качестве
исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)-6-(пиридин-3-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 438,1
(M+H)⁺.

Пример 130

5-(4-Фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-3-
илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75,
используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3-пиридинметанол, (4-
фторфенил)борную кислоту и ((1*R*,2*R*)-2-амино-1-циклогексанол в качестве
исходных материалов с получением 5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
гидроксициклогексил)-6-(пиридин-3-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 422,0
(M+H)⁺.

Пример 131

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-3-
илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75,
используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3-пиридинметанол, (4-
хлорфенил)борную кислоту и (*R*)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол
в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-
циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-3-илметокси)никотинамида, MS
(ISP) 438,1 (M+H)⁺.

Пример 132

N-((*R*)-2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-3-
илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 3-пиридинметанол, (4-фторфенил)борную кислоту и (*R*)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением *N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-3-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 422,0 ($M+H$)⁺.

Пример 133

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, (3-метилпиридин-2-ил)метанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и (*R*)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 452,2 ($M+H$)⁺.

Пример 134

N-((*R*)-2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, (3-метилпиридин-2-ил)метанол, (4-фторфенил)борную кислоту и (*R*)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением *N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 436,4 ($M+H$)⁺.

Пример 135

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-[метил-(4-метилтиазол-2-илметил)амино]никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 74, используя метиловый эфир 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты, метил-(4-метилтиазол-2-илметил)амин (CAS [644950-37-8]), (4-хлорфенил)борную кислоту и гидрохлорид (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексанола в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-

6-[метил-(4-метилтиазол-2-илметил)амино]никотинамида. MS (ISP) 471,2
(M+H)⁺.

Пример 136

(RS)-N-(2-Циклобутил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)никотинамид

а) Гидрохлорид 1-амино-2-циклобутилпропан-2-ола

Ацетилциклобутан (4,7 г) и йодид цинка (0,016 г) помещали в атмосфере аргона в сухую колбу. Смесь охлаждали в ледяной бане. По каплям добавляли триметилсилилцианид (5,28 г). После перемешивания в течение 10 мин ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырой продукт растворяли в диэтиловом эфире (7 мл) и добавляли к LiAlH₄ (4 М раствор в диэтиловом эфире, 35,25 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать слабое кипение. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры медленно добавляли воду (5,35 мл). Медленно добавляли раствор NaOH (15% в воде, 5,35 мл) и воду (16,05 мл). Смесь отфильтровывали и фильтрат высушивали KOH, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в диэтиловом эфире. Добавляли HCl (2 М в диэтиловом эфире, 23,5 мл). Твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением гидрохлорида 1-амино-2-циклобутилпропан-2-ола (6,92 г) в виде бесцветного твердого вещества.

б) (RS)-N-(2-Циклобутил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-фторфенилборную кислоту и гидрохлорид 1-амино-2-циклобутилпропан-2-ола в качестве исходных материалов с получением (RS)-N-(2-циклобутил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)никотинамида. MS (ISP) 399,0 (M+H)⁺.

Пример 137

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 5-метил-3-изоксазолметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и ((1*R*,2*R*)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 442,1 (M+H)⁺.

Пример 138

5-(4-Фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 5-метил-3-изоксазолметанол, (4-фторфенил)борную кислоту и ((1*R*,2*R*)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-фторфенил)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 426,1 (M+H)⁺.

Пример 139

5-(4-Хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 5-метил-3-изоксазолметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и (*R*)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-*N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 442,1 (M+H)⁺.

Пример 140

N-((*R*)-2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 5-метил-3-изоксазолметанол, (4-фторфенил)борную кислоту и (*R*)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением *N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(5-метилизоксазол-3-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 426,1 (M+H)⁺.

Пример 141

N-((*R*)-2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-пиридинметанол, (4-фторфенил)борную кислоту и (*R*)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением *N*-((*R*)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 422,0 ($M+H$)⁺.

Пример 142

(*RS*)-6-Циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-фторфенилборную кислоту и 3-амино-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ол (CAS [354-68-7]) в качестве исходных материалов с получением (*RS*)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-*N*-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)никотинамида. MS (ISP) 413,3 ($M+H$)⁺.

Пример 143

(*RS*)-6-Циклопропилметокси-*N*-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, гидроксиметилциклопропан, 4-трифторметилфенилборную кислоту и 3-амино-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ол (CAS [354-68-7]) в качестве исходных материалов с получением (*RS*)-6-циклопропилметокси-*N*-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамида. MS (ISP) 463,0 ($M+H$)⁺.

