



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97119 (13) C2

(51) МПК

C07D 213/82 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) СПОЛУКИ, ЩО ВІДПОВІДАЮТЬ ІНГІБІТОРНУ АКТИВНІСТЬ ДО ЕНЗИМУ ЛЮДСЬКОЇ 11- β -ГІДРОКСИСТЕРОЇДНОЇ ДЕГІДРОГЕНАЗИ ТИПУ 11 β HSN1

1

2

(21) а200903812

(22) 31.10.2007

(24) 10.01.2012

(86) PCT/GB2007/004131, 31.10.2007

(31) 60/864,247

(32) 03.11.2006

(33) US

(31) 60/864,303

(32) 03.11.2006

(33) US

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) МАККОУЛЛ ВІЛЬЯМ, GB, ПЕКЕР МАРТИН, GB,
СКОТТ ДЖЕЙМС СТУАРТ, GB, ВІТТАМОР ПОЛ
РОБЕРТ ОУЕН, GB

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

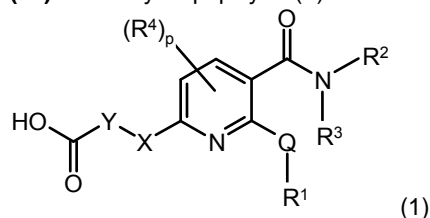
(56) WO 2008/012532 A; 31.01.2008

WO 2005/054200 A; 16.06.2005

WO 2004/089896 A; 21.10.2004

WO 2004/065351 A; 05.08.2004

(57) 1. Сполука формули (1):



в якій:

Q - одиночний зв'язок, -O-, -S- або -N(R¹⁵)-, де R¹⁵ є гідрогеном, C₁-залкілом або C₂-залканоїлом, або R¹⁵ і R¹ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце; R¹ - C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₃алкіл, C₃₋₇циклоалкілC₂₋₃алкеніл, C₃₋₇циклоалкілC₂₋₃алкініл, феніл, фенілC₁₋₃алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₃алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₃алкіл,

кожний з яких, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁-залкілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C₁-залкокси, карбоксиC₁₋₃алкілу, C₁-залкілS(O)_n- (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), R⁵CON(R⁵)-, (R⁵)(R⁵)NC(O)-, R⁵C(O)-, R⁵OC(O)- і (R⁵)(R⁵)NSO₂- (де R⁵ є C₁₋₃алкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену і ціано); і

R⁵ і R⁵ є незалежно вибраними з гідрогену і C₁-залкілу, як варіант, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, C₁-залкокси, карбокси і ціано, або R⁵ і R⁵ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце, і, як варіант, замісники для гетероциклілу і гетероциклільної групи у гетероциклілC₁₋₃алкілі додатково вибрано з R²¹, R²¹CO-R²¹S(O)_k (де k дорівнює 0, 1 або 2) і R²¹CH₂OC(O)-, де R²¹ є фенілом, як варіант, заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідрокси, ціано і трифлуорметилу; або, коли Q є зв'язком, R¹ може також бути гідрогеном; R² вибрано з C₃₋₇циклоалкіл(CH₂)_m- і C₆₋₁₂поліциклоалкіл(CH₂)_m- (де циклоалкіл і поліциклоалкільні кільця, як варіант, містять 1 або 2 кільцеві атоми, незалежно вибраними з нітрогену, оксигену і сульфуру; m дорівнює 0, 1 або 2, і кільця, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R⁶);

R³ вибрано з гідрогену, C₁₋₄алкілC₃₋₅циклоалкілу і C₃₋₅циклоалкілметилу;

R² і R³ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичену моно-, біциклічну або місткову кільцеву систему, яка, як варіант, містить 1 або 2 додаткові кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, оксигену і сульфуру, і, як варіант, злита з насиченим, частково насиченим або ненасиченим моноциклічним кільцем з утворенням

(13) C2

(11) 97119

(19) UA

кільцевої системи, як варіант, заміщеної 1, 2, або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^7 ; R^4 незалежно вибрано з галогену, C_{1-2} алкілу, ціано, C_{1-2} алкокси і трифлуорметилу;

R^6 і R^7 є незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, оксо, карбокси, ціано, трифлуорметилу, R^9 , R^9O- , R^9CO- , $R^9C(O)O-$, $R^9CON(R^9)-$, $(R^9)(R^9)NC(O)-$, $(R^9)(R^9)N-$, $R^9S(O)_a-$ (а дорівнює 0-2), $R^9OC(O)-$, $(R^9)(R^9)NSO_2-$, $R^9SO_2N(R^9)-$, $(R^9)(R^9)NC(O)N(R^9)-$, фенілу і гетероарилу, де фенільна і гетероарильна групи, як варіант, злиті з фенілом, гетероарилом або насиченим або частково насиченим 5- або 6-членним кільцем, яке, як варіант, містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, кисню, сульфуру, і утворена при цьому кільцева система, як варіант, заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, гідроксилу, ціано, трифлуорметилу, трифлуормокси, галогену, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкоксі- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкоксі- C_{1-4} алкілу, аміно, $N-C_{1-4}$ алкіламіно, ді- N,N -(C_{1-4} алкіл)аміно, $N-C_{1-4}$ алкілкарбамоїлу, ді- N,N -(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, C_{1-4} алкілS(O) $_r$, C_{1-4} алкілS(O) $_r$ - C_{1-4} алкіл (де r дорівнює 0, 1 і 2);

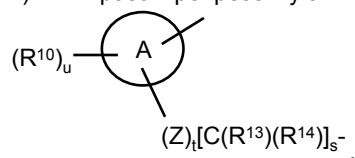
R^9 є незалежно C_{1-3} алкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, C_{1-4} алкокси, карбокси і ціано; R^9 , R^9 і R^9 є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного гідроксиллом, галогеном, C_{1-4} алкокси, карбокси або ціано; r дорівнює 0, 1 або 2;

або X є $-O(CH_2)_q-$, $-S(CH_2)_q-$ або $-N(R^{12})(CH_2)_q-$, де R^{12} є гідрогеном, C_{1-3} алкілом або C_{1-3} алканойлом і q дорівнює 0 або 1; і Y є:

1) C_{3-7} циклоалкдильним кільцем, феніленовим кільцем, адамантдільною групою, 5-7-членним насиченим гетероциклічним кільцем (з'єднаним кільцевим атомом карбону), яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфуру або $-[C(R_x)(R_y)]_v-$ (де R_x і R_y незалежно вибрані з гідрогену, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси і гідроксилу, або R_x і R_y разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють C_{3-7} циклоалкдильне кільце і v дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5), і, коли $v > 1$, група $-[C(R_x)(R_y)]_v-$ може, як варіант, бути перервана $-O-$, $-S-$ або групою $-N(R^{20})-$, де R^{20} є гідрогеном або C_{1-3} алкілом;

або

2) $-X-Y-$ разом репрезентують групу формули



в якій:

кільце A приєднано до піридинової групи і $-(Z)_t[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ приєднано до карбоксигруп; і A є 4-7-членною моно-, бі- або спірогетероциклічною кільцевою системою, що містить кільцевий атом нітрогену, яким вона приєднана до піридинового кільця, і додатково, як варіант, має один інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфуру;

Z - $-O-$, $-S-$ або $-N(R^{16})-$, де R^{16} є гідрогеном, C_{1-3} алкілом або C_{1-3} алканойлом;

t дорівнює 0 або 1, за умови, що, коли $s=0$, то $t=0$;

R^{10} незалежно вибрано з C_{1-3} алкілу, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкілS(O) $_n-$ (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), $R^{11}CON(R^{11})$, $(R^{11})(R^{11})NC(O)-$, $R^{11}OC(O)-$ і $(R^{11})(R^{11})NSO_2-$ (де R^{11} є C_{1-3} алкілом, як варіант, заміщеним гідроксиллом, галогеном або ціано; і

R^{11} і R^{11} є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного гідроксиллом, галогеном, C_{1-3} алкокси, карбокси або ціано), або R^{11} і R^{11} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне кільце;

и дорівнює 0, 1 або 2;

R^{13} і R^{14} є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, або R^{13} і R^{14} можуть разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворювати C_{3-7} циклоалкильне кільце; і

s дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль або здатний до гідролізу *in vivo* естер;

за умови, що ця сполука не є

{(3S)-1-[5-(адамантан-1-ілкарбамоїл)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}оцтовою кислотою або

{(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(піперазин-1-іл)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}оцтовою кислотою або їх фармацевтично прийнятною сіллю або здатним до гідролізу *in vivo* естером.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:

Q є O , S або одиночним зв'язком і

R^1 є C_{1-6} алкілом, C_{2-6} алкенілом, C_{2-6} алкінілом, C_{3-7} циклоалкілом, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-3} алкілом, C_{3-7} циклоалкіл- C_{2-3} алкенілом або C_{3-7} циклоалкіл- C_{2-3} алкінілом, кожний з яких, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-3} алкілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкілS(O) $_n-$ (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), $R^5CON(R^5)-$, $(R^5)(R^5)NC(O)-$, $R^5OC(O)-$ і $(R^5)(R^5)NSO_2-$ (де R^5 є C_{1-3} алкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену і ціано; і R^5 і R^5 незалежно вибрані з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, C_{1-3} алкокси, карбокси і ціано, або R^5 і R^5 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце).

3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Q є $-S-$ і R^1 є C_{1-6} алкілом, C_{3-7} циклоалкілом або C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-3} алкілом.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що $r=0$.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що R^2 вибрано з C_{3-7} циклоалкіл $(CH_2)_m-$ і C_{6-12} поліциклоалкіл $(CH_2)_m-$ (де m дорівнює 0, 1 або 2, а кільця, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R^6 , вибраної незалежно з гідроксилу, галогену і трифлуорметилу).

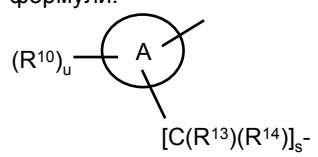
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що R^3 є гідрогеном.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що R^2 і R^3 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичену 5- або

6-членну монокольцеву систему, яка, як варіант, містить один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену і сульфуру, і, як варіант, заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R^7 , вибраної з гідрокси, галогену і трифлуорметилу.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що X є $-O-$, $-S-$ або $-N(R^{12})-$, де R^{12} є гідрогеном, C_{1-3} -залкілом або C_{1-3} -залканоїлом і Y є C_{3-7} -циклоалкдільним кільцем або 5-7-членним насиченим гетероциклічним кільцем (з'єднаним кільцевим атомом карбону), яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатом, вибрані з нітрогену, оксигену і сульфуру.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що $-X-Y-$ разом репрезентують групу формули:



в якій:

кільце A приєднано до піридинової групи і $-[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ приєднано до карбоксигрупи; і A є 4-7-членним моно-, бі- або спірогетероциклічною кільцевою системою, що містить кільцевий атом нітрогену, яким вона приєднана до піридинового кільця, і додатково, як варіант, має один інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену і сульфуру;

R^{10} незалежно вибрано з C_{1-3} -залкілу, гідрокси, галогену і трифлуорметилу;

u дорівнює 0 або 1;

R^{13} і R^{14} є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} -залкілу, або R^{13} і R^{14} можуть разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворювати C_{3-7} -циклоалкільне кільце; і

s дорівнює 0, 1 або 2.

10. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з групи, яку складають:

2-[(3R)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;

1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]піперидин-3-карбонова кислота;

1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]піперидин-4-карбонова кислота;

2-[1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]-4-піперидил]оцтова кислота;

2-[1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;

1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]піролідин-3-карбонова кислота;

2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;

2-[4-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-

пропілсульфанілпіридин-2-іл]піперазин-1-іл]оцтова кислота;

(3R,5S)-4-[[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]аміно]-адамантан-1-карбонова кислота;

(3R,5S)-4-[[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]аміно]-адамантан-1-карбонова кислота;

4-[[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]-метиламіно]-циклогексан-1-карбонова кислота;

2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота;

3-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]оксibenзойна кислота;

3-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]сульфанілбензойна кислота;

4-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]сульфанілбензойна кислота;

4-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]оксibenзойна кислота;

2-[4-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]оксифеніл]оцтова кислота;

3-[4-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]оксифеніл]пропанова кислота;

2-[4-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]сульфанілфеноксі]оцтова кислота;

2-[4-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]оксифеноксі]оцтова кислота;

2-[4-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]оксифеніл]пропанова кислота;

2-[4-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]сульфанілфеніл]оцтова кислота;

2-[3-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]оксифеніл]оцтова кислота;

2-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]сульфанілбензойна кислота;

4-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]оксициклогексан-1-карбонова кислота;

1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]піперидин-2-карбонова кислота;

(2S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-2-карбонова кислота;

2-[1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-піперидил]пропанова кислота;

4-[[[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]аміно]метил]-циклогексан-1-карбонова кислота;

2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-[2-(4-флуорфеніл)етокси]піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(3-метилбутокси)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(3-фенілпропокси)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(2-піридин-3-ілетокси)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-метоксипіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропоксипіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(1-піперидил)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[6-[2-(4-хлорфеніл)етиламіно]-5-(циклогексилкарбамоїл)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-[3-(4-флуорфеніл)піролідин-1-іл]піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(4-фенілпіперазин-1-іл)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-[4-(4-флуорбензоїл)піперазин-1-іл]піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[6-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-5-(циклогексилкарбамоїл)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(4-етилсульфонілпіперазин-1-іл)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[6-[4-(бензолсульфоніл)піперазин-1-іл]-5-(циклогексилкарбамоїл)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(4-фенілметоксикарбонілпіперазин-1-іл)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропіламінопіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(фенетиламіно)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(метилфенетиламіно)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-(метилпропіламіно)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-піролідин-1-ілпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-морфолін-4-ілпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;

2-[(3S)-1-[5-(циклогексилметилкарбамоїл)-6-пропіламінопіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[5-(циклогексилметилкарбамоїл)-6-(метилпропіламіно)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-метилпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[5-(1-адамантилкарбамоїл)-6-метилпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[5-(2-адамантилкарбамоїл)-6-метилпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[5-(2-адамантилкарбамоїл)-6-бутилпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 3-[5-(2-адамантилкарбамоїл)-6-бутилпіридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота;
 2-[(3S)-1-[6-бутил-5-(циклогексилкарбамоїл)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-циклопропілпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[5-(2-адамантилкарбамоїл)-6-циклопропілпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[6-циклопропіл-5-[(2R,5S)-5-гідроксі-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3R)-1-[5-(циклогексилметилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[5-(циклогексилметилкарбамоїл)-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 [(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-метоксіадамантан-2-іл](метил)карбамоїл]-6-(пропілтіо)-піридин-2-іл]піперидин-3-іл]оцтова кислота;
 [(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-гідроксіадамантан-2-іл](метил)карбамоїл]-6-(пропілтіо)-піридин-2-іл]піперидин-3-іл]оцтова кислота;
 {(3S)-1-[5-(адамантан-1-ілкарбамоїл)-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]оцтова кислота;
 {(3S)-1-[6-(пропілтіо)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамоїл)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]оцтова кислота;
 [(3S)-1-[5-[метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметоксі)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметоксі)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметоксі)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметоксі)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;

2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметоксі)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметоксі)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота;
 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметоксі)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропoxипіридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;
 (3R)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметоксі)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-карбонова кислота;
 (1R,5S)-3-[6-циклопентилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметоксі)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота;
 2-[(3R)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметоксі)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота;
 1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметоксі)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфанілпіридин-2-іл]піролідін-3-карбонова кислота;
 (S)-2-(1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-3-флуор-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]оцтова кислота або
 (R)-2-(1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-3-флуор-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]оцтова кислота;
 або їх фармацевтично прийнятні солі.

11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 разом з фармацевтично прийнятним розчинувачем або носієм.

12. Сполука за п. 1, яку використовують у способі профілактичного або терапевтичного лікування теплокровної тварини, зокрема людини.

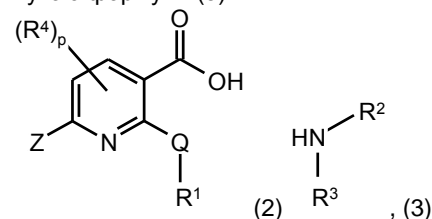
13. Сполука за п. 1, яку використовують як медикамент.

14. Сполука за п. 13, яка **відрізняється** тим, що медикаментом є медикамент для лікування метаболічного синдрому, діабетів типу II, ожиріння або атеросклерозу.

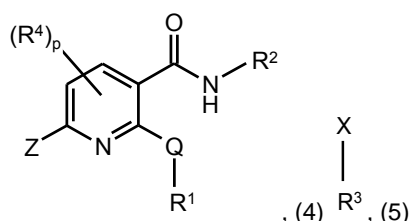
15. Застосування сполуки за п. 1 у виготовленні медикаменту для створення інгібіторної дії на 11 β HSD1 у теплокровної тварини, зокрема людини.

16. Спосіб одержання сполуки за п. 1 (в якій Z є -X-Y-COOH, а інші групи, якщо не зазначено інше, є такими, що були визначені у формулі (1) за п. 1), який включає будь-яку одну з процедур а)-е):

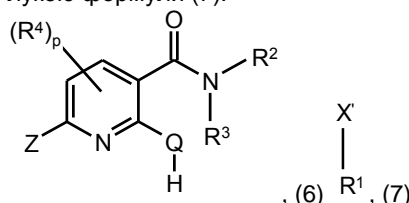
а) введення сполуки формули (2) у реакцію з сполукою формули (3):



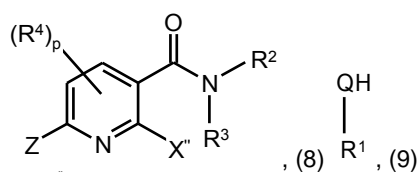
б) введення сполуки формули (4) у реакцію з сполукою формули (5):



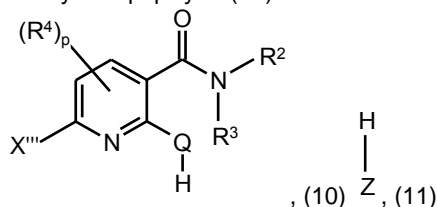
де X є відщеплюваною групою, або
с) введення сполуки формули (6) у реакцію з сполукою формули (7):



де X' є відщеплюваною групою, або
d) введення сполуки формули (8) у реакцію з сполукою формули (9):



де X'' є відщеплюваною групою, або
е) введення сполуки формули (10) у реакцію з сполукою формули (11):



де X''' є відщеплюваною групою; і після цього, якщо це є необхідним або бажаним:

- i) перетворення сполуки формули (1) в іншу сполуку формули (1);
- ii) видалення будь-яких захисних груп;
- iii) розрізнення енантіомерів;
- iv) утворення фармацевтично прийнятної солі або здатного до гідролізу *in vivo* естеру.

Винахід стосується хімічних сполук або їх фармацевтично прийнятних солей. Ці сполуки виявляють інгібіторну активність до ензиму людської 11-β-гідроксистероїдної дегідрогенази типу (11βHSD1) і відповідно є цінними у лікуванні хворобливих станів, включаючи метаболічний синдром і можуть бути використані у способах лікування теплокровних тварин, наприклад, людини. Винахід також стосується способів виготовлення зазначених сполук, фармацевтичних композицій, що містять їх і їх використання у виготовленні медикаментів, що пригнічують 11βHSD1 у теплокровних тварин, наприклад, людини.

Глюкокортикоїди (кортизол у людини, кортикостерон у гризунів) є контррегуляторними гормонами, тобто вони протидіють дії інсуліну (Dallman MF, Strack AM, Akana SF et al. 1993; Front Neuroendocrinol 14, 303-347). Вони регулюють експресію печінкових ензимів, що беруть участь у глюконогенезі, і підвищують вироблення субстрату вивільненням гліцеролу з адипозної тканини (підвищенням ліполізу) і амінокислоти з м'язів (зниженням синтезу протеїну і підвищенням деградації протеїну). Глюкокортикоїди також грають важливу роль у диференціації пре-адипоцитів у зрілі адипоцити, здатні накопичувати тригліцериди (Bujalska IJ et al. 1999; Endocrinology 140, 3188-3196). Це може бути критичним фактором у хворобливих станах, в яких глюкокортикоїди, породжені "стресом", пов'язані з центральним ожирінням, яке саме по собі є значним фактором ризику для діабетів типу 2, гіпертонії і серцево-судинних хвороб (Bjorntorp P & Rosmond R 2000; Int. J. Obesity 24, S80-S85).

Було встановлено, що контролюється не лише активність глюкокортикоїду секрецією кортизолу, але й рівень у тканині внутрішньоклітинним взаємоперетворенням активного кортизолу і неактивного кортизону 11-beta гідроксистероїдною дегідрогеназою, 11βHSD1 (яка активує кортизон) і 11βHSD2 (яка деактивує кортизол) (Sandeep TC & Walker BR 2001 Trends in Endocrinol & Metab. 12, 446-453). Те, що цей механізм може бути важливим у людини, було показано через використання лікування карбеноксолоном (протівиразковий препарат, який пригнічує як 11βHSD1 так і 11βHSD2) (Walker BR et al. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159), що веде до підвищення чутливості до інсуліну. Це вказує, що 11βHSD1 може мати регуляторну дію на інсулін через зниження рівня у тканині активних глюкокортикоїдів (Walker BR et al. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159).

Клінічно синдром Кашинга пов'язаний з надлишком кортизолу, що у свою чергу має зв'язок з нетолерантністю до глюкози, з центральним ожирінням (стимульованою дифереціацією пре-адипоцитів), дисліпідемією і гіпертонією. Синдром Кашинга виявляє чіткі паралелі з метаболічним синдромом. Хоча метаболічний синдром взагалі не пов'язаний з надмірними рівнями циркуляції кортизолу (Jessor DS et al. 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 4109-4114), абnormally висока активність 11βHSD1 у тканинах може спричиняти такий же ефект. Було показано, що у тучних людей, незважаючи на такі ж або нижчі рівні кортизолу у плазмі порівняно з худими контрольними групами, активність 11βHSD1 у підшкірному жирі є дуже перебільшеною (Rask E et al. 2001; J.

Clin. Endocrinol. Metab. 1418-1421). Крім того, центральний жир, пов'язаний з метаболічним синдромом, експресує значно вищі рівні активної 11 β HSD1, ніж підшкірний жир (Bujalska IJ et al. 1997; Lancet 349, 1210-1213). Отже, тут можна бачити зв'язок між глюкокортикоїдами, 11 β HSD1 і метаболічним синдромом.

Дія 11 β HSD1 на мишах показує послаблення викликаного глюкокортикоїдом активації глюконеогенних ензимів як реакції на голодування і нижчі рівні глюкози плазми як реакції на стрес або тучність (Kotelevtsev Y et al. 1997; Proc. Natl. Acad. Sci USA 94, 14924-14929), що вказує на корисність пригнічення 11 β HSD1 для зниження глюкози у плазмі і глюкози печінки при діабетах типу 2. Крім того, ці миші показали анти-атерогенний ліпопротеїновий профіль з низькими тригліцеридами, з підвищеним HDL холестеролом і підвищеними рівнями апо-ліпопротеїну A1 (Morton NM et al. 2001; J. Biol. Chem. 276, 41293-41300). Цей фенотип пояснюється підвищеною експресією ензимів печінки, катаболізмом жиру і PPAR α . Це також вказує на корисність пригнічення 11 β HSD1 при лікуванні дисліпідемії метаболічного синдрому.

Найбільш переконливою демонстрацією зв'язку між метаболічним синдромом і 11 β HSD1 є нещодавні дослідження на трансгенних мишах надмірної експресії 11 β HSD1 (Masuzaki H et al. 2001; Science 294, 2166-2170). При експресії під контролем адипозного специфічного промотора 11 β HSD1 трансгенні миші мали адипозні рівні кортикостерону, центральне ожиріння, стійкий до інсуліну діабет, гіперліпідемію і гіперфагію. Найбільш важливим є те, що підвищені рівні активності 11 β HSD1 у жирі цих мишей є подібними до тих, що спостерігались у тучних суб'єктів. Активність гепатичної 11 β HSD1 і рівні кортикостерону у плазмі, однак, були нормальними, рівні кортикостерону у капілярних венах печінки були перевищені утричі і, як вважають, це є причиною метаболічних явищ у печінці.

Отже, тепер зрозуміло, що повний метаболічний синдром може бути імітований у мишей просто надмірною експресією 11 β HSD1 лише у жирі при рівнях, подібних рівням у тучних людей.

Розподілення 11 β HSD1 у тканині є широким і перекривається з розподіленням глюкокортикоїдного рецептора. Отже, пригнічення 11 β HSD1 може потенційно протидіяти дії глюкокортикоїдів у багатьох фізіологічних/патологічних процесах. 11 β HSD1 присутня у людських скелетних м'язах, і глюкокортикоїдна протидія анаболічній дії інсуліну на обіг протеїну і метаболізм глюкози є добре документована (Whorwood CB et al. 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 2296-2308). Скелетні м'язи, таким чином, мають бути важливим об'єктом для базованої на 11 β HSD1 терапії.

Глюкокортикоїди також знижують секрецію інсуліну і це може загострити викликану глюкокортикоїдом резистентність до інсуліну. Панкреатичні островці експресують 11 β HSD1 і карбеноксолон може пригнічувати дію 11-дегідрокортикостерону на вивільнення інсуліну (Davani B et al. 2000; J. Biol. Chem. 275, 34841-34844). Отже, у лікуванні

діабетів пригнічення 11 β HSD1 може не лише впливати на рівень резистентності до інсуліну у тканині, але також підвищувати секрецію інсуліну.

Розвиток скелету і функція кістки також регулюються дією глюкокортикоїду. 11 β HSD1 є у остеокластах і остеобластах кістки людини, і лікування здорових волонтерів карбеноксолоном показало зниження у кістці ресорбційних маркерів без зміни формаційних маркерів (Cooper MC et al 2000; Bone 27, 375-381). Пригнічення активності 11 β HSD1 у кістці може бути використане як захисний механізм у лікуванні остеопорозу.

Глюкокортикоїди можуть також бути пов'язані з хворобами очей, наприклад, глаукомою. Було показано, що 11 β HSD1 впливає на інтраокулярний тиск у людини, і вважають, що пригнічення 11 β HSD1 може послабити підвищення цього тиску, пов'язаного з глаукомою (Rauz S et al. 2001; Investigative Ophthalmology & Visual Science 42, 2037-2042).

Отже, виявляється переконливий зв'язок між 11 β HSD1 і метаболічним синдромом у гризунів і людини. Є свідчення того, що ліки, які специфічно пригнічують 11 β HSD1 у пацієнтів з діабетом типу 2, знижують глюкозу крові, знижуючи печінковий глюконеогенез, знижують центральне ожиріння, поліпшують атерогенний ліпопротеїновий фенотип, знижують кров'яний тиск і зменшують резистентність до інсуліну. Дія інсуліну у м'язах може бути поліпшена, а секреція інсуліну з бета-клітин підвищена.

Наразі існують два визнані визначення метаболічного синдрому.

1) Панель Лікування дорослих (ATP III 2001 JMA) у своєму визначенні метаболічного синдрому вказує на три або більше таких симптомів:

окружність талії - щонайменше 40 дюймів (102 см) для чоловіків, 35 дюймів (88 см) для жінок;

рівень тригліцериду сироватки щонайменше 150 мг/дл (1,69 ммоль/л);

рівень холестеролу менше 40 мг/дл (1,04 ммоль/л) у чоловіків, менше 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у жінок;

кров'яний тиск - щонайменше 135/80 рт. ст; і / або

цукор крові (глюкоза сироватки) щонайменше 110 мг/дл (6,1 ммоль/л).

2) Консультація WHO рекомендує визначення, яке не включає каузальних відношень і запропоноване як робоче визначення, яке у подальшому може бути поліпшене:

Пацієнт має такі показники:

нетолерантність до глюкози, послаблена толерантність до глюкози (IGT) або цукровий діабет, і/або резистентність до інсуліну разом з двома або більше такими показниками:

підвищений артеріальний тиск;

підвищені тригліцерида у плазмі;

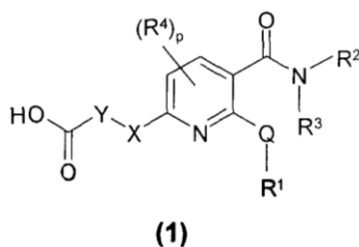
центральне ожиріння

мікроальбумінурія.

Нами було виявлено, що сполуки згідно з винаходом або їх фармацевтично прийнятна сіль є ефективними інгібіторами 11 β HSD1 і, відповідно, можуть бути використані у лікуванні хворобливих станів, пов'язаних з метаболічним синдромом.

Було також виявлено, що сполуки згідно з винаходом мають поліпшені властивості, які роблять їх кращими кандидатами для використання як фармацевтичні препарати. Наприклад, ці сполуки виявляють високу пероральну біодоступність з збереженням високої потенційності. Таким чином, можна сподіватись, що ця група сполук матиме високу ефективність при низьких пероральних дозах і буде особливо цінною у лікуванні або профілактиці хвороб або медичних станів, які можна лікувати пригніченням 11 β HSD1. Сполуки згідно з винаходом можуть також мати високу потенцію і/або корисні фізичні властивості, і/або сприятливі профілі токсичності, і/або сприятливі метаболічні профілі порівняно з іншими відомими інгібіторами 11 β HSD1.

Відповідно, винаходом запропоновано сполуку формули (1):



в якій:

Q - одиночний зв'язок, -O-, -S- або -N(R¹⁵)-, де R¹⁵ - гідроген, C₁₋₃алкіл або C₂₋₃алканойл, або R¹⁵ і R¹ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце;

R¹ - C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₃алкіл, C₃₋₇циклоалкілC₂₋₃алкеніл, C₃₋₇циклоалкілC₂₋₃алкініл, феніл, фенілC₁₋₃алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₃алкіл, гетероцикліл, або гетероциклілC₁₋₃алкіл, кожний з яких, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₃алкілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C₁₋₃алкокси, карбоксиC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілS(O)_n- (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), R⁵CON(R⁵)-, (R⁵)(R⁵)NC(O)-, R⁵C(O)-, R⁵OC(O)- і (R⁵)(R⁵)NSO₂- (де R⁵ є C₁₋₃алкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену і ціано); і

R⁵ і R^{5'} незалежно вибрано з гідрогену і C₁₋₃алкілу, як варіант, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, C₁₋₃алкокси, карбокси і ціано, або R⁵ і R^{5'} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце, і замісники для гетероциклілу і гетероциклільної групи у гетероциклілC₁₋₃алкілі додатково вибрані з R²¹, R²¹CO-R²¹S(O)_k (де k дорівнює 0, 1 або 2) і R²¹CH₂OC(O)-, де R²¹ - феніл, як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідрокси, ціано і трифлуорметилу; або

коли Q - зв'язок, R¹ може також бути гідрогеном;

R² вибрано з C₃₋₇циклоалкіл(CH₂)_m-, і C₆₋₁₂поліциклоалкіл(CH₂)_m- (де циклоалкіл і поліциклоалкільні кільця, як варіант, містять 1 або 2 кіль-

цеві атоми, незалежно вибрані з нітрогену, кисню і сульфур; m дорівнює 0, 1 або 2 і кільця, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R⁶);

R³ вибрано з гідрогену, C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу і C₃₋₅циклоалкілметилу;

R² і R³ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичену моно-, біциклічну або місткову кільцеву систему, яка, як варіант, містить 1 або 2 додаткові кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфур, і, як варіант, злита з насиченим, частково насиченим або ненасиченим моноциклічним кільцем з утворенням кільцевої системи, як варіант, заміщеною 1, 2, або 3 замісниками, незалежно вибраними з R⁷;

R⁴ незалежно вибрано з галогену, C₁₋₂алкілу, ціано, C₁₋₂алкокси і трифлуорметилу;

R⁶ і R⁷ є незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, оксо, карбокси, ціано, трифлуорметилу, R⁹, R⁹O-, R⁹CO-, R⁹C(O)O-, R⁹CON(R⁹)-, (R⁹)(R⁹)NC(O)-, (R⁹)(R⁹)N-, R⁹S(O)_a- (де a = 0-2), R⁹OC(O)-, (R⁹)(R⁹)NSO₂-, R⁹SO₂N(R⁹)-, (R⁹)(R⁹)NC(O)N(R⁹)-, фенілу і гетероарилу (де фенільна і гетероарильна групи, як варіант, злиті з фенілом, гетероарилом або насиченим або частково насиченим 5- або 6-членним кільцем, яке, як варіант, містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, кисню і сульфур, і утворена кільцева система, як варіант, заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₄алкілу, гідроксилу, ціано, трифлуорметилу, трифлуорокси, галогену, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкілу, аміно, N-C₁₋₄алкіламіно, ди-N,N-(C₁₋₄алкіл)аміно, N-C₁₋₄алкілкарбамоїлу, ди-N,N-(C₁₋₄алкіл)кабамоїлу, C₁₋₄алкіл-S(O)_r-, C₁₋₄алкілS(O)_rC₁₋₄алкілу (де r дорівнює 0, 1 і 2));

R⁹ є незалежно C₁₋₃алкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, C₁₋₄алкокси, карбокси і ціано;

R⁹, R^{9'} і R^{9''} є незалежно вибраними з гідрогену і C₁₋₃алкілу, як варіант, заміщеного гідроксильом, галогеном, C₁₋₄алкокси, карбокси або ціано);

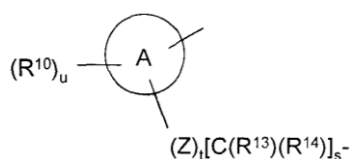
r дорівнює 0, 1 або 2;

або X є -O(CH₂)_q-, -S(CH₂)_q-, або -N(R¹²)(CH₂)_q-, де R¹² - гідроген, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алканойл, а q дорівнює 0 або 1; і Y є:

1) C₃₋₇циклоалкдильним кільцем, феніленовим кільцем, адамантдильною групою, 5-7-членним насиченим гетероциклічним кільцем (приєднаним кільцевим атомом карбону), яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфур, або -[C(R_x)(R_y)]_v- (де R_x і R_y незалежно вибрано з гідрогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкокси і гідроксилу або R_x і R_y разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють C₃₋₇циклоалкдильне кільце, а v дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5) і, коли v>1, група -[C(R_x)(R_y)]_v- може, як варіант, бути перервана -O-, -S- або групою -N(R²⁰)-, де R²⁰ є гідрогеном або C₁₋₃алкілом;

або

2) -X-Y- разом репрезентують групу формули:



в якій:

кільце A приєднано до піридинової групи, а - (Z)_t[C(R¹³)(R¹⁴)]_{s-} приєднано до карбоксигрупи; і

A є 4-7-членною моно-, бі- або спіро-гетероциклічною кільцевою системою, що містить кільцевий атом нітрогену, яким вона приєднана до піридинового кільця, і, крім того, як варіант, один кільцевий гетероатом вибрано з нітрогену, оксигену і сульфуру;

Z - -O-, -S- або -N(R¹⁶)-, де R¹⁶ - гідроген, C₁-залкіл або C₁-залканоїл;

t дорівнює 0 або 1 за умови, що, коли s=0, то t=0;

R¹⁰ незалежно вибрано з C₁-залкілу, C₂-залкенілу, C₂-залкінілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C₁-залкокси, C₁-залкілS(O)_n- (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), R¹¹CON(R^{11'}), (R^{11'})(R^{11''})NC(O)-, R^{11'}OC(O)- і (R^{11'})(R^{11''})NSO₂- (де R¹¹ є C₁-залкілом, як варіант, заміщеним гідроксидом, галогеном або ціано); і

R^{11'} і R^{11''} є незалежно вибраними з гідрогену і C₁-залкілу, як варіант, заміщеного гідроксидом, галогеном, C₁-залкокси, карбокси або ціано) або R^{11'} і R^{11''} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне кільце;

u дорівнює 0, 1 або 2;

R¹³ і R¹⁴ є незалежно вибраними з гідрогену і C₁-залкілу, або R¹³ і R¹⁴ можуть разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворювати C₃-циклоалкільне кільце; і

s дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль або здатний до гідролізу in vivo естер,

за умови, що ця сполука не є:

{(3S)-1-[5-(адамантан-1-ілкарбамоїл)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}оцтовою кислотою або

{(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-піперазин-1-іл]піридин-2-іл]піперидин-3-іл}оцтовою кислотою;

або їх фармацевтично прийнятною сіллю або здатним до гідролізу in vivo естером.