Пример 144

(*RS*)-6-Циклопропилметокси-*N*-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту,

гидроксиметилциклопропан, 4-трифторметоксифенилборную кислоту и 3-амино-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ол (CAS [354-68-7]) в качестве исходных материалов с получением (RS)-6-циклопропилметокси-N-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамида. MS (ISP) 479,0 (M+H)⁺.

Пример 145

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, (3-метилпиридин-2-ил)метанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и ((1R,2R)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 452,1 (M+H)⁺.

Пример 146

5-(4-Фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, (3-метилпиридин-2-ил)метанол, (4-фторфенил)борную кислоту и ((1R,2R)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 436,2 (M+H)⁺.

Пример 147

5-(4-Хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-пиридинметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и ((1R,2R)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 440,2 (M+H)⁺.

Пример 148

5-(4-Хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-пиридинметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и (R)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 438,1 (M+H)⁺.

Пример 149

5-(4-Фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 2-пиридинметанол, (4-фторфенил)борную кислоту и ((1R,2R)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 422,0 (M+H)⁺.

Пример 150

5-(4-Фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 4-пиридинметанол, (4-фторфенил)борную кислоту и ((1R,2R)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 422,0 (M+H)⁺.

Пример 151

N-((R)-2-Циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 4-пиридинметанол, (4-фторфенил)борную кислоту и (R)- α -(аминометил)- α -метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением N-((R)-2-циклопропил-2-

гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 422,0 (M+H)⁺.

Пример 152

5-(4-Хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 4-пиридинметанол, (4-хлорфенил)борную кислоту и (R)-α-(аминометил)-α-метилциклопропанметанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамида, MS (ISP) 438,1 (M+H)⁺.

Пример 153

5-(4-Цианофенил)-6-циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 75, используя 5-бром-6-хлор-3-пиридинкарбоновую кислоту, 4-пиридинметанол, (4-цианофенил)борную кислоту и ((1R,2R)-2-амино-1-циклогексанол в качестве исходных материалов с получением 5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамида, MS (ISP) 392,2 (M+H)⁺.

Примеры галеновых форм

Пример А

Покрытые пленкой таблетки, содержащие следующие ингредиенты, могут быть получены обычным способом:

Ингредиенты

На таблетку

Ядро:

Соединение формулы (I)	10,0 мг	200,0 мг
Микrokристаллическая целлюлоза	23,5 мг	43,5 мг
Водная лактоза	60,0 мг	70,0 мг
Povidone K30	12,5 мг	15,0 мг
Натрийгликолизированный крахмал	12,5 мг	17,0 мг
Стеарат магния	1,5 мг	4,5 мг
(Вес ядра)	120,0 мг	350,0 мг

Пленочное покрытие:

Гидроксипропилметилцеллюлоза	3,5 мг	7,0 мг
Полиэтиленгликоль 6000	0,8 мг	1,6 мг
Тальк	1,3 мг	2,6 мг

Оксид железа (желтый)	0,8 мг	1,6 мг
Диоксид титана	0,8 мг	1,6 мг

Активный ингредиент просеивали и смешивали с микрокристаллической целлюлозой и смесь гранулировали с раствором поливинилпирролидона в воде. Гранулят смешивали с натрийгликолизированным крахмалом и стеаратом магния и спрессовывали с получением ядер массой 120 или 350 мг соответственно. Ядра лакировали водным раствором/суспензией описанного выше пленочного покрытия.

Пример Б

Капсулы, содержащие следующие ингредиенты, могут быть получены обычным способом:

<u>Ингредиенты</u>	<u>На капсулу</u>
Соединение формулы (I)	25,0 мг
Лактоза	150,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Тальк	5,0 мг

Компоненты просеивали, смешивали и заполняли ими капсулы размера 2.

Пример В

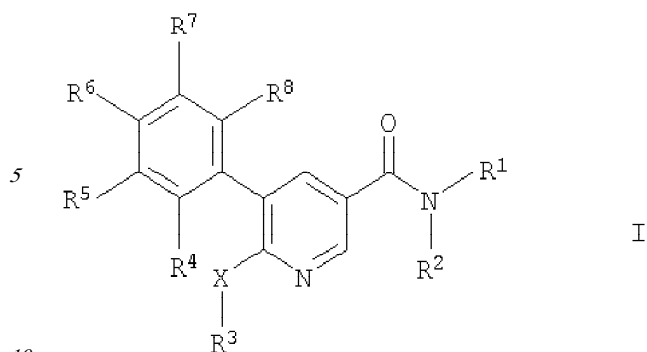
Инъекционные растворы могут иметь следующий состав:

Соединение формулы (I)	3,0 мг
Полиэтиленгликоль 400	150,0 мг
Уксусная кислота	До значения pH 5,0
Вода для инъекционных растворов	до 1,0 мл

Активный ингредиент растворяли в смеси полиэтиленгликоля 400 и воды для инъекций (часть). Значение pH доводили до 5,0 уксусной кислотой. Объем доводили до 1,0 мл добавлением остального количества воды. Раствор отфильтровывали, заполняли им ампулы, используя подходящее оборудование, и стерилизовали.