Іншим аспектом є сполука формули (1), визначена вище, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим аспектом є сполука формули (1), в якій:

Q - одиночний зв'язок, -O-, -S- або -N(R¹⁵)-, де R¹⁵ - гідроген, C₁-залкіл або C₂-залканоїл, або R¹⁵ і R¹ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце;

R¹ - C₁-6алкіл, C₂-6алкеніл, C₂-6алкініл, C₃-7циклоалкіл, C₃-7циклоалкілC₁-залкіл, C₃-7циклоалкілC₂-залкеніл, C₃-7циклоалкілC₂-залкініл, феніл, фенілC₁-залкіл, гетероарил, гетероарилC₁-залкіл, гетероцикліл, або гетероциклілC₁-залкіл, кожний з яких, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C₁-залкокси, C₁-залкілS(O)_n- (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), R⁵CON(R^{5'})-, (R⁵)(R^{5'})NC(O)-, R⁵OC(O)- і

(R⁵)(R^{5'})NSO₂- (де R⁵ є C₁-залкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксиду, галогену і ціано); і

R⁵ і R^{5'} є незалежно вибраними з гідрогену і C₁-залкілу, як варіант, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксиду, галогену, C₁-залкокси, карбокси і ціано або R⁵ і R^{5'} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце; або коли Q - зв'язок R¹ також може бути гідрогеном;

R² - вибрана з C₃-7циклоалкіл(CH₂)_m- і C₆-12поліциклоалкіл(CH₂)_m- (де m дорівнює 0, 1 або 2, а кільця, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R⁶);

R³ вибрано з гідрогену, C₁-4алкілу, C₃-5циклоалкілу і C₃-5циклоалкілметилу;

R² і R³ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичену моно-, біциклічну або місткову кільцеву систему, яка, як варіант, містить 1 або 2 додаткові кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, оксигену і сульфуру, і яка, як варіант, злита з насиченим, частково насиченим або ненасиченим моноциклічним кільцем, з утворенням кільцевої системи, як варіант, заміщеної 1, 2, або 3 замісниками, незалежно вибраними з R⁷;

R⁴ незалежно вибрано з галогену, C₁-2алкілу, ціано, C₁-2алкокси, і трифлуорметилу;

R⁶ і R⁷ є незалежно вибраними з гідроксиду, галогену, оксо, карбокси, ціано, трифлуорметилу, R⁹R⁹O-, R⁹CO-, R⁹C(O)O-, R⁹CON(R⁹)-, (R⁹)(R⁹)NC(O)-, (R⁹)(R^{9'})N-, R⁹S(O)_a- де a дорівнює 0-2, R⁹OC(O)-, (R⁹)(R^{9'})NSO₂-, R⁹SO₂N(R⁹)-, (R⁹)(R^{9'})NC(O)N(R^{9''})-, фенілу і гетероарилу (де фенільна і гетероарильна групи, як варіант, злиті з фенілом, гетероарилом або насиченим або частково насиченим 5- або 6-членним кільцем, яке, як варіант, містить 1, 2 або 3 гетероатом, незалежно вибрані з нітрогену, оксигену і сульфуру, з утворенням кільцевої системи, як варіант, заміщеної 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁-4алкілу, гідроксиду, ціано, трифлуорметилу, трифлуормокси, галогену, C₁-4алкокси, C₁-4алкоксиC₁-4алкілу, C₁-4алкоксиC₁-4алкілу, аміно, N-C₁-4алкіламіно, ди-N,N-(C₁-4алкіл)аміно, N-C₁-4алкілкарбамоїлу, ди-N,N-(C₁-4алкіл)карбамоїлу, C₁-4алкілS(O)-, C₁-4алкілS(O)_gC₁-4алкілу (де g дорівнює 0, 1 і 2));

R⁹ є незалежно C₁-залкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксиду, галогену, C₁-4алкокси, карбокси і ціано;

R⁹, R^{9'} і R^{9''} є незалежно вибраними з гідрогену і C₁-залкілу, як варіант, заміщеного гідроксидом, галогеном, C₁-4алкокси, карбокси або ціано);

r дорівнює 0, 1 або 2;

X - -O-, -S- або -N(R¹²)-, де R¹² - гідроген, C₁-залкіл або C₁-залканоїл;

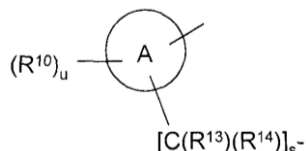
або Y є:

1) C₃-7циклоалкдиїльним кільцем, 5-7-членним насиченим гетероциклічним кільцем (приєднаним кільцевим атомом карбону), яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, оксигену і сульфуру, або -[C(R_x)(R_y)]_v- (де R_x і R_y незалежно вибрано з гідрогену, C₁-залкілу, C₁-залкокси і гідро-

кислу або R_x і R_y разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють C_{3-7} циклоалкдильне кільце, а v дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5), і, коли $v > 1$, група $-[C(R_x)(R_y)]_v-$, як варіант, може бути перервана -O-, -S- або групою $-N(R^{20})-$, де R^{20} - гідроген або C_{1-3} алкіл;

або

2) -X-Y- разом репрезентують групу формули:



в якій:

кільце A приєднано до піридинової групи, а $-[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ приєднано до карбокси-груп; і

A є 4-7-членним моно-, бі- або спіро-гетероциклічною кільцевою системою, через кільцевий атом нітрогену приєднаною до піридинового кільця і, крім того, як варіант, має один інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфору;

R^{10} незалежно вибрано з C_{1-3} алкілу, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкілS(O) $_n-$ (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), $R^{11}CON(R^{11})-$, $(R^{11})(R^{11})NC(O)-$, $R^{11}OC(O)-$ і $(R^{11})(R^{11})NSO_2-$ (де R^{11} є C_{1-3} алкілом, як варіант, заміщеним гідроксильом, галогеном або ціано); і

R^{11} і R^{11} є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного гідроксильом, галогеном, C_{1-3} алкокси, карбокси або ціано) або R^{11} і R^{11} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне кільце;

u дорівнює 0, 1 або 2;

R^{13} і R^{14} є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу або R^{13} і R^{14} можуть разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворювати C_{3-7} циклоалкдильне кільце; і

s дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У цьому описі термін "алкіл" включає як лінійні, так і розгалужені ланцюгові алкільні групи, але індивідуальні алкільні групи, наприклад, "пропіл" є лише лінійними ланцюгами. Наприклад, " C_{1-4} алкіл" включає пропіл, ізопропіл і t-бутил. Однак, хоча такі індивідуальні алкільні групи, як "пропіл" є лише лінійними, такі індивідуальні ланцюгові алкільні групи, як "ізопропіл" є лише розгалуженими. Те ж стосується інших радикалів, тобто " C_{1-4} алкокси" включає 1-(C_{1-4} алкокси)пропіл, 2-(C_{1-4} алкокси)етил і 3-(C_{1-4} алкокси)бутил. Термін "галоген" стосується фтору, хлору, бромі і йоду.

Коли замісники, як варіант, вибрані з "одної або більше" груп, це означає, що це визначення включає всі замісники, вибрані з одної з зазначених груп, або замісники, вибрані з двох або більше зазначених груп.

4-7-членне насичене кільце (наприклад, утворене R^1 і R^{15} або R^5 і R^5 і атомом нітрогену, до якого вони приєднані) є моноциклічним кільцем, яке містить атом нітрогену як лише кільцевий атом.

"Гетероарил", якщо не зазначено інше, є повністю ненасиченим, моноциклічним кільцем з 5 або 6 атомами, з яких щонайменше 1, 2 або 3 кільцеві атоми незалежно вибрані з нітрогену, сульфору або кисню, які, якщо не зазначено інше, можуть бути з'єднані карбоном. Кільцевий атом нітрогену може бути, як варіант, окислений з утворенням відповідного N-оксиду. Прикладами "гетероарилу" є тієніл, фурил, тіазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, піроліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, тріазоліл, піримідил, піразиніл, піридазиніл і піридил. Зокрема, "гетероарилом" є тієніл, фурил, тіазоліл, піридил, імідазоліл або піразоліл.

"Гетероцикліл" є 4-7-насиченим моноциклічним кільцем з 1-3 кільцевими гетероатомами, вибраними з нітрогену, кисню і сульфору. Приклади гетероциклілу включають піперидиніл, піперазиніл, морфолініл і тіоморфолініл.

Поліциклоалкдильне кільце є кільцевою системою, в якій або щонайменше 2 кільця є злитими, або 2 кільця мають один спільний кільцевий атом (спіро). Зокрема, поліциклоалкдильне кільце має 2, 3 або 4 кільця. Прикладом поліциклоалкдильного кільця є адамантіл.

"Насичена моно-, біциклічна або місткова кільцева система, яка, як варіант, містить 1 або 2 додаткові кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфору", якщо не зазначено інше, містить 4-14 кільцевих атомів. Зокрема, монокільце містить 4-7 кільцевих атомів, біциклічне кільце містить 6-14 кільцевих атомів і місткова кільцева система містить 6-14 кільцевих атомів. Приклади монокільця включають піперидиніл, піперазиніл і морфолініл. Приклади біциклічних кілець включають декалін і 2,3,3a,4,5,6,7,7a-октагідро-1H-інден.

Місткові кільцеві системи є кільцевими системами, в яких два або більше зв'язків є спільними для двох або більше складових кілець. Приклади місткових кільцевих систем включають 1,3,3-триметил-6-азабіцикло[3,2,1]октан, 2-азабіцикло[2,2,1]гептан і 7-азабіцикло(2,2,1)гептан, 1- і 2-адамантаніл.

"Насичене, частково насичене або ненасичене моноциклічне кільце", якщо не зазначено інше, є 4-7-членним кільцем. Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл і феніл.

" C_{3-7} циклоалкдильне кільце" є насиченим моноциклічним карбоциклічним кільцем. Воно є дирадикалом циклоалканового кільця. Адамантдиіл є дирадикалом адамантано-вої кільцевої системи. Фенілен є дирадикалом бензольного кільця. Зокрема, ці радикали пов'язані з різними кільцевими атомами.

Наприклад, "5-7 членне насичене гетероциклічне кільце (з'єднане кільцевими атомами карбону) містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфору" і його приклади включають піперазиніл, піперидиніл і морфолініл.

"4-7-членне моно-, бі- або спіро-гетероциклічна кільцева система, яка містить кільцевий атом нітрогену, яким вона приєднана до піридинового кільця і, крім того, як варіант, має один інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфору" є насиченою кільце-

вою системою, яка є моноциклічною, біциклічною або спіро-кільцевою системою з 4-7 кільцевими атомами.

Приклади "4-7-членної моно-, бі- або спіро-гетероциклічної кільцевої системи, яка містить кільцевий атом нітрогену, яким вона приєднана до піридинового кільця, і, крім того, як варіант, має інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену і сульфуру" включають піперидиніл, піперазиніл і морфолініл.

Приклади "насиченого або частково насиченого 5- або 6-членного кільця, яке, як варіант, містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, оксигену і сульфуру", включають піперидиніл, піперазиніл і морфолініл.

Приклади "C₁₋₄алкокси" включають метокси, етокси і пропокси. Приклади "C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкілу" включають метоксиметил, етоксиметил, пропоксиметил, 2-метоксиетил, 2-етоксиетил і 2-пропоксиетил. Приклади "C₁₋₄алкілS(O)_n", де n=0-2" включають метилтіо, етилтіо, метилсульфініл, етилсульфініл, мезил і етилсульфоніл. Приклади "C₁₋₄алкілS(O)_qC₁₋₄алкілу", де q=0-2" включають метилтіо, етилтіо, метилсульфініл, етилсульфініл, мезил, етилсульфоніл, метилтіометил, етилтіометил, метилсульфінілметил, етилсульфінілметил, мезилметил і етилсульфонілметил. Приклади "C₁₋₄алканолу" включають пропіоніл і ацетил. Приклади "N-(C₁₋₄алкіл)аміно" включають метиламіно і етиламіно. Приклади "N,N-(C₁₋₄алкіл)₂аміно" включають N,N-диметиламіно, N,N-діетиламіно і N-етил-N-метиламіно. Прикладами "C₂₋₄алкенілу" є вініл, аліл і 1-пропеніл. Прикладами "C₂₋₄алкінілу" є етиніл, 1-пропиніл і 2-пропиніл. Прикладами "N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу" є метиламінокарбоніл і етиламінокарбоніл. Прикладами "N,N-(C₁₋₄алкіл)₂карбамоїлу" є диметиламінокарбоніл і метилетиламінокарбоніл. Приклади "C₃₋₇циклоалкілC₁₋₃алкалкіл" включають циклопропілметил, 2-циклопропілетил, циклобутилметил, циклопентилметил і циклогексилметил. Приклади "C₃₋₇циклоалкілC₂₋₃алкалкенілу" включають 2-циклопропілетеніл, 2-циклопентилетеніл і 2-циклогексилетеніл. Приклади "C₃₋₇циклоалкілC₂₋₃алкалкінілу" включають 2-циклопропілетиніл, 2-циклопентилетиніл і 2-циклогексилетиніл.

Приклади "C₃₋₇циклоалкіл(CH₂)_m" включають циклопропілметил, 2-циклопропілетил, циклобутилметил, циклопентилметил і циклогексилметил. Приклади C₆₋₁₂поліциклоалкіл(CH₂)_m включають норборніл біцикло[2,2,2]октан(CH₂)_m, біцикло[3,2,1]октан(CH₂)_m і 1- і 2-адамантаніл(CH₂)_m.

Придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки винаходу є, наприклад, кислото-адитивна сіль сполуки винаходу, яка є достатньо основною, наприклад, кислото-адитивна сіль неорганічної або органічної кислоти, наприклад гідрохлорної, гідробромної, сульфурової, фосфорної, трифлуороцтової, лимонної або малеїнової кислоти. Придатною достатньо кислотною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки винаходу є сіль лужного металу, наприклад, натрію або калію, сіль лужно-земельного металу, наприклад, кальцію або магнію, амонієва сіль або сіль органічної основи, яка дає фізіологічно прийнятний катіон, наприклад,

сіль метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, трет-бутиламіну, піперидину, морфоліну або трис-(2-гідроксиетил)аміну.

Здатний до гідролізу in-vivo естер сполуки винаходу, який містить карбокси- або гідроксигрупу, є, наприклад, фармацевтично прийнятним естером, який гідролізується у тілі людини або тварини з утворенням первісної кислоти або спирту. Придатні фармацевтично прийнятні естери для карбокси включають C₁-C₆алкоксиметиллові естери, наприклад метоксиметил, C₁-C₆алканоліоксиметиллові естери, наприклад, півалоїлоксиметил, фталідиллові естери, C₃-C₈циклоалкоксикарбонілокси(C₁-C₆алкільні) естери, наприклад 1-циклогексил-карбонілоксиетил; 1,3-діоксолен-2-онілметилої естери, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметил; і C₁-6алкоксикарбонілоксиетиллові естери.

Здатний до гідролізу in-vivo естер сполуки винаходу, який містить гідроксигрупу, включає неорганічні естери, наприклад, фосфатні естери (включаючи фосфорамідні циклічні естери) і α-ацилоксиалкільні етери і споріднені сполуки, які в результаті in vivo гідролізного розкладання естеру дають первісну гідроксигрупу. Приклади α-ацилоксиалкільних етерів включають ацетоксиметокси і 2,2-диметилпропіонілокси-метокси. Приклади здатних до гідролізу in-vivo естерів, що утворюють групи для гідрокси, включають алканоліл, бензоїл, фенілацетил і заміщені бензоїл і фенілацетил, алкоксикарбоніл (для утворення алкілкарбонатних естерів), діалкілкарбамоїл і N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїл (для утворення карбаматів), діалкіламіноацетил і карбоксиацетил.

Деякі сполуки формули (1) можуть мати хіральні центри і/або геометричні ізомерні центри (E- і Z-ізомери). Винахід включає всі такі оптичні, діастереоізомери і геометричні ізомери, які є інгібіторами активності 11βHSD1.

Винахід стосується будь-яких таутомерних форм сполуки формули (1), які є інгібіторами активності 11βHSD1. Деякі сполуки формули (1) можуть існувати у сольватованій, а також у несольватованій формах, наприклад, у гідратованих формах. Винахід включає всі такі сольватовані форми, які є інгібіторами активності 11βHSD1.

Одним з втілень винаходу є сполуки формули (1). Іншим втіленням є фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (1).

У позиціях на піридиновому кільці позицією 2 є позиція заміщеної групи -Q-R¹. Інші позиції позначаються відповідно.

Далі розглядаються значення змінних, що позначають групи. У будь-яких визначеннях, пунктах формули винаходу або у втіленнях, описаних раніше або у подальшому, у сполуках формули (1) можуть бути такі значення:

В одному з аспектів Q - одиночний зв'язок, -O-, -S- або -N(R¹⁵)-, де R¹⁵ - гідроген, C₁₋₃алкіл або C₂₋₃алканоліл або R¹⁵ і R¹ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце і R¹ є C₁₋₆алкілом, C₂₋₆алкенілом, C₂₋₆алкінілом, C₃₋₇циклоалкілом, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₃алкілом, C₃₋₇циклоалкілC₂₋₃алкенілом, C₃₋

7циклоалкілC₂₋₃алкінілом, фенілом, фенілC₁₋₃алкілом, гетероариллом, гетероарилC₁₋₃алкілом, гетероциклілом або гетероцикліC₁₋₃алкілом, кожний з яких, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкілS(O)_n- (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), R⁵CON(R⁵)-, (R⁵)(R⁵)NC(O)-, R⁵OC(O)- і (R⁵)(R⁵)NSO₂- (де R⁵ є C₁₋₃алкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену і ціано); і

R⁵ і R^{5'} є незалежно вибраними з гідрогену і C₁₋₃алкілу, як варіант, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, C₁₋₃алкокси, карбокси і ціано або R⁵ і R^{5'} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце.

В одному з аспектів Q - одиночний зв'язок, -O-, -S- або -N(R¹⁵)-, де R¹⁵ - гідроген, C₁₋₃алкіл або C₂₋₃алканіол або R¹⁵ і R¹ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце і R¹ є C₁₋₆алкілом, C₂₋₆алкенілом, C₂₋₆алкінілом, C₃₋₇циклоалкілом, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₃алкілом, C₃₋₇циклоалкілC₂₋₃алкенілом, C₃₋₇циклоалкілC₂₋₃алкінілом, фенілом, гетероариллом, гетероциклілом або гетероцикліC₁₋₃алкілом, кожний з яких, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкілS(O)_n- (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), R⁵CON(R⁵)-, (R⁵)(R⁵)NC(O)-, R⁵OC(O)- і (R⁵)(R⁵)NSO₂- (де R⁵ є C₁₋₃алкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену і ціано); і

R⁵ і R^{5'} є незалежно вибраними з гідрогену і C₁₋₃алкілу, як варіант, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, C₁₋₃алкокси, карбокси і ціано або R⁵ і R^{5'} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце.

В одному з аспектів Q-O, S або одиночний зв'язок і R¹ - C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₃алкіл, C₃₋₇циклоалкілC₂₋₃алкеніл або C₃₋₇циклоалкілC₂₋₃алкініл, кожний з яких, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₃алкілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкілS(O)_n- (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), R⁵CON(R⁵)-, (R⁵)(R⁵)NC(O)-, R⁵OC(O)- і (R⁵)(R⁵)NSO₂- (де R⁵ є C₁₋₃алкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену і ціано); а R⁵ і R^{5'} є незалежно вибраними з гідрогену і C₁₋₃алкілу, як варіант, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, вибраними незалежно з гідроксилу, галогену, C₁₋₃алкокси, карбокси і ціано, або R⁵ і R^{5'} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце.

В іншому аспекті винахід стосується сполуки формули (I), визначеної вище, в якій Q є одиночний зв'язок.

В іншому аспекті Q є -N(R¹⁵)-

В одному з аспектів R¹⁵ є гідрогеном.

В іншому аспекті R¹⁵ є C₁₋₃алкілом.

В одному з аспектів R¹⁵ є метилом.

В одному з аспектів Q є O.

В іншому аспекті Q є S.

В одному з аспектів R¹ - C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₃алкіл, кожний з яких, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкілS(O)_n- (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3).

В іншому аспекті R¹ - C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл або C₃₋₇циклоалкілC₁₋₃алкіл.

У ще одному аспекті R¹ - C₃₋₄циклоалкіл, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₃алкілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу і C₁₋₃алкокси.

В іншому аспекті R¹ є C₃₋₄циклоалкілом.

В іншому аспекті R¹ - C₃₋₄циклоалкілC₁₋₂алкіл, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₃алкілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу і C₁₋₃алкокси.

У щонайменше одному аспекті R¹ є C₃₋₄циклоалкілC₁₋₂алкілом.

В іншому аспекті R¹ - C₁₋₄алкіл, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₃алкілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу і C₁₋₃алкокси.

В іншому аспекті R¹ є C₁₋₄алкілом.

В іншому аспекті R¹ - пропіл, як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₃алкілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу і C₁₋₃алкокси.

В іншому аспекті R¹ є пропілом.

У ще одному аспекті R¹ - фенілC₁₋₃алкіл, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу і C₁₋₃алкокси. В іншому аспекті R¹ є фенілC₁₋₃алкілом.

В іншому аспекті R¹ - гетероарилC₁₋₃алкіл, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу і C₁₋₃алкокси.

В іншому аспекті R¹ є гетероарилC₁₋₃алкілом.

В іншому аспекті R¹ - феніл, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу і C₁₋₃алкокси.

В іншому аспекті R¹ є фенілом.

В іншому аспекті R¹ - гетероарил, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу і C₁₋₃алкокси.

В іншому аспекті R¹ є гетероариллом.

В іншому аспекті -Q-R¹ є гідрогеном.

В одному з аспектів R³ є C₁₋₄алкілом.

В іншому аспекті R³ є гідрогеном, метилом або етилом.

В іншому аспекті, R³ є гідрогеном.

В іншому аспекті, R³ є метилом.

В іншому аспекті, R³ є етилом.

В одному з аспектів, R⁴ є метилом.

В одному з аспектів p=0.

В одному з аспектів, p дорівнює 1 або 2.

В іншому аспекті, p дорівнює 0 або 1.

В іншому аспекті p=1.

В іншому аспекті, p=2.

В одному з аспектів $p=1$ і R^4 знаходиться у 5-й позиції.

В одному з аспектів R^2 вибрано з C_{3-7} циклоалкіл $(CH_2)_m$ і C_{6-12} поліциклоалкіл $(CH_2)_m$ (де m дорівнює 0, 1 або 2, і кільця, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^6 , як було визначено вище).

В іншому аспекті R^2 вибрано з C_{3-7} циклоалкіл $(CH_2)_m$ і C_{6-12} поліциклоалкіл $(CH_2)_m$ (де m дорівнює 0, 1 або 2 і кільця, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R^6 , де R^6 незалежно вибрано з гідроксилу, галогену і трифлуорметилу).

В іншому аспекті R^2 вибрано з C_{3-7} циклоалкілу і C_{6-12} поліциклоалкілу, кожний з яких незалежно, як варіант, заміщено одною R^6 , вибраною з гідроксилу, галогену і трифлуорметилу).

В одному з аспектів, R^2 вибрано з C_{5-7} циклоалкіл $(CH_2)_m$ і C_{8-12} поліциклоалкіл $(CH_2)_m$ (де кільця, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^6) і де m дорівнює 0, 1 або 2.

В іншому аспекті, R^2 вибрано з C_{5-7} циклоалкіл $(CH_2)_m$, C_{7-10} біциклоалкіл $(CH_2)_m$ і C_{10-12} трициклоалкіл $(CH_2)_m$ (де циклоалкіл, біциклоалкіл і трициклоалкільні кільця, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^6), і m дорівнює 0, 1 або 2.

У ще одному аспекті R^2 вибрано з C_{5-7} циклоалкіл $(CH_2)_m$, C_{7-10} біциклоалкіл $(CH_2)_m$ і адамантилу (де циклоалкіл, біциклоалкіл і трициклоалкільні кільця, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^6) і m дорівнює 0, 1 або 2.

В одному з аспектів m дорівнює 0 або 1.

В іншому аспекті R^2 і R^3 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичену 5- або 6-членну моно-, 6-12-членну біциклічну або 6-12-членну місткову кільцеву систему, яка, як варіант, містить 1 або 2 додаткові кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, оксигену і сульфуру, і, як варіант, злита з насиченим, частково-насиченим або арильним моноциклічним кільцем з утворенням кільцевої системи, як варіант, заміщеної 1, 2, або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^7 .

В іншому аспекті R^2 і R^3 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичену 5- або 6-членну монокільцеву систему, яка, як варіант, містить 1 або 2 додаткові кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, оксигену і сульфуру, і, як варіант, злита з насиченим, частково-насиченим або арильним моноциклічним кільцем з утворенням кільцевої системи, як варіант, заміщеної 1, 2, або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^7 .

В іншому аспекті R^2 і R^3 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичену 5- або 6-членну монокільцеву систему, яка, як варіант, містить 1 додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену і сульфуру, як варіант, заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R^7 .

В одному з аспектів R^6 незалежно вибрано з гідроксилу, R^9O -, R^9CO - і $R^9C(O)O$ -, де R^9 визначено вище.

В одному з аспектів R^6 незалежно вибрано з гідроксилу, R^9O -, R^9CO - і $R^9C(O)O$ -, де R^9 є C_{1-3} алкілом, як варіант, заміщеним C_{1-4} алкокси або карбокси.

В іншому аспекті R^6 незалежно вибрано з $R^9CON(R^9)$ -, $R^9SO_2N(R^9)$ - і $(R^9)(R^9)NC(O)N(R^9)$ -, де R^9 визначено вище.

В іншому аспекті R^6 незалежно вибрано з $R^9CON(R^9)$ -, $R^9SO_2N(R^9)$ - і $(R^9)(R^9)NC(O)N(R^9)$ -;

R^9 - C_{1-3} алкіл, як варіант, заміщений C_{1-4} алкокси або карбокси;

R^9 , $R^{9'}$ і $R^{9''}$ є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного C_{1-4} алкокси або карбокси).

В іншому аспекті R^6 незалежно вибрано з $(R^9)(R^9)NC(O)$ - і $(R^9)(R^9)N$ -, де R^9 і $R^{9'}$ визначено вище.

В іншому аспекті R^6 незалежно вибрано з $(R^9)(R^9)NC(O)$ - і $(R^9)(R^9)N$ -, де R^9 і $R^{9'}$ незалежно вибрано з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного C_{1-4} алкокси або карбокси.

В одному з аспектів R^6 вибрано з метилу, трифлуорметилу, хлору, флуору, бром, метокси, етокс, трифлуорметокс, метансульфоніл, етансульфоніл, метилтіо, етилтіо, аміно, N -метиламіно, N -етиламіно, N -пропіламіно, N,N -диметиламіно, N,N -метилетиламіно або N,N -діетиламіно.

В одному з аспектів R^6 вибрано з гідрокси, галогену і трифлуорметилу.

В іншому аспекті R^6 , як варіант, заміщено фенолом, піридилом або піримідилом.

В іншому аспекті R^6 , як варіант, заміщено пірид-2-ілом, пірид-3-ілом або пірид-4-ілом.

В іншому аспекті R^6 є карбокси.

В одному з аспектів R^7 вибрано з гідрокси, галогену і трифлуорметилу.

В одному з аспектів X - O -, $-S$ - або $-N(R^{12})$ -, де R^{12} - гідроген, C_{1-3} алкіл або C_{1-3} алканойл.

В одному з аспектів X є $-O$ -.

В іншому аспекті X є $N(R^{12})$ -, де R^{12} визначено вище.

В іншому аспекті X є $-N(R^{12})$ -, де R^{12} - гідроген.

В іншому аспекті X є $-S$ -.

В одному з аспектів Y є C_{3-7} циклоалкдильним кільцем, 5-7-членним насиченим гетероциклічним кільцем (з'єднаним кільцевим атомом карбону), яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, оксигену і сульфуру, або $-[C(R_x)(R_y)]_v$ - (де R_x і R_y незалежно вибрано з гідрогену і метилу або R_x і R_y разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють C_{3-7} циклоалкдильне кільце, і v дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5).

В іншому аспекті Y є C_{3-7} циклоалкдильним кільцем або 5-7-членним насиченим гетероциклічним кільцем (з'єднаним кільцевим атомом карбону), яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, оксигену і сульфуру.

В іншому аспекті Y є C_{3-7} циклоалкдильним кільцем.

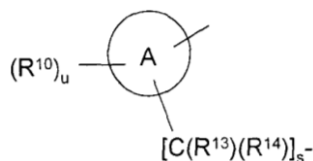
В іншому аспекті Y є 5-7-членним насиченим гетероциклічним кільцем (з'єднаним кільцевим атомом карбону), яке містить 1 або 2 кільцеві ге-

тероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфур.

В іншому аспекті Y має формулу $-[C(R_x)(R_y)]_v-$ (де R_x і R_y незалежно вибрано з гідрогену і метилу і v дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5), і, коли $v > 1$ група $-[C(R_x)(R_y)]_v-$ може, як варіант, бути перервана -O-, -S- або групою $-N(R^{20})$, де R^{20} є гідрогеном або C_{1-3} алкілом.

В іншому аспекті Y має формулу $-[C(R_x)(R_y)]_v-$ (де R_x і R_y незалежно вибрано з гідрогену і метилу, і v дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5).

В одному з аспектів -X-Y- разом репрезентують групу формули:



в якій:

кільце A приєднано до піридинової групи і $-[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ приєднано до карбоксигрупи; і

A є 4-7-членним моно-, бі- або спіро-гетероциклічною кільцевою системою, яка містить кільцевий атом нітрогену, через який вона приєднана до піридинового кільця і, крім того, як варіант, має інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфур;

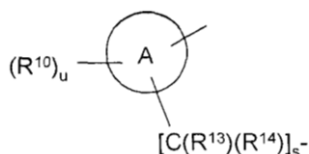
R^{10} незалежно вибрано з C_{1-3} алкілу, гідрокси, галогену і трифлуорметилу;

u дорівнює 0 або 1;

R^{13} і R^{14} є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу або R^{13} і R^{14} можуть разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворювати C_{3-7} циклоалкільне кільце; і

s дорівнює 0, 1 або 2.

В іншому аспекті -X-Y- разом репрезентують групу формули:



в якій:

кільце A приєднано до піридинової групи і $-[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ приєднано до карбоксигрупи; і

A є 4-7-членним моно- або бігетероциклічною кільцевою системою, яка містить кільцевий атом нітрогену, через який вона приєднана до піридинового кільця, і додатково, як варіант, має інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфур;

$u=0$;

R^{13} і R^{14} є незалежно вибраними з гідрогену і метилу; і

s дорівнює 0, 1 або 2.

В іншому аспекті R_x і R_y є гідрогеном.

В іншому аспекті v дорівнює 3, 4 або 5.

В одному з аспектів A є 5- або 6-членним монотероциклічним кільцем, яке містить кільцевий атом нітрогену, через який воно приєднане до пі-

ридинового кільця і, додатково, як варіант, має один інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфур.

В іншому аспекті A є піперидином, піролідіном, азабіцикло[3,1,0]гексаном, морфоліном або тіоморфоліном.

В іншому аспекті A є піперидином, морфоліном або тіоморфоліном.

В іншому аспекті A є піперидином.

В іншому аспекті A є піперидином, в якому група $-(Z)_t[C(R^{13})(R^{14})]_s-COOH$ знаходиться у 3-й позиції.

В іншому аспекті A є піперидином, в якому група $-(Z)_t[C(R^{13})(R^{14})]_s-COOH$ знаходиться у 4-й позиції.

В іншому аспекті A є піролідіном.

В одному з аспектів Z є $-N(R^{16})-$, де R^{16} визначено вище.

В іншому аспекті Z є $-NH-$.

В одному з аспектів $t=0$.

В одному з аспектів R^{10} вибрано з C_{1-3} алкілу, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу і алкокси.

В іншому аспекті R^{10} вибрано з C_{1-3} алкілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу і алкокси.

В іншому аспекті R^{10} незалежно вибрано з C_{1-3} алкілу, гідрокси, галогену і трифлуорметилу.

В іншому аспекті R^{10} вибрано C_{1-3} алкілу і алкокси.

В одному з аспектів u дорівнює 0 або 1.

В іншому аспекті $u=1$.

В іншому аспекті $u=0$.

В одному з аспектів R^{13} і R^{14} є незалежно гідрогеном або метилом.

В іншому аспекті R^{13} і R^{14} є гідрогеном.

В одному з аспектів s дорівнює 0 або 1.

В одному з аспектів $s=0$.

В іншому аспекті $s=1$.