Формула изобретения

1. Соединения общей формулы



- где R^1 выбран из группы, состоящей из
циклоалкила, который является незамещенным или замещенным гидроксидом или низшим алкокси,
низшего гидроксидалкила, низшего гидроксигалогеналкила, $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}-$
циклоалкила;
 R^9 представляет собой водород или низший алкил;
 R^{10} представляет собой водород, гидроксид или низший алкокси;
 R^2 представляет собой водород;
X представляет собой O или NR^{14} ;
 R^{14} представляет собой водород или низший алкил;
 R^3 выбран из группы, состоящей из
низшего алкила,
циклоалкила,
низшего циклоалкилалкила,
низшего алкоксидалкила,
низшего галогеналкила,
низшего карбамоилалкила,
низшего фенилалкила,
низшего гетероциклилалкила, где гетероциклил представляет собой
насыщенный 4- или 5-членный цикл, включающий один или два атома кислорода,
низшего гетероарилалкила, где гетероарильная группа является незамещенной или
моно- или дизамещенной галогеном, и
фенила, который является незамещенным или моно- или дизамещенным
галогеном;
или R^3 и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют N-
гетероциклическое кольцо, выбранное из пирролидинила, пиперидинила или
азепанила;
 R^4 и R^8 независимо друг от друга представляют собой водород или галоген;
 R^5 и R^7 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода,
галогена, низшего галогеналкила, низшего галогеналкокси и циано;
 R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего галогеналкила,
низшего галогеналкокси и циано,
и его фармацевтически приемлемые соли.
2. Соединения формулы I по п.1, где X представляет собой O.
 3. Соединения формулы I по п.1, где R^1 представляет собой циклоалкил, который является незамещенным или замещенным гидроксидом или низшим алкокси.
 4. Соединения формулы I по п.1, где R^1 представляет собой циклоалкил,

замещенный гидроксид.

5. Соединения формулы I по п.1, где R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -циклоалкил и где R^9 представляет собой водород или низший алкил, а R^{10} представляет собой водород, гидроксид или низший алкоксид.

6. Соединения формулы I по п.1, где R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -циклоалкил и где R^9 представляет собой водород, а R^{10} представляет собой гидроксид.

7. Соединения формулы I по п.1, где R^3 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, циклоалкила, низшего циклоалкилалкила, низшего алкоксиалкила, низшего галогеналкила, низшего карбамоилалкила, низшего фенилалкила, низшего гетероциклилалкила, где гетероциклил представляет собой насыщенный 4- или 5-членный цикл, включающий один или два атома кислорода, низшего гетероарилалкила, где гетероарильная группа является незамещенной или моно- или дизамещенной галогеном, и фенила, который является незамещенным или моно- или дизамещенным галогеном.

8. Соединения формулы I по п.1, где R^3 выбран из низшего циклоалкилалкила, низшего алкоксиалкила и низшего гетероарилалкила.

9. Соединения формулы I по п.1, где R^3 представляет собой низший циклоалкилалкил.

10. Соединения формулы I по п.1, где R^3 представляет собой низший алкоксиалкил.

11. Соединения формулы I по п.1, где R^4 и R^8 независимо друг от друга представляют собой водород или галоген, R^5 и R^7 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего галогеналкила, низшего галогеналкокси и циано, R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего галогеналкила, низшего галогеналкокси и циано, и не все R^4 - R^8 представляют собой водород.

12. Соединения формулы I по п.1, где R^6 представляет собой галоген или низший галогеналкил и R^4 , R^5 , R^7 и R^8 представляют собой водород.

13. Соединения формулы I по п.1, где R^4 представляет собой галоген, R^7 представляет собой галоген или низший галогеналкил и R^5 , R^6 и R^8 представляют собой водород.

14. Соединения формулы I по п.1, где X представляет собой NR^{14} и R^{14} представляет собой водород или низший алкил или R^{14} вместе с R^3 и с атомом азота, к которому они присоединены, образуют N-гетероциклическое кольцо, выбранное из пирролидинила, пиперидинила или азепанила.