1. Клас сполук винаходу має формулу (1), в якій:

Q є -O-, -S- або $-N(R^{15})-$, де R^{15} - гідроген, C_{1-3} алкіл або C_{2-3} алканойл або R^{15} і R^1 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце;

R^1 - C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкініл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-3} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{2-3} алкеніл, C_{3-7} циклоалкіл C_{2-3} алкініл, феніл, гетероарил, гетероцикліл, або гетероцикліл C_{1-3} алкіл, кожний з яких, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкілS(O) $_n$ - (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), $R^5CON(R^5)-$, $(R^5)(R^5)NC(O)-$, $R^5OC(O)-$ і $(R^5)(R^5)NSO_2-$ (де R^5 є C_{1-3} алкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену і ціано; і

R^5 і $R^{5'}$ є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, C_{1-3} алкокси, карбокси і ціано або R^5 і $R^{5'}$ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце; або

R^2 вибрано з C_{3-7} циклоалкіл $(CH_2)_m-$ і C_{6-12} поліциклоалкіл $(CH_2)_m-$ (де m дорівнює 0, 1 або 2 і

кільця, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^6 ;

R^3 вибрано з гідрогену, C_{1-4} алкілу C_{3-5} циклоалкілу і C_{3-5} циклоалкілметилу;

R^2 і R^3 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичену моно-, біциклічну або місткову кільцеву систему, яка, як варіант, містить 1 або 2 додаткові кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфуру, і, як варіант, злита з насиченим, частково насиченим або ненасиченим моноциклічним кільцем з утворенням кільцевої системи, як варіант, заміщеної 1, 2, або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^7 ;

R^6 і R^7 є незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, оксо, карбокси, ціано, трифлуорметилу, R^9 , R^9O -, R^9CO -, $R^9C(O)O$ -, $R^9CON(R^9)$ -, $(R^9)(R^9)NC(O)$ -, $(R^9)(R^9)N$ -, $R^9S(O)_a$ -, де a дорівнює 0-2, $R^9OC(O)$ -, $(R^9)(R^9)NSO_2$ -, $R^9SO_2N(R^9)$ -, $(R^9)(R^9)NC(O)N(R^9)$ -, фенілу і гетероарилу, де фенільна і гетероарильна групи, як варіант, злиті з фенілом, гетероарилом або насиченим або частково насиченим 5- або 6-членним кільцем, яке, як варіант, містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, кисню і сульфуру, з утворенням кільцевої системи, як варіант, заміщеної 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, гідроксилу, ціано, трифлуорметилу, трифлуорметокси, галогену, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкілу, аміно, N - C_{1-4} алкіламіно, ди- N,N -(C_{1-4} алкіл)аміно, N - C_{1-4} алкілкарбамоїлу, ди- N,N -(C_{1-4} алкіл)кабамоїлу, C_{1-4} алкіл $S(O)_r$ -, C_{1-4} алкіл- $S(O)_rC_{1-4}$ алкілу (де r дорівнює 0, 1 і 2);

R^9 є незалежно C_{1-3} алкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, C_{1-4} алкокси, карбокси і ціано;

R^9 , $R^{9'}$ і $R^{9''}$ є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного гідроксидом, галогеном, C_{1-4} алкокси, карбокси або ціано);

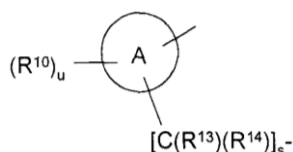
$p=0$;

або X є $-O$ -, $-S$ - або $-N(R^{12})$ -, де R^{12} - гідроген, C_{1-3} алкіл або C_{1-3} алканойл; а Y є:

1) C_{3-7} циклоалкдильним кільцем, 5-7-членним насиченим гетероциклічним кільцем (з'єднаним кільцевим атомом карбону), яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми вибрані з нітрогену, кисню і сульфуру, або $-[C(R_x)(R_y)]_v$ -, (де R_x і R_y незалежно вибрано з гідрогену, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси і гідроксилу, або R_x і R_y разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють C_{3-7} циклоалкдильне кільце, і v дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5), і, коли $v>1$, група $-[C(R_x)(R_y)]_v$ - може, як варіант, бути перервана групою $-O$ -, $-S$ - або $-N(R^{20})$ -, де R^{20} є гідрогеном або C_{1-3} алкілом;

або

2) $-X-Y$ - разом репрезентують групу формули:



в якій:

кільце A приєднано до піридинової групи і $-[C(R^{13})(R^{14})]_s$ - приєднано до карбоксигрупи; і

A є 4-7-членним моно-, бі- або спіро-гетероциклічною кільцевою системою, яка містить кільцевий атом нітрогену, яким вона приєднана до піридинового кільця і додатково, як варіант, має один інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфуру;

R^{10} незалежно вибрано з C_{1-3} алкілу, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкіл $S(O)_n$ -, (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), $R^{11}CON(R^{11})$ -, $(R^{11})(R^{11})NC(O)$ -, $R^{11}OC(O)$ - і $(R^{11})(R^{11})NSO_2$ -, (де R^{11} є C_{1-3} алкілом, як варіант, заміщеним гідроксидом, галогеном або ціано); і

R^{11} і $R^{11'}$ є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного гідроксидом, галогеном, C_{1-3} алкокси, карбокси або ціано) або R^{11} і $R^{11'}$ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне кільце;

и дорівнює 0, 1 або 2;

R^{13} і R^{14} є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу або R^{13} і R^{14} можуть разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворювати C_{3-7} циклоалкильне кільце; і

s дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль або здатний до гідролізу in vivo естер.

2. Інший клас сполук винаходу має формулу (1), в якій:

Q є $-S$ -;

R^1 - C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-3} алкіл, кожний з яких, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкіл $S(O)_n$ -, (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3); або

R^2 вибрано з C_{3-7} циклоалкіл $(CH_2)_m$ - і C_{6-12} поліциклоалкіл $(CH_2)_m$ - (де m дорівнює 0, 1 або 2, і кільця, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^6 ;

R^3 є гідрогеном;

R^2 і R^3 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичену моно-, біциклічну або місткову кільцеву систему, яка, як варіант, містить 1 або 2 додаткові кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфуру, і, як варіант, злита з насиченим, частково насиченим або ненасиченим моноциклічним кільцем з утворенням кільцевої системи, як варіант, заміщеної 1, 2, або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^7 ;

R^6 і R^7 є незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, оксо, карбокси, ціано, трифлуорметилу, R^9 , R^9O -, R^9CO -, $R^9C(O)O$ -, $R^9CON(R^9)$ -, $(R^9)(R^9)NC(O)$ -, $(R^9)(R^9)N$ -, $R^9S(O)_a$ -, де a дорівнює 0-2, $R^9OC(O)$ -, $(R^9)(R^9)NSO_2$ -, $R^9SO_2N(R^9)$ -, $(R^9)(R^9)NC(O)N(R^9)$ -, фенілу і гетероарилу, де фенільна і гетероарильна групи, як варіант, злиті з фенілом, гетероарилом або насиченим або частково насиченим 5- або 6-членним кільцем, яке, як варіант, містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, кисню і сульфуру, з утворенням кільцевої системи, як варіант, заміщеної 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, гідроксилу, ціано, трифлуорметилу, триф-

луорметокси, галогену, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкілу, аміно, $N-C_{1-4}$ алкіламіно, ди- $N,N-(C_{1-4}$ алкіл)аміно, $N-C_{1-4}$ алкілкарбамоїлу, ди- $N,N-(C_{1-4}$ алкіл)карбамоїлу, C_{1-4} алкіл $S(O)_r$, C_{1-4} алкіл $S(O)_rC_{1-4}$ алкілу (де r дорівнює 0, 1 і 2);

R^9 є незалежно C_{1-3} алкілом, як варіант, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, C_{1-4} алкокси, карбокси і ціано;

R^9 , $R^{9'}$ і $R^{9''}$ є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного гідроксиллом, галогеном, C_{1-4} алкокси, карбокси або ціано;

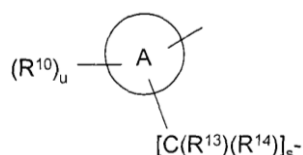
$p=0$;

або X є $-O-$, $-S-$ або $-N(R^{12})-$, де R^{12} - гідроген, C_{1-3} алкіл або C_{1-3} алканойл; а Y є :

1) C_{3-7} циклоалкдильним кільцем, 5-7-членним насиченим гетероциклічним кільцем (з'єднаним кільцевим атомом карбону), яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфору;

або

2) $-X-Y-$ разом репрезентують групу формули:



в якій:

кільце A приєднано до піридинової групи і $-[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ приєднано до карбоксигрупи; і

A є 4-7-членною моно-, бі- або спірогетероциклічною кільцевою системою, що містить кільцеві атоми нітрогену, якими вона приєднана до піридинового кільця, і додатково, як варіант, має один інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфору;

R^{10} незалежно вибрано з C_{1-3} алкілу, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкіл $S(O)_n$ (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), $R^{11}CON(R^{11})$, $(R^{11})(R^{11'})NC(O)-$, $R^{11}OC(O)-$ і $(R^{11})(R^{11'})NSO_2-$ (де R^{11} є C_{1-3} алкілом, як варіант, заміщеним гідроксиллом, галогеном або ціано); і

$R^{11'}$ і $R^{11''}$ є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного гідроксиллом, галогеном, C_{1-3} алкокси, карбокси або ціано, або $R^{11'}$ і $R^{11''}$ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне кільце;

і дорівнює 0, 1 або 2;

R^{13} і R^{14} є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу або R^{13} і R^{14} можуть разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворювати C_{3-7} циклоалкільне кільце; і

s дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль, або здатний до гідролізу *in vivo* естер.

3. Ще один клас сполук винаходу має формулу (1), в якій:

Q є $-S-$;

R^1 є C_{1-6} алкілом, C_{3-7} циклоалкілом або C_{3-7} циклоалкіл C_{1-3} алкілом; або

R^2 вибрано з C_{3-7} циклоалкіл $(CH_2)_m-$ і C_{6-12} поліциклоалкіл $(CH_2)_m-$ (де m дорівнює 0, 1 або 2 і кільця, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R^6);

R^3 є гідрогеном; або

R^2 і R^3 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичену моно-, біциклічну або місткову кільцеву систему, яка, як варіант, містить 1 або 2 додаткові кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфору, і, як варіант, злита з насиченим, частково насиченим або ненасиченим моноциклічним кільцем з утворенням кільцевої системи, як варіант, заміщеної 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R^7 ;

R^6 і R^7 є незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, оксо, карбокси, ціано, трифлуорметилу, R^9 , R^9O- , R^9CO- , $R^9C(O)O-$, $R^9CON(R^9)-$, $(R^9)(R^9')NC(O)-$, $(R^9)(R^9')N-$, $R^9S(O)_a-$, де a дорівнює 0-2, $R^9OC(O)-$, $(R^9)(R^9')NSO_2-$, $R^9SO_2N(R^9)-$, $(R^9)(R^9')NC(O)N(R^9')-$;

R^9 , R^9' і R^9'' є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного гідроксиллом, галогеном, C_{1-4} алкокси, карбокси або ціано);

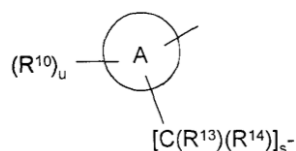
$p=0$;

або X є $-O-$, $-S-$ або $-N(R^{12})-$, де R^{12} - гідроген, C_{1-3} алкіл або C_{1-3} алканойл; а Y є:

1) C_{3-7} циклоалкдильним кільцем або 5-7-членним насиченим гетероциклічним кільцем (з'єднаним кільцевим атомом карбону), яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфору;

або

2) $-X-Y-$ разом репрезентують групу формули:



в якій:

кільце A приєднано до піридинової групи і $-[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ приєднано до карбоксигрупи; і

A є 4-7-членним моно-, бі- або спірогетероциклічною кільцевою системою, що містить кільцевий атом нітрогену, яким вона приєднана до піридинового кільця, і додатково, як варіант, має один інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфору;

R^{10} незалежно вибрано з C_{1-3} алкілу, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу, гідрокси, галогену, оксо, ціано, трифлуорметилу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкіл $S(O)_n$ (де n дорівнює 0, 1, 2 або 3), $R^{11}CON(R^{11})$, $(R^{11})(R^{11'})NC(O)-$, $R^{11}OC(O)-$ і $(R^{11})(R^{11'})NSO_2-$ (де R^{11} є C_{1-3} алкілом, як варіант, заміщеним гідроксиллом, галогеном або ціано); і

$R^{11'}$ і $R^{11''}$ є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу, як варіант, заміщеного гідроксиллом, галогеном, C_{1-3} алкокси, карбокси або ціано) або $R^{11'}$ і $R^{11''}$ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне кільце;

і дорівнює 0 або 1;

R^{13} і R^{14} є незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу або R^{13} і R^{14} можуть разом з атомом

карбону, до якого вони приєднані, утворювати C_{3-7} -циклоалкільне кільце; і

с дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль, або здатний до гідролізу *in vivo* естер.

4. Ще один клас сполук винаходу має формулу (1), в якій:

$Q \in -S-$;

$R^1 \in C_{1-6}$ алкілом;

R^2 вибрано з C_{3-7} -циклоалкіл $(CH_2)_m-$ і C_{6-12} поліциклоалкіл $(CH_2)_m-$ (де m дорівнює 0, 1 або 2, і кільця, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R^6);

$R^3 \in$ гідрогеном; або

R^2 і R^3 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичену моно-, біциклічну або місткову кільцеву систему, яка, як варіант, містить 1 або 2 додаткові кільцеві гетероатомі, вибрані з нітрогену, оксигену і сульфору, і, як варіант, злита з насиченим, частково насиченим або ненасиченим моноциклічним кільцем з утворенням кільцевої системи, як варіант, заміщеної 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R^7 ;

R^6 і $R^7 \in$ незалежно вибраними з гідроксилу, галогену і трифлуорметилу;

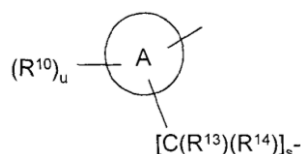
$p=0$;

або $X \in -N(R^{12})-$, де R^{12} - гідроген; а $Y \in$:

1) C_{3-7} -циклоалкідільним кільцем або 5-7-членним насиченим гетероциклічним кільцем (з'єднаним кільцевим атомом карбону), яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатомі, вибрані з нітрогену, оксигену і сульфору;

або

2) $-X-Y-$ разом репрезентують групу формули:



в якій:

кільце A приєднано до піридинової групи і $-[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ приєднано до карбоксигрупи; і

$A \in$ 4-7-членною моно-, бі- або спіро-гетероциклічною кільцевою системою, що містить кільцевий атом нітрогену, яким вона приєднана до піридинового кільця, і додатково, як варіант, має один інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену і сульфору;

R^{10} незалежно вибрано з C_{1-3} алкілу, гідрокси, галогену і трифлуорметилу;

u дорівнює 0 або 1;

R^{13} і $R^{14} \in$ незалежно вибраними з гідрогену і C_{1-3} алкілу або R^{13} і R^{14} можуть разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворювати C_{3-7} -циклоалкільне кільце; і s дорівнює 0, 1 або 2; або її фармацевтично прийнятну сіль або здатний до гідролізу *in vivo* естер.

5. Ще один клас сполук винаходу має формулу (1), в якій:

$Q \in -S-$;

$R^1 \in C_{1-6}$ алкіл;

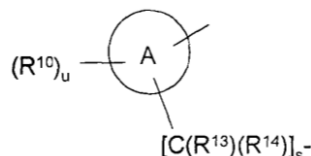
R^2 вибрано з C_{3-7} -циклоалкілу і C_{6-12} поліциклоалкілу, кожний з яких незалежно, як варіант, заміщений одною R^6 ;

R^3 вибрано з гідрогену;

R^6 вибрано з гідроксилу, галогену і трифлуорметилу;

$p=0$;

$-X-Y-$ разом репрезентують групу формули:



в якій:

кільце A приєднано до піридинової групи і $-[C(R^{13})(R^{14})]_s-$ приєднано до карбоксигрупи; і

$A \in$ 4-7-членною моно- або бі-гетероциклічною кільцевою системою, що містить кільцевий атом нітрогену, яким вона приєднана до піридинового кільця, і додатково, як варіант, має один інший кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену і сульфору;

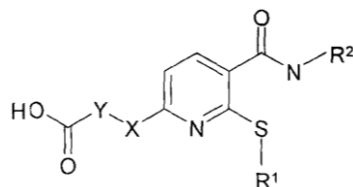
$u=0$;

R^{13} і $R^{14} \in$ незалежно вибраними з гідрогену і метилу; і

s дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль або здатний до гідролізу *in vivo* естер.

6. В іншому аспекті клас сполук згідно з винаходом має формулу (1B):



в якій R^1 , R^2 , X і $Y \in$ такими, що були визначені вище.

В іншому аспекті винаходу сполуками винаходу є одна або більше сполук Прикладів або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому аспекті винахід стосується сполуки, вибраної з групи, яку складають:

2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;

1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піперидин-3-карбонова кислота;

1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піперидин-4-карбонова кислота;

2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-піперидил]оцтова кислота;

2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;

(2S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-2-карбонова кислота;
2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-піперидил]пропанова кислота;
4-[[[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]аміно]метил]циклогексан-1-карбонова кислота;
3-[[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]аміно]пропанова кислота;
1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]азепан-4-карбонова кислота;
1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-метил-піперидин-4-карбонова кислота;
(1S,5R)-3-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота;
4-[[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]аміно]циклогексан-1-карбонова кислота;
1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-пропан-2-іл-піперидин-4-карбонова кислота;
1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-метил-піперидин-4-карбонова кислота;
2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-2-метил-пропанова кислота;
2-[[3R)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота;
3-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]пропанова кислота;
2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]ацетидин-3-іл]оксioцтова кислота;
1-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]циклобутан-1-карбонова кислота;
1-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]циклопропан-1-карбонова кислота;
2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оксioцтова кислота;
2-[[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]окси]пропанова кислота;
2-[[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]окси]-2-метил-пропанова кислота;
2-[[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]окси]оцтова кислота;
1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-метил-піперидин-3-карбонова кислота;

1-[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-

2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота;

2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;

2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота;

2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;

2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;

2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота;

2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота;

(3R)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-карбонова кислота;

(1R,5S)-3-[6-циклопентилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота;

2-[(3R)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота;

1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-карбонова кислота;

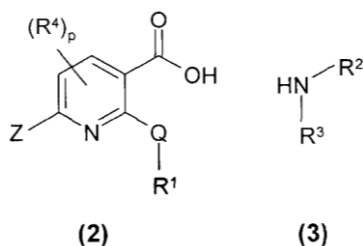
(S)-2-(1-(5-(циклогексил-карбамоїл)-3-флуор-6-(пропілтіо)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота; і

(R)-2-(1-(5-(циклогексил-карбамоїл)-3-флуор-6-(пропілтіо)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота;

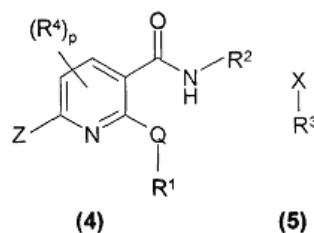
а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Інший аспект винаходу стосується способів приготування сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятні солі (де Z є -X-Y-COOH, а інші групи, якщо не зазначено інше, є такими, що були визначені у формулі (1)), які включають будь-яку з процедур а)-е):

а) введення сполуки формули (2) у реакцію з сполукою формули (3):

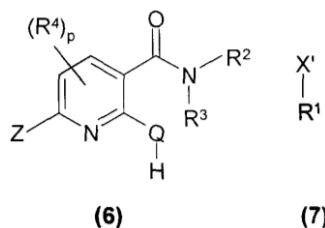


б) введення сполуки формули (4) у реакцію з сполукою формули (5):



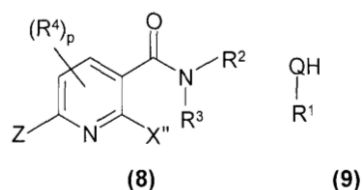
де X - відщеплювана група; або

с) введення сполуки формули (6) у реакцію з сполукою формули (7):



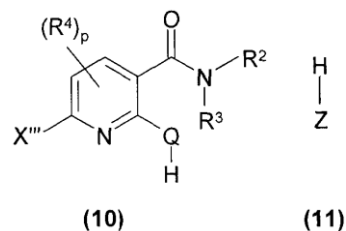
де X' - відщеплювана група; або

д) введення сполуки формули (8) у реакцію з сполукою формули (9):



де X'' - відщеплювана група; або

е) введення сполуки формули (10) у реакцію з сполукою формули (11):



де X''' - відщеплювана група; і

після цього, за необхідності або бажання:

i) перетворення сполуки формули (1) в іншу сполуку формули (1);

ii) видалення захисних груп;

iii) розрізнення енантіомерів;

iv) утворення фармацевтично прийнятної солі або здатного до гідролізу in vivo естеру.

Приклади перетворень сполуки формули (1) в інші сполуки формули (1), є добре відомими і включають взаємоперетворення функціональних груп, наприклад, гідроліз, гідрогенування, гідрогеноліз, окиснення або відновлення, і/або додаткову

функціоналізацію стандартними реакціями, наприклад, амідним або каталізованим металом сполученням або реакціями нуклеофільного заміщення.

Далі розглядаються умови для реалізації зазначених процедур а)-е). Операцію а) звичайно виконують у придатному розчиннику, наприклад, ДХМ або N,N-ДМФ, наприклад, утворенням *in situ* ацилгалогеніду, використовуючи придатний реагент, наприклад, оксалілхлорид, або доданням придатного сполучаючого агента (або комбінації агентів) для утворення активного естеру, наприклад, HOBT і EDAC, як варіант, у присутності придатної основи, наприклад, тріетиламіну або N,N-диізопропіламіну. Звичайно реакцію проводять при зовнішній або підвищеній температурі 0 - 60°C.

Операцію b) звичайно виконують у придатному розчиннику, наприклад, ДХМ або ТГФ, використовуючи сильну основу (наприклад, гідрид натрію або літію, або гексамети-лдисилілазид калію) і придатний алкілувальний агент (наприклад, алкіліодид). Звичайно реакцію проводять при зовнішній температурі. Прикладами відщеплюваних груп (X) є хлор, бром, йод, мезилат, тозилат або трифлат і інші, відомі фахівцям.

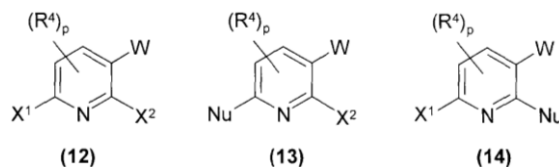
Операцію c) можна проводити у придатному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, бутиронітрилі або метанолі, наприклад, з доданням придатної основи, наприклад, карбонату калію або гідроксиду натрію. Звичайно реакцію проводять при підвищеній температурі, використовуючи мікрохвильове або звичайне нагрівання, наприклад, при температурах 100-140°C. У деяких випадках реакції можна проводити при зовнішній температурі. Прикладами відщеплюваних груп (X') є хлор, бром, йод, мезилат, тозилат або трифлат і інші, відомі фахівцям.

Операцію d) можна проводити у придатному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, бутиронітрилі, ДМФ або ТГФ, звичайно з доданням придатної основи, наприклад, карбонату калію або гексаметилдисилілазиду натрію. Звичайно реакцію проводять при зовнішній або підвищеній температурі 30-180°C (з звичайним нагріванням або мікрохвильовим опромінюванням). Прикладами відщеплюваних груп (X'') є флуор, і хлор, і інші відомі фахівцям.

Операцію е) можна проводити у придатному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, бутиронітрилі, ДМФ або ТГФ, звичайно з доданням придатної основи, наприклад, карбонату калію або гексаметилдисилілазиду натрію. Звичайно реакцію проводять при зовнішній або підвищеній температурі 30-180°C (використовуючи звичайне нагрівання або мікрохвильове опромінювання). Прикладами відщеплюваних груп (X''') є флуор, і хлор, і інші, відомі фахівцям.

Інтермедіати, потрібні для синтезу сполук формули (1), можуть бути комерційними, можуть бути відомими фахівцям або можуть бути приготовлені за відомими процедурами і/або процедурами, описаними вище. Зрозуміло, що послідовність виконання цих процедур залежить від типу сполуки формули (1), яку синтезують. Наприклад, реакція сполуки формули (12) з відповідними нуклеофіль-

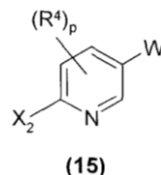
ними реагентами (Nu) дає переза-міщення відщеплюваних груп (X¹ і X²) і утворює сполуки типів (13) або (14), які є потенційно корисними інтермедіатами у синтезі сполуки формули (1)



де X¹ і X² є відщеплюваними групами (звичайно флуором або хлором), а W є амідом або іншою групою, яка може бути перетворена в амід відомим способом (наприклад, естер може бути гідролізований до кислоти, яка може бути потім перетворена в амід);

Зрозуміло, що природа X¹ і X², W, природа і позиції замісників R⁴ і реакційні умови, наприклад, розчинник і температура і будь-які додаткові каталізатори (наприклад, паладієві і мідні ліганди) можуть впливати на порядок переміщення груп X¹ і X² і на порядок проведення реакцій для отримання бажаних сполук. Приклади піридинів з належними заміщеннями у 4-й і 6-й позиціях є відомими фахівцям і вони можуть також бути використані як вихідні сполуки для синтезу сполуки типу (1).

Коли Q є H, бажані сполуки можуть бути отримані з інтермедіатів типу (15) за процедурами, описаними вище.



Деякі з замісників у сполуках винаходу і в інтермедіатах при їх приготуванні можуть бути введені стандартною реакцією ароматичного заміщення або отримані як звичайні модифікації функціональних груп до або негайно після процедур, описаних вище, і як такі входять в об'єм винаходу. Такі реакції і модифікації включають введення замісників реакцією ароматичного заміщення, відновлення замісників, окислення замісників і алкілування замісників, наприклад, реакціями алкілування, наприклад, перетворенням вторинного амиду у первинний амід, звичайно використовуючи сильну основу (наприклад, гідрид натрію або літію або гексаметилдисилілазиди калію) і придатний алкілувальний агент (наприклад, метиліодид). Реагенти і реакційні умови для таких процедур є добре відомими. Приклади реакцій ароматичного заміщення включають введення нітро-групи, використовуючи концентровану нітрокислоту, введення ацильної групи, використовуючи, наприклад, ацилгалогенід і кислоту Льюїса (наприклад, трихлорид алюмінію) в умовах Фриделя-Крафта; введення алкільної групи, використовуючи алкілгалогенід і кислоту Льюїса (наприклад, трихлорид алюмінію) в умовах Фриделя-Крафта; і введення галогеногрупи. Приклади модифікацій включають відновлення

нітрогрупи до аміногрупи, наприклад, каталітичним гідрогенуванням з нікелевим каталізатором або обробкою залізом у присутності гідрохлорної кислоти з нагріванням; окисленням алкілтіо до алкілсульфініл або алкілсульфонілу.

У деяких реакціях, згаданих вище, може бути необхідним/бажаним захистити будь-які чутливі групи у сполуках. Випадки, коли захист є необхідним або бажаним, і придатні способи захисту є добре відомими фахівцям. Звичайно захисні групи можуть бути використані згідно з стандартною практикою (див. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Отже, якщо реагенти включають такі групи, як аміно, карбокси або гідрокси, може бути бажано захистити ці групи у деяких з описаних тут реакцій.

Придатними захисними групами для аміно або алкіламіногруп є, наприклад, ацильна група, зокрема, алканойльна група, наприклад, ацетил, алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, або t-бутоксикарбонільна група, арилметоксикарбонільна група, наприклад, бензилоксикарбоніл, або ароїльна група, наприклад, бензоїл. Умови зняття захисту для цих захисних груп залежать від вибору захисних груп. Наприклад, ацильна група, зокрема, алканойльна або алкоксикарбонільна група, або ароїльна група можуть бути видалені, наприклад, гідролізом придатною основою, наприклад, гідроксидом лужних металів, наприклад, літію, або гідроксидом натрію. В іншому варіанті ацильну групу, наприклад, t-бутоксикарбонільну групу, можна видалити, наприклад, обробкою придатною кислотою, наприклад, гідрохлорною, сульфуровою або фосфорною, або трифлуороцтовою кислотою, а арилметоксикарбонільна група, наприклад, бензилоксикарбонільна група, може бути видалена, наприклад, гідрогенуванням над каталізатором, наприклад, паладієм-на-карбоні, або обробкою кислотою Льюїса, наприклад, бор-трис(трифлуорацетатом). Придатною альтернативною захисною групою для первинної аміногрупи є, наприклад, фталенільна група, яка може бути видалена обробкою алкіламіном, наприклад, гідроксиламіном або гідразином.

Придатною захисною групою для гідроксигрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, наприклад, ацетил, ароїльна група, наприклад, бензоїл, або арилметильна група, наприклад, бензил. Умови зняття захисту для цих захисних груп залежать від вибору захисних груп. Наприклад, ацильна група, зокрема, алканойльна або ароїльна група може бути видалена, наприклад, гідролізом придатною основою, наприклад, гідроксидом лужного металу, наприклад, літію, або гідроксидом натрію. В іншому варіанті арилметильна група, наприклад, бензильна група, може бути видалена, наприклад, гідрогенуванням над каталізатором, наприклад, паладієм-на-карбоні.

Придатною захисною групою для карбоксигрупи є, наприклад, естерифікуюча група, наприклад, метильна або етильна група, яка може бути видалена, наприклад, гідролізом основою, наприклад, гідроксидом натрію, або t-бутильна група, яка може бути видалена, наприклад, обробкою кислотою,

наприклад, органічною кислотою, наприклад, трифлуороцтовою, або бензильна група, яка може бути видалена, наприклад, гідрогенуванням над каталізатором, наприклад, паладієм-на-карбоні.

Захисні групи можна видаляти на будь-якій зручній стадії синтезу, використовуючи звичайні способи, добре відомі у хімії.

Як було відзначено, сполуки згідно з винаходом виявляють інгібіторну активність до 11 β HSD1. Ці їх властивості можуть бути оцінені описаними далі кількісними аналізами.

Аналізи

Перетворення кортизону в активний стероїдний кортизол активною оксо-редуктазою 11 β HSD1 може бути виміряне з використанням конкурентного флюоресцентного аналізу з гомогенним розпізнанням у часі (HTRF) (CisBio International, R&D, Administration and Europe Office, In Vitro Technologies - HTRF®/ Bioassays BP 84175, 30204 Bagnols/Cèze Cedex, France. Cortizolbulk HTRF kit: Cat No. 62CORPEC).

Оцінювання сполуки, описаної тут, проводили, використовуючи експресований бакуловірусом N-термінальний мічений 6-His людський ензим 11 β HSD повної довжини ензим(*1). Цей ензим очищали від солюбілізованого детергентного клітинного лізату, використовуючи мідну хелатну коронку. Інгібітори 11 β HSD1 знижують перетворення кортизону у кортизол, що виявляють як підвищення сигналу в аналізі.

Сполуки, що підлягають тестуванню, розчиняли у ДМСО до мМ і розріджували в аналітичному буфер, який містив 1% ДМСО, до 10-кратної концентрації кінцевої концентрації аналізу. Розріджені сполуки вносили у чорні 384-коміркові планшети (Matrix, Hudson NH, USA).

Аналіз проводили у повному об'ємі 20 мкл, з кортизоном (Sigma, Poole, Dorset, UK, 160nM), глюкоза-6-фосфатом (Roche Diagnostics, 1 mM), NADPH (Sigma, Poole, Dorset, 100 μ M), дерідпогеназою глюкоза-6-фосфату (Roche Diagnostics, 12,5 мкг/мл), EDTA (Sigma, Poole, Dorset, UK, 1mM), аналітичним буфером (K₂HPO₄/KH₂PO₄, 100 mM), pH 7,5, рекомбінантною 11 β HSD1 (використовуючи належне розрідження для отримання життєздатного аналітичного вікна - прикладом належного розрідження може бути розрідження 1:1000 первинного ензиму) і тестовою сполукою. Аналітичні планшети інкубували 25 хв. при 37°C, після чого реакцію припиняли додаванням 10 мкл 0,5 мМ гліцеретинової кислоти з спряженим кортизолом (XL665 або D2). Потім додавали 10 мкл анти-кортизолу Cryptate, планшети герметизували і інкубували 6 год. при кімнатній температурі. Виміряли флюоресценцію на 665 нм і 620 нм і обчислювали відношення 665 нм:620 нм, використовуючи планшетний зчитувач Envision.

Дані використали для обчислення ІК₅₀ для кожної сполуки (Origin 7.5, Microcal software, Northampton MA, USA) і/або % пригнічення при 30 мкМ сполуки.

*1 - Journal of Biological Chemistry, Vol. 26, No 25, pp. 16653-16658

Сполуки винаходу звичайно мають ІК₅₀ менше 30 мкМ, бажано, менше 5 мкМ.

Таблиця містить ІК₅₀ для вибраних сполук:

№ експ.	ІК ₅₀ (мкМ)	№ експ.	ІК ₅₀ (мкМ)	№ експ.	ІК ₅₀ (мкМ)	№ експ.	ІК ₅₀ (мкМ)
1	0,095	4	0,198	6	0,157		
7	0,007	60	0,008	81	0,009	121	0,031
25	0,250	68	0,006	91	0,006	136	0,120
30	0,240	74	0,006	99	0,007	158	0,079
42	0,021	75	0,006	112	0,016	162	0,006
54	0,035	78	0,009	117	0,100	177	0,020

Ця таблиця містить % пригнічення людської 11βHSD1 при тестовій концентрації сполуки 30 мкМ сполуки:

№ експ.	% при 30 мкМ	№ експ.	% при 30 мкМ	№ експ.	% при 30 мкМ	№ експ.	% при 30 мкМ
1	87	51	90	100	92	150	74
2	84	52	92	101	100	151	83
3	87	53	82	102	89	152	81
4	77	54	85	103	90	153	92
5	86	55	89	104	87	154	97
6	98	56	97	105	92	155	94
7	87	57	97	106	95	156	78
8	78	58	83	107	90	157	91
9	92	59	94	108	88	158	88
10	88	60	87	109	88	159	55
11	83	61	91	110	95	160	80
12	81	62	89	111	93	161	84
13	94	63	91	112	96	162	89
14	78	64	89	113	90	163	93
15	73	65	89	114	101	164	87
16	43	66	89	115	93	165	95
17	89	67	88	116	89	166	95
18	81	68	89	117	101	167	95
19	61	69	91	118	101	168	108
20	89	70	95	119	99	169	100
21	88	71	92	120	104	170	92
22	65	72	84	121	97	171	97
23	78	73	92	122	88	172	88
24	77	74	93	123	94	173	92
25	93	74a	90	124	92	174	92
26	76	75	87	125	102	175	91
27	94	76	87	126	87	176	92
28	86	77	99	126b	99	177	88
29	88	78	96	127	96	178	93
30	84	79	90	128	91	179	87
31	94	80	94	129	82	180	95
32	89	81	96	130	91	181	93
33	80	82	95	131	91	182	91
34	86	83	87	132	98	183	88
35	93	84	101	133	58	184	94
36	89	85	89	135	92	185	97
37	89	86	90	136	89	186	104
38	87	87	91	137	99	187	90
39	74	88	89	138	98		
40	87	89	85	139	89		
41	82	90	88	140	88		
42	84	91	88	141	96		
43	92	92	89	142	94		
44	85	93	85	143	95		
45	85	94	90	144	93		
46	83	95	88	145	84		
47	90	96	88	146	58		

48	75	97	97	147	86		
49	77	98	95	148	56		
50	81	99	96	149	83		

Сполуки:

{{(3S)-1-[5-(адамантан-1-ілкарбамоїл)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}оцтова кислота і {{(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(піперазин-1-іл)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}оцтова кислота.

Не є бажаними сполуки, які не забезпечують 50%-не пригнічення ензиму при концентрації 30 мкМ або більше.

2-[(3S)-1-[5-(2-адамантилкарбамоїл)піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота показала 50%-не пригнічення в одному аналізі, але не у подальших 3 аналізах і тому не є бажаною.

В одному з аспектів винахід не включає 2-[(3S)-1-[5-(2-адамантилкарбамоїл)-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтову кислоту.