15. Соединения формулы I по п.1, где

X представляет собой O;

R^1 выбран из группы, состоящей из

циклоалкила, который является незамещенным или замещенным гидроксидом или низшим алкоксидом,

$-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -циклоалкила;

R^9 представляет собой водород или низший алкил;

R^2 представляет собой водород;

R^3 выбран из группы, состоящей из

низшего алкила,

циклоалкила,

низшего циклоалкилалкила,
 низшего алкоксиалкила и
 фенила, который является незамещенным или моно- или дизамещенным
 галогеном;

R^4 и R^8 независимо друг от друга представляют собой водород или галоген;
 R^5 и R^7 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода,
 галогена и низшего галогеналкила;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и низшего галогеналкила,
 и их фармацевтически приемлемые соли.

16. Соединения формулы I по п.1, выбранные из группы, состоящей из следующих соединений:

5-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопентилокси-N-((1R,2R)-2-

гидроксициклогексил)никотинамид,

6-бутоксид-5-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-N-((1R,2R)-2-

гидроксициклогексил)никотинамид,

6-бутоксид-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

6-бутоксид-5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-циклопропилметоксид-N-((1R,2R)-2-

гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-

циклопропилметоксиникотинамид,

6-циклопропилметоксид-5-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-N-((1R,2R)-2-

гидроксициклогексил)никотинамид,

6-бутоксид-5-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-N-((1R,2R)-2-

гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-6-циклопропилметоксид-N-((1R,2R)-2-

гидроксициклогексил)никотинамид,

6-бутоксид-5-(2,4-дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(2,4-дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-пропоксиникотинамид,

5-(2,4-дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-

пентилоксиникотинамид,

N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(2,4-дихлорфенил)-6-(2-

метоксиэтокси)никотинамид,

6-циклопропилметоксид-5-(2,4-дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-

гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-

метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-

метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(транс-2-гидроксициклогексил)-6-(2-

метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-

метоксипропокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-

метокспропокси)никотинамид,

6-бензиламино-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-(циклопропилметиламино)-N-((1R,2R)-2-

гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтиламино)никотинамид,

N-((транс)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

5 N-((транс)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-5-(3,4-дифторфенил)-N-((транс)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

10 6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-((транс)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-N-((транс)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

15 6-циклопропилметокси-N-((транс)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

(RS)-5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

20 (RS)-5-(4-хлорфенил)-6-(2-метоксиэтокси)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)никотинамид,

6-бензилокси-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

25 (RS)-5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксиметилпропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-метоксициклогексил)-6-(2-

30 метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1SR,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(1-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

35 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(1-метилциклопропилметокси)никотинамид,

(-)-5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

40 (+)-5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-циклопентилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-(2-циклопропилэтокси)-N-((1R,2R)-2-

45 гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-циклобутилметокси-N-((1R,2R)-2-

гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-(3,3-диметилбутокси)-N-((1R,2R)-2-

50 гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-6-(1-метилциклопропилметокси)никотинамид,

6-бензилокси-5-(4-хлорфенил)-N-((1RS,2RS)-2-

- гидроксициклогексилметил)никотинамид,
 5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,
 N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,
 N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-изопропоксиэтокси)никотинамид,
 5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-изопропоксиэтокси)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотинамид,
 N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-6-([1,3]диоксолан-4-илметокси)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,
 6-([1,3]диоксолан-4-илметокси)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,
 6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-изобутоксиникотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-6-(2-этоксиэтокси)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилбутоксиникотинамид,
 (-)-цис-5-(4-хлорфенил)-6-циклопропилметокси-N-2-гидроксициклогексилметил)никотинамид,
 6-(4-карбамоилбутоксиникотинамид)-5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,
 (-)-5-(4-хлорфенил)-6-циклопропилметокси-N-(2-гидроксиметилбутил)никотинамид,
 (RS)-5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксиметилпентил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,
 6-циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(оксетан-2-илметокси)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид,
 5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид,
 N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид,
 N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

5 5-(4-хлорфенил)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-6-[(2-метоксиэтил)метиламино]никотинамид,

(-)-цис-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-]-N-(2-гидроксициклогексилметил)никотинамид,

10 (-)-цис-5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

(-)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидроксиметилбутил)никотинамид,

15 (-)-цис-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-6-(циклопропилметилметиламино)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

20 5-(4-хлорфенил)-6-(циклопропилметилметиламино)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамид,

6-(циклопропилметилметиламино)-5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

6-(циклопропилметилметиламино)-5-(4-фторфенил)-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамид,

25 5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид,

30 цис-5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксиметилбутил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид,