Далі розглядається пероральна біозасвоюваність сполуки винаходу:

Визначення біозасвоюваності в експериментах РК

Сполуки вводили внутрішньовенно дозою 2 мг/кг (2 мл/кг) і перорально дозою 5 мг/кг (5 мл/кг) у 25% HPBCD у соренсонівського буфері, рН 5,5. Були взяті зразки крові (200 мкл) через 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 і 24 год. після введення для обох способів введення і центрифугування була приготовлена плазма. Зразки плазми аналізували, як описано нижче. Параметри РК (допуск, об'єм розподілення, біозасвоюваність, абсорбовані фракції тощо) обчислювали стандартними РК способами, використовуючи додатне програмне забезпечення (WinNon-Lin).

Біоаналіз зразків плазми

Далі наведено деталі ручного приготування зразків плазми згідно з дозуванням для одної сполуки або касетним дозуванням для випробуваних сполук для всіх типів РК, використаних у відкритті DMPK. Розглядається аналіз з відкритим доступом (PX-MC/MC) або ручний (PX-MC).

Вмісти

1. Матеріали
2. Типовий спосіб екстракції
3. Приклад списку зразків з використанням типової компоновки планшету
4. Представлення пакетів відкритого доступу і перевірки системи

5. Критерії прийнятності для пакетів

1. Матеріали

Розчинники: метанол, ацетонітрил і ДМСО

Вода: очищена або рівня для РХВТ

1-мілілітрові мілкі 96-коміркові планшети або епендорфівські трубки

96-коміркові планшети з глибокими комірками 2 мл з кришками

Бланкова (контрольна) плазма

2. Типовий спосіб екстракції

Сполуки солюбілізують до 1 мг/мл, використовуючи ДМСО з увагою до сольових коефіцієнтів, якщо потрібно. Вихідні розчини ДМСО можуть бути використані для калібрування і контролю якості (QC) зразків:

2.1 Аналіз єдиної сполук

2.1.a Приготувати калібраційні QC зразки:

1. Приготувати стандартні розчини згідно з табл.:

Розріджений розчин (нг/мл)	Об'єм метанолу (мл)	Об'єм розчину (мл)	Стандартна концентрація (нг/мл)	Конц. післяплазматичного розрідження (нг/мл)
1 мг/мл	0,9	0,1	100000	10000
100000	0,5	0,5	50000	000
50000	0,75	0,5	20000	2000
20000	0,5	0,5	10000	1000
10000	0,5	0,5	5000	500
5000	2	0,5	1000	100
1000	0,5	0,5	500	50
500	0,75	0,5	200	20
200	0,5	0,5	100	10
100	0,5	0,5	50	5
50	0,5	0,5	10	1

2. Перенести 50 мкл бланкової плазми у комірку 1-мілілітрового 96-коміркового планшету (мілкі комірки).

3. Перенести 5 мкл кожного з стандартних розчинів у подальші комірки планшету.

4. Додати 50 мкл бланкової плазми у кожну з цих комірок.

5. Для отримання QC зразків додати три аліквоти 5 мкл стандартних розчинів (100 нг/мл, 1000 нг/мл і 10000 нг/мл) у планшет (3 QC для кожної концентрації).

6. Додати 50 мкл бланкової плазми у кожну.

7. Перенести 50 мкл кожного зразка РК у 1-мілілітровий 96-комірковий планшет.

8. Додати 5 мкл метанолу (- сполука) до кожного зразка РК.

9. Добре перемішати всі дози рецептури вихровим перемішуванням.

10. Розділити внутрішньовенні (IV) і пероральні (PO) дози рецептури до очікуваної концентрації 10 мкг/мл у метанолі (наприклад, для отримання очікуваної концентрації 2 мг/мл рецептуру розділюють до 1:200 і отримують розчин при 10 мкг/мл).

11. Додати 6х50 мкл аліквот плазми до планшет, додати 5 мкл розрідженої IV рецептури у 3 комірки і PO рецептуру у 3 комірки, що залишились.

12. Осадити протеїни додаванням 100 мкл ацетонітрилу, що містить проектний внутрішній стандарт (при 1 мкг/мл), до всіх калібраційних, QC, РК і рецептурних зразків.

13. Перемішати всі планшети перед центрифугуванням при 4000 г протягом 10 хвил.

14. Перенести 100 мкл надосадової рідини у комірки 2-мілілітрового 96-коміркового планшету (див. Схему планшету). Слід бути обережним, щоб не турбувати гранули.

15. Додати прибл. 1,5 мл 50:50 метанолу:води в останню комірку.

16. Для аналізу на потрійній системі четвірок додати 400 мкл води (придатної для РХВТ) до кожного зразка і обережно перемішати.

17. Додати 100 мкл кожного з стандартних розчинів (100000 нг/мл вихідного розчину) до 2-мілілітрового планшету і додати 900 мкл води. Додати зразок внутрішнього стандарту до подальших комірок (див. Схему планшету).

18. Для аналізу на платформових системах додати 100 мкл води (для РХВТ) до кожного зразка і обережно перемішати.

19. Вручну скоригувати всі сполуки, використовуючи розчини сполуки (5000 нг/мл) і додати 100 мкл стандартних розчинів (50000 нг/мл) до 900 мкл води)

2.ii Аналіз з касетним дозуванням

2.ii.a Приготування калібраційних і QC зразків:

Прим.: Для касетного дозування кількість метанолу, потрібного для розрідження вихідного розчину до 1 мкг/мл коригують згідно з кількістю наявної сполуки.

1. Додати 100 мкл кожного розчину при 1 мкг/мл у колбу.

2. Додати необхідний об'єм метанолу до повного об'єму 1 мл.

3. Виконати всі подальші операції, як для аналізу одиночної сполуки (опер. 2-16 вище).

2.iii У випадках, коли зразки РК перевищують верхню межу квантифікації (МКЛОQ):

1. Приготувати подальшу калібраційну криву і QC зразки, як описано вище (опер. 1-6).

2. Перенесення <50 мкл (наприклад, 25 мкл) зразка РК, що перевищує МКЛОQ.

3. Додати контрольної плазми до цих зразків до кінцевого об'єму 50 мкл. Відзначити зроблене розрідження.

4. Перенести 50 мкл усіх зразків РК, що залишились.

5. Приготувати зразки всіх рецептур і екстрагувати всі зразки, як описано вище (опер. 8-16).

Прим.: Вищі концентрації, використані для отримання калібраційної кривої, можуть бути переглянуті, однак, слід уникати насичення колонки РХВТ або обладнання МС. Саме з цієї причини рекомендовано розріджувати зразки РК.

2.iv У випадку низької чутливості (висока нижня межа квантифікації).

Прим.: Високу LLOQ вибирають, коли більшість концентрацій плазми лежить нижче нижньої межі квантифікації або коли LLOQ перевищує 10 нг/мл. Подальші способи застосовують у випадках будь-якої з цих ситуацій.

Винахід також включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуки Прикладів або їх фармацевтично прийнятні солі, визначені вище, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Композиції згідно з винаходом можуть мати форму, придатну для перорального використання (наприклад, форму таблеток, коржиків, твердих або м'яких капсул, водних або масляних суспензій, емульсій, дисперсних порошків або гранул, сиропів або еліксирів), для топічного використання (наприклад, форму кремів, мазей, желе або водних або масляних розчинів або суспензій), для введення інгаляцією (наприклад, у вигляді тонкого порошку або рідкого аерозолу), для введення інсуфляцією (наприклад, у вигляді тонкого порошку) або для парентерального введення (наприклад, у вигляді стерильного водного або масляного розчину для внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового дозованого введення. Бажаними є композиції для перорального використання.

Композиція винаходу може бути приготовлена за звичайними процедурами з використанням звичайних фармацевтичних ексципієнтів. Композиції для перорального використання можуть містити, наприклад, один або більше забарвлюючих, підсолоджуючих, смакових і/або консервуючих агентів.

Придатні фармацевтично прийнятні ексципієнти для таблеткових рецептур включають, наприклад, інертні розріджувачі, наприклад, лактозу, карбонат натрію, фосфат кальцію або карбонат кальцію, гранулятори і дезінтегратори, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгенінову кислоту; зв'язуючі агенти, наприклад, крохмаль; змащуючі агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту або тальк; консерванти, наприклад, етил- або пропіл-р-гідроксibenзоат, і антиоксиданти, наприклад, аскорбінову кислоту. Таблеткові рецептури можуть мати або не мати покриття для модифікації їх дезінтеграції і подальшої абсорбції активного інгредієнту у шлунково-кишковому тракті, або для поліпшення їх стабільності і/або вигляду. У будь-якому разі для цього використовують звичайні покривні агенти і добре відомі процедури.

Композиції перорального використання можуть мати форму жорстких желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішано з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або мати форму м'яких желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішано з водою або маслом, наприклад, фісташковим маслом, рідким парафіном або оливковою олією.

Водні суспензії звичайно містять активний інгредієнт у тонкій порошковій формі разом з одним або більше суспендуючими агентами, наприклад, натрієвою карбоксиметилцелюлозою, метилцелюлозою, гідроксипропілметилцелюлозою, альгінатом натрію, полівінілпіролідом, смоляним трагакантом і гуіарабіком; диспергентами або зволожувачами, наприклад, лецитином або продуктами конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами (наприклад, поліоксетиленостеаратом), або продуктами конденсації етиленоксиду з довголан-

цюговими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксицетанолом, або продуктами конденсації етиленоксиду з частковими естерами жирних кислот і гекситолом, наприклад, поліоксиетиленсорбітол-моноолеатом, або продуктами конденсації етиленоксиду з частковими естерами жирних кислот і гекситол-ангідрідами, наприклад, поліетиленсорбітан-моноолеатом. Водні суспензії можуть також містити один або більше консервантів (наприклад, етил- або пропіл-р-гідроксибензоатом, антиоксидантами (наприклад, аскорбіновою кислотою), забарвлювачами, смаковими добавками і/або підсолоджувачами (наприклад, сахарозою, сахарином або аспартамом).

Масляні суспензії можуть бути приготовлені суспендуванням активного інгредієнту у рослинній олії (наприклад, арахісовій, оливковій або кокосовій олії) або у мінеральному маслі (наприклад, рідкому парафіні). Масляні суспензії можуть також містити загущуючий агент, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для покращання смаку до пероральної рецептури можуть бути додані підсолоджувачі, наприклад, зазначені вище, і смакові добавки. Ці композиції можуть також містити консерванти, наприклад, антиоксиданти або аскорбінову кислоту.

Дисперсні порошки гранули, придатні для приготування водної суспензії доданням води, звичайно містять активний інгредієнт разом з диспергуючим або зволожуючим агентом, суспендуєчим агентом і одним або більше консервантами. Приклади придатних диспергуючих або зволожуючих агентів і суспендуєчих агентів були зазначені вище. Можуть бути присутні додаткові ексципієнти, наприклад, підсолоджувачі, смакові добавки і забарвлювачі.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть також мати форму емульсій масла у воді. Масляною фазою може бути рослинна олія, наприклад, оливкова або арахісова, або мінеральне масло, наприклад, рідкий парафін, або їх суміш. Придатними емульгаторами можуть бути, наприклад, природні смоли, наприклад, гуміарабік або трагакант, природні фосфатиди, наприклад, боби сої, лецитин, естери або часткові естери жирних кислот і гекситол ангідріди (наприклад, сорбітан-моноолеат) і продукти конденсації зазначених часткових естерів з етиленоксидом, наприклад, поліоксиетилен-сорбітан-моноолеатом. Емульсії можуть також містити підсолоджувачі, смакові добавки і консерванти.

Сиропи і еліксири можуть бути приготовлені з підсолоджувачами, наприклад, гліцеролом, пропіленгліколем, сорбітолом, аспартамом або сахарозою, і може також містити пом'якшувач, консервант і/або забарвлювач.

Фармацевтичні композиції можуть також мати форму стерильної водної або масляної суспензії для ін'єкцій, яка може бути приготовлена за відомими процедурами з використанням одного або більше відповідних диспергентів або зволожувачів і суспендуєчих агентів, згаданих вище. Стерильні препарати для ін'єкцій можуть бути стерильними розчинами або суспензіями у нетоксичному парен-

терально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, 1,3-бутандіолі.

Композиції для введення інгаляцією можуть мати форму звичайного аерозолі, що знаходиться під тиском і призначений розсіювати активний інгредієнт як тонко подрібнені тверді частки або рідкі краплі. Звичайні аерозольні пропеленти, наприклад, леткі флуоровані гідрокарбони або гідрокарбони пристосовано для дозованого розсіювання бажаної кількості активного інгредієнту.

Подальшу інформацію можна отримати у Chapter 25.2, Vol. 5, Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Кількість активного інгредієнту, який змішують з одним або більше ексципієнтами для отримання одиничної дозованої форми, залежить від пацієнта, що проходить лікування, і способу введення. Наприклад, рецептура для перорального введення людині звичайно містить, наприклад, від 0,5 мг до 2 г активного агента, змішаного з належною і зручною кількістю ексципієнтів, які можуть становити від приблизно 5% до приблизно 98% (за масою) повної композиції. Дозовані одиничні форми звичайно містять від приблизно 1 мг до приблизно 500 мг активного інгредієнта. Див. Chapter 25.2, Vol. 5, Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press, 1990.

Нами було виявлено, що сполуки згідно з винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі є ефективними інгібіторами 11 β HSD1 і, відповідно, можуть бути використані у лікуванні хворобливих станів, пов'язаних з метаболічним синдромом.

Термін "метаболічний синдром" тут стосується метаболічного синдрому, визначеного у 1) і/або 2) або згідно з будь-яким іншим визначенням цього синдрому. Синоніми для "метаболічного синдрому" у галузі включають Синдром Ривена (Reaven), Синдром Інсулінової Резистентності і Синдром X, тобто термін "метаболічний синдром" стосується також Синдрому Ривена (Reaven), Синдрому Інсулінової Резистентності і Синдрому X.

Ще одним аспектом винаходу є сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, визначені вище, призначені для профілактики або терапевтичного лікування теплокровної тварини, зокрема, людини.

Згідно з цим аспектом винаходу, сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, визначені вище, призначені для використання як медикаменту.

Винахід також включає використання сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі, визначених вище, у виготовлення медикаменту, який забезпечує інгібіторну дію на 11 β HSD1 у теплокровної тварини, зокрема, людини.

Коли забезпечення інгібіторної дії на 11 β HSD1 є належним, це означає лікування метаболічного синдрому. В іншому варіанті інгібіторна дія на 11 β HSD1 означає можливість лікування діабетів, ожиріння, гіперліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії або гіпертонії, зокрема, діабету і ожиріння. В іншому варіанті інгібіторна дія на 11 β HSD1 означає можливість лікування глаукоми, остеопорозу,

туберкульозу, деменції, когнітивних розладів або депресії.

Коли 11β HSD1 інгібіторна дія на 11β HSD1 дозволяє лікувати когнітивні розлади, це означає поліпшення когнітивної здатності особи, наприклад, поліпшенням вербальної вільності, вербальної або логічної пам'яті, або лікування незначних когнітивних розладів (див., наприклад, WO03/086410 і посилання у ній, і Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS), 2001, 98(8), 4717-4721).

В іншому варіанті забезпечення інгібіторної дії на 11β HSD1 дозволяє лікування, затримання початку і/або зниження ризику атеросклерозу (див., наприклад, J. Experimental Medicine, 2005, 202(4), 517-527).

Крім того, забезпечення інгібіторної дії на 11β HSD1 дозволяє лікування хвороби Альцгеймера і/або нейродегенеративних розладів.

Згідно з іншим аспектом, винахід включає спосіб створення інгібіторної дії на 11β HSD1 у теплокровної тварини, зокрема, людини, що потребує такого лікування, який включає введення зазначеній тварині ефективної кількості сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі.

На додаток до використання у терапевтичній медицині сполуки формули (1) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть також використовуватись як фармакологічні інструменти у розробці і стандартизації in vitro і in vivo тестових систем для оцінювання ефективності інгібіторів 11β HSD1 на лабораторних тваринах, наприклад, котах, собаках, кролях, мавпах, щурах і мишах у пошуку нових терапевтичних агентів.