35 N-((2R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

N-((S)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

40 6-циклопропилметокси-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

(RS)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

45 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(метилпропиламино)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид,

50 (-)-цис-6-циклопропилметокси-N-((2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(метилпропиламино)никотинамид,

N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(2-метокснэтокси)никотинамид,

5 N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)никотинамид,

((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амид 3'-(4-хлорфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2'] биридирил-5'-карбоновой кислоты,

10 5-(4-хлорфенил)-N-((S)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид,

(-)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

15 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)никотинамид,

6-циклопропилметокси-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метил-2H-[1,2,4]

20 триазол-3-илметокси)никотинамид,

цис-5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(2-метил-2H-[1,2,4]

триазол-3-илметокси)никотинамид,

цис-5-(4-Хлорфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)никотинамид,

25 цис-5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксиметилбутил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамид,

30 (-)-цис-6-циклопропилметокси-N-(2-гидроксициклогексилметил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексилметил)никотинамид,

35 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

40 цис-5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксициклогексилметил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(2-гидроксиметилбутил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

(RS)-5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-N-(2-гидроксиметилбутил)никотинамид,

45 5-(4-хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметоксиникотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилизоксазол-5-илметокси)никотинамид,

(RS)-6-циклопропилметокси-N-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметоксифенил)никотинамид,

50 (RS)-6-циклопропилметокси-N-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

(-)-6-циклопропилметокси-N-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-

- трифторметилфенил)никотинамид,
 (-)-цис-5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-N-(2-
 гидроксциклогексилметил)никотинамид,
 (+)-цис-5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-N-(2-
 5 гидроксциклогексилметил)никотинамид,
 (-)-5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-N-((2-
 гидроксиметилбутил)никотинамид,
 (+)-5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-N-((2-
 10 гидроксиметилбутил)никотинамид,
 (+)-5-(4-цианофенил)-N-(2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-
 циклопропилметоксиникотинамид,
 6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(2-гидрокси-2-
 метилпропил)никотинамид,
 15 (-)-6-циклопропилметокси-N-(2-гидроксиметилбутил)-5-(4-
 трифторметоксифенил)никотинамид,
 6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-
 гидроксциклопентилметил)никотинамид,
 20 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксциклогексил)-6-(пиридин-3-
 илметокси)никотинамид,
 5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксциклогексил)-6-(пиридин-3-
 илметокси)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-((2R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-3-
 25 илметокси)никотинамид,
 N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-3-
 илметокси)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(3-метилпиридин-2-
 30 илметокси)никотинамид,
 N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(3-метилпиридин-2-
 илметокси)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксциклогексил)-6-[метил-(4-метилтиазол-2-
 илметил)амино]никотинамид,
 35 (RS)-N-(2-циклобутил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-
 фторфенил)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксциклогексил)-6-(5-этилизоксазол-3-
 илметокси)никотинамид,
 40 5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксциклогексил)-6-(5-метилизоксазол-3-
 илметокси)никотинамид,
 5-(4-хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(5-метилизоксазол-3-
 илметокси)никотинамид,
 N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(5-метилизоксазол-3-
 45 илметокси)никотинамид,
 N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-2-
 илметокси)никотинамид,
 (RS)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-
 метилпропил)никотинамид,
 50 (RS)-6-циклопропилметокси-N-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-
 трифторметилфенил)никотинамид,
 (RS)-6-циклопропилметокси-N-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-

трифторметоксифенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(3-метилпиридин-2-илметокси)никотинамид

5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-2-илметокси)никотинамид,

5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-5-(4-фторфенил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-(пиридин-4-илметокси)никотинамид,

5-(4-цианофенил)-6-циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

и все их фармацевтически приемлемые соли.

17. Соединения формулы I по п.1, выбранные из группы, состоящей из следующих соединений:

5-(4-хлорфенил)-6-циклопропилметокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид,

N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-метоксиэтокси)-5-(4-трифторметилфенил)никотинамид,

6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)никотинамид,

N-((R)-2-циклопропил-2-гидроксипропил)-6-циклопропилметокси-5-(4-фторфенил)никотинамид,

5-(4-хлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(пиримидин-2-илметокси)никотинамид,

и все их фармацевтически приемлемые соли.

18. Фармацевтическая композиция, обладающая модулирующей активностью в отношении рецептора CB1, содержащая соединение по любому из пп.1-17 и фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант.

19. Соединения по п.1, обладающие модулирующим действием в отношении рецептора CB1.

20. Соединения по п.1 для применения в качестве терапевтически активных веществ для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с модулированием рецептора CB1.