Описане тут пригнічення 11β HSD1 може бути застосоване як одиночна терапія або може включати додання до сполук згідно з винаходом один або більше інших препаратів і/або терапій. Таке комбіноване лікування може бути здійснене шляхом паралельного, послідовного або окремого введення індивідуальних компонентів лікування. Паралельне лікування може надаватись в одній таблетці або окремими таблетками. Наприклад, агенти, які можна вводити разом з інгібітором 11β HSD1, можуть включати такі головні категорії:

- 1) Інсулін і аналоги інсуліну;
- 2) Підсилювачі секреції Інсуліну, включаючи сульфонілмочевини (наприклад глібенкламід, гліпизид), харчові регулятори глюкози (наприклад, репаглінід, натеглінід), агоніст глюкагоноподібного пептиду 1 (агоніст GLP1) (наприклад, екзенатид, ліраглу-тид) і інгібітори пептидази дипептидилу IV (інгібітори DPP-IV);
- 3) Агенти активації інсуліну, включаючи агоністи PPAR γ (наприклад, піоглітазон і розиглітазон);
- 4) Агент зниження виходу гепатичної глюкози (наприклад, метформін);
- 5) Агенти, призначені знижувати абсорбцію глюкози у кишечнику (наприклад акарбоза);
- 6) Агенти, призначені лікувати ускладнення тривалої гіперглікемії, наприклад, інгібітори альдонової редуктази
- 7) Інші антидіабетичні агенти, включаючи інгібітори фозотирозину, інгібітори фосфатази глюкози 6, антагоністи рецептора глюкагону, активатори

глюкокінази, інгібітори фосфорилази глікогену, інгібітори біфосфатази фруктози 1.6 і інгібітори амідоглюкозидази глютаміну:фруктози-6-фосфату

8) Агенти антиожиріння (наприклад, сибутрамін і орлістат);

9) Антидисліпідемічні агенти, наприклад, інгібітори редуктази HMG-CoA (статиї, наприклад, правастатин); агоністи PPAR α (фіbrates, наприклад, гемфіброзил); підсилювачі екскреції жовчної кислоти (холестирамін); інгібітори абсорбції холестеролу (рослинні етаноли, синтетичні інгібітори); інгібітори абсорбції ілеальної жовчної кислоти (IBATi), протеїнові інгібітори перенесення холестерольного естеру і нікотина кислота і її аналоги (ніацин і рецептури повільного вивільнення);

10) Антигіпертонічні агенти, наприклад, β блокери (наприклад, атенолол, індерал); інгібітори ACE (наприклад, лізинопропіл); антагоністи кальцію (наприклад, ніфедипін); антагоністи рецептора ангіотензину (наприклад, кандесартан), α антагоністи і діуретики (наприклад, фуросемід, бензотіазид);

11) Модулятори гемостазу, наприклад, антитромботики, активатори фібринолізу і антитромботичні агенти; антагоністи тромбіну; інгібітори фактору Ха; інгібітори фактору VIIa; антибляшкові агенти (наприклад, аспірин, клопидогрел); антикоагулянти (гепарин і його низькомолекулярні аналоги, гуридин) і варфарин;

12) Протизапальні агенти, наприклад, нестероїдні протизапальні ліки (наприклад, аспірин) і стероїдні протизапальні агенти (наприклад, кортизон);

13) Агенти, що відвертають реабсорбцію глюкози нирками (інгібітори SGLT).

У наведених вище інших фармацевтичних композиціях, процесах, способах, використанні і виготовленні медикаментів можуть бути застосовані тут альтернативні бажані втілення сполуки винаходу.

Приклади

Винахід ілюструється наведеними нижче Прикладами, в яких, якщо не зазначено інше:

- (i) температуру вимірюють у градусах Цельсія ($^{\circ}\text{C}$); операції проводять при кімнатній або зовнішній температурі, тобто при $18\text{--}25^{\circ}\text{C}$ в атмосфері інертного газу, наприклад, аргону;
- (ii) випарювання розчинника проводять, використовуючи роторний випарювач під зниженим тиском ($600\text{--}4000$ Па; $4,5\text{--}30$ мм рт. ст) при температурі до 60°C ;
- (iii) Хроматографією є флеш-хроматографія на silicaгелі;
- (iv) взагалі проходження реакцій супроводжують ТШХ і часи реакції є лише ілюстративними;
- (v) виходи є лише ілюстративними і не обов'язково є такими, що можуть бути отримані при точному відтворенні описаної процедури; приготування повторюють за потреби додаткового матеріалу;
- (vi) дані ЯМР (^1H) наведено у формі дельтазначень для головних діagnostичних протонів як $1/\text{млн}$. відносно тетраметилсилану (TMS), отриманих на 300 або 400 МГц (якщо не зазначено інше) з використанням пердеїтеридиметилу з сульфок-

сидом (DMSO-d₆) як розчинником; кратність піків наведено як: s, синглет; d, дублет; dd, дублет дублетів; dt, дублет триплетів; dm, дублет мультиплетів; t, триплет; m, мультиплет; br, широкий;

(vii) хімічні символи мають звичайні значення; використано одиниці і символи SI;

(viii) відношення розчинників є об'ємними (об'єм:об'єм);

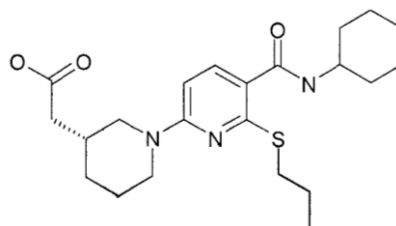
(ix) мас-спектри (МС) отримують при енергії електронів 70 електрон-вольт у режимі хімічної іонізації (CI), використовуючи проби прямої експозиції; якщо вказана іонізація здійснюється електронною дією (EI), швидким бомбардуванням атомами (FAB) або електронорозпилюванням; значення m/z взагалі наведено лише для іонів, що відповідають первісній масі.

Абревіатури

Et ₂ O	діетилетер
DMF	диметилформамід
DХМ	дихлорметан
DME	1,2-диметоксиетан
MeOH	метанол
EtOH	етанол
H ₂ O	вода
ТФК	трифлуороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
DMSO	диметилсульфоксид
HOBT	1-гідроксибензотріазол
EDCI (EDAC)	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид
DIPEA	діізопропілетиламін
DEAD	діетилазодикарбоксилат
EtOAc	етилацетат
NaHCO ₃	бікарбонат натрію
K ₃ PO ₄	фосфат калію
MgSO ₄	сульфат магнію
PS	з полімерною підтримкою
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
Dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
dba	добензилідинацетон
PS-CDI	підтриманий полімером карбоніл діімідазол

Приклад 1

2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота



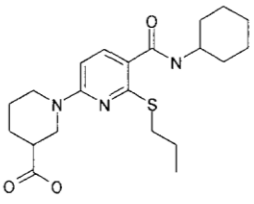
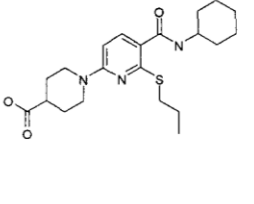
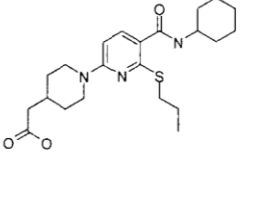
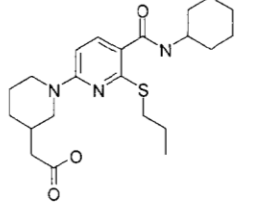
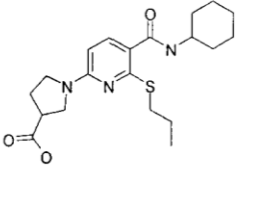
6-хлор-N-циклогексил-2-пропілсульфаніл-піридин-3-карбоксамід (Інтермедіат 2, 1,88 г, 6,03 ммоль), метил-(R)-3-піперидинацетат гідрохлорид (1,17 г, 6,03 ммоль), K₂CO₃ (2,50 г, 18,08 ммоль) і бутиронітрил змішують у мікрохвильовій трубці і перемішують при 170°C 2 год. Відбувається перетворення слабозрчинної білої суміші в оранжевий розчин. Реакцію припиняють і більшу частину бутиронітрилу випарюють під зниженим тиском. Додають воду (20 мл) і продукт екстрагують EtOAc (2x40 мл), промивають розсолем (10 мл), сушать над MgSO₄ фільтрують і випарюють під зниженим тиском, отримуючи оранжеве масло, яке наносять на Celite і очищають колонною флеш-хроматографією (SiO₂, градієнт елюенту: 0%→50%, гексан:EtOAc), отримуючи названу сполуку, як жовтувате масло, яке кристалізують, отримуючи білу тверду речовину (1,44 г, 55%).

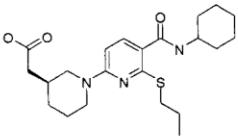
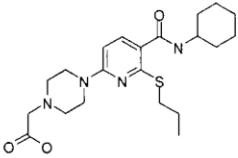
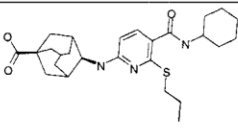
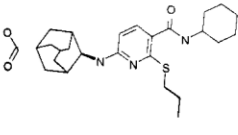
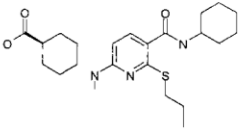
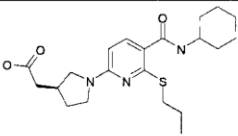
Цю тверду речовину вносять у ТГФ (20 мл), додають воду (10 мл) і потім LiOH (281 мг). Реакцію перемішують при кімнатній температурі 3 год. Розчин підкислюють 2N HCl до pH 4-5 і продукт екстрагують EtOAc (2x40 мл). Розчин промивають розсолем (10 мл), сушать над MgSO₄ і органічну фазу випарюють під зниженим тиском, отримуючи білу тверду речовину (1,38 г, 99%).

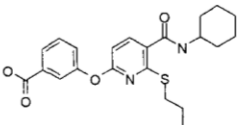
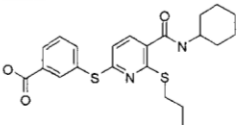
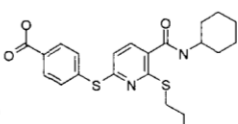
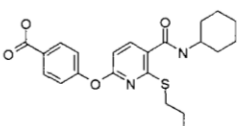
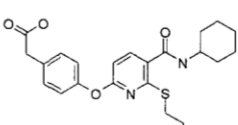
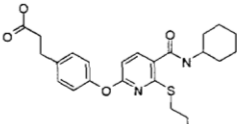
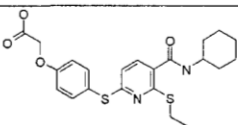
¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,11 (1H, m), 1,26 (3H, m), 1,30 (1H, m), 1,43 (1H, m), 1,59 (2H, t), 1,65-1,72 (2H, m), 1,69-1,73 (1H, m), 1,77 (3H, m), 1,83-1,85 (1H, m), 2,12-2,25 (2H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,86-3,02 (3H, m), 3,63-3,67 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,29 (1H, d), 6,47 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,79 (1H, d).

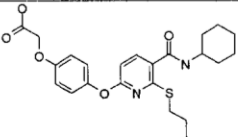
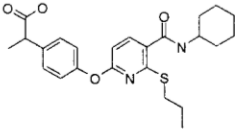
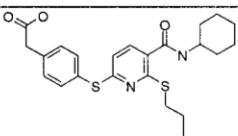
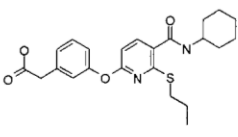
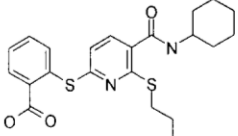
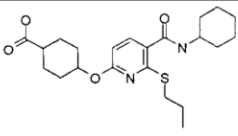
МС m/e MН⁺ 420.

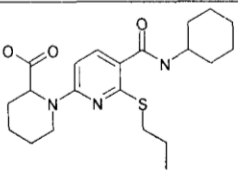
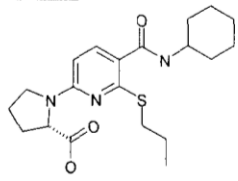
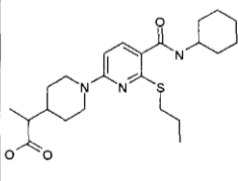
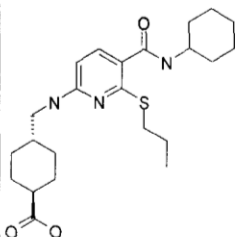
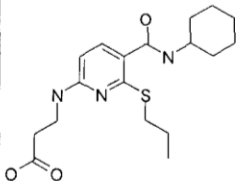
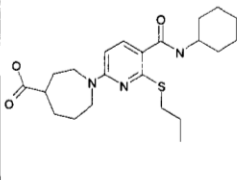
Наведені далі Приклади приготують подібно до Прикладу 1, використовуючи Інтермедіат 2 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

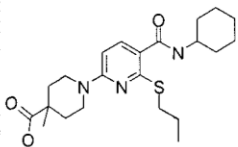
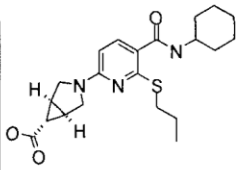
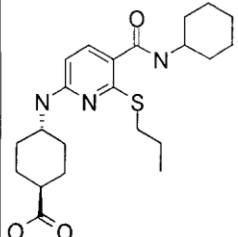
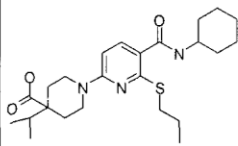
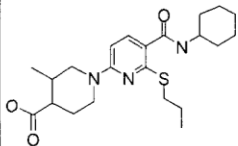
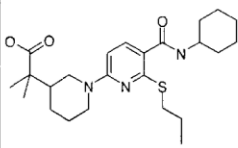
Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	2	1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропіл-сульфаніл-піридин-2-іл]піперидин-3-карбонова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) 0,95 (3H, t), 1,11 - 1,37 (6H, m), 1,46 - 1,57 (2H, m), 1,65 - 1,78 (5H, m), 1,92 - 1,97 (2H, m), 2,03 - 2,07 (1H, m), 2,50 - 2,57 (1H, m), 3,02 - 3,12 (3H, m), 3,42 (1H, q), 3,88 - 3,95 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,36 - 4,41 (1H, m), 6,33 (1H, d), 6,49 (1H, d), 7,73 (1H, d)	406
	3	1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропіл-сульфаніл-піридин-2-іл]піперидин-4-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 0,95 - 1,01 (3H, m), 1,14 (1H, m), 1,19 - 1,22 (2H, m), 1,23 (1H, d), 1,31 - 1,41 (2H, m), 1,52 - 1,56 (1H, m), 1,62 - 1,72 (4H, m), 1,65 - 1,73 (1H, m), 1,76 - 1,80 (1H, m), 1,92 - 1,97 (3H, m), 2,00 - 2,01 (1H, m), 2,55 - 2,62 (1H, m), 3,03 - 3,09 (4H, m), 3,91 (1H, s), 4,13 - 4,18 (2H, m), 6,40 (2H, m), 7,74 (1H, d)	406
	4	2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропіл-сульфаніл-піридин-2-іл]-4-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 0,95 (3H, t), 1,16 - 1,33 (7H, t), 1,34 - 1,41 (2H, m), 1,54 (1H, d), 1,62 - 1,71 (4H, m), 1,77 - 1,81 (2H, m), 1,91 - 1,96 (2H, m), 2,24 (2H, d), 2,83 - 2,90 (2H, m), 3,06 (2H, t), 3,92 (1H, m), 4,29 (2H, d), 6,29 (1H, d), 6,47 (1H, d), 7,72 (1H, d)	420
	5	2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) 0,95 (3H, t), 1,15 - 1,40 (7H, m), 1,50 - 1,59 (2H, m), 1,62 - 1,69 (4H, m), 1,82 - 1,98 (3H, m), 2,01 - 2,07 (1H, m), 2,20 - 2,25 (2H, m), 2,75 (1H, t), 2,92 - 3,13 (3H, m), 3,91 (1H, s), 4,15 - 4,21 (2H, m), 6,32 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,73 (1H, d)	420
	6	1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-карбонова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) 0,95 (3H, t), 1,09 - 1,40 (7H, m), 1,64 - 1,70 (4H, m), 1,88 - 1,97 (2H, m), 2,23 (2H, m), 3,04 - 3,18 (3H, m), 3,42 - 3,46 (1H, m), 3,54 - 3,60 (1H, m), 3,69 (1H, d), 3,91 (1H, s), 5,98 (1H, d), 6,55 (1H, d), 7,72 (1H, d)	392

	7	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропіл-сульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота;	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,95 (3H, t), 1,05 - 1,18 (1H, m), 1,15 - 1,35 (5H, m), 1,41 - 1,49 (1H, m), 1,55 - 1,90 (10H, m), 2,12 - 2,26 (2H, m), 2,71 - 2,77 (1H, m), 2,85 - 3,01 (3H, m), 3,63 - 3,66 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,29 (1H, d), 6,47 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,79 (1H, d), 12,15 (1H, s)	420
	8	2-[4-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропіл-сульфаніл-піридин-2-іл]піперазин-1-іл]оцтова кислота;	¹ H ЯМР (300,072 МГц, CDCl ₃) 0,83 - 0,85 (1H, m), 0,91 - 0,97 (3H, m), 1,19 - 1,24 (6H, m), 1,25 (1H, s), 1,28 - 1,35 (1H, m), 1,33 (2H, m), 1,65 (1H, m), 1,91 (1H, d), 2,99 (2H, t), 3,14 (2H, m), 3,53 - 3,57 (2H, m), 3,66 - 3,70 (1H, m), 3,80 (3H, m), 3,87 (2H, m), 6,25 (1H, d), 6,49 - 6,50 (1H, m), 7,68 (1H, d)	421
	9	(3R,5S)-4-[[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]аміно]-адамантан-1-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,98 (3H, t), 1,11 - 1,19 (1H, m), 1,20 - 1,31 (4H, m), 1,55 - 1,64 (5H, m), 1,68 - 1,82 (10H, m), 1,95 - 2,00 (1H, m), 2,08 - 2,13 (4H, m), 2,96 (2H, t), 3,60 - 3,70 (1H, m), 4,02 - 4,15 (1H, m), 6,34 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,60 (1H, d), 11,85 (1H, s)	472
	10	(3R,5S)-4-[[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]аміно]-адамантан-1-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,08 - 1,16 (1H, m), 1,18 - 1,36 (4H, m), 1,46 (2H, d), 1,53 - 1,62 (3H, m), 1,68 - 1,75 (6H, m), 1,92 (5H, s), 1,95 - 2,10 (4H, m), 2,95 (2H, t), 3,58 - 3,70 (1H, m), 4,05 - 4,07 (1H, m), 6,34 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,66 (1H, d), 12,14 (1H, s)	472
	11	4-[[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-метил-аміно]цикло-гексан-1-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,99 (3H, t), 1,11 - 1,17 (1H, m), 1,24 - 1,34 (4H, m), 1,43 - 1,53 (2H, m), 1,57 - 1,67 (7H, m), 1,72 (2H, t), 1,79 (2H, d), 2,00 - 2,03 (2H, m), 2,18 - 2,28 (1H, m), 2,87 (3H, s), 2,95 - 2,99 (2H, m), 3,65 (1H, d), 4,50 (1H, s), 6,31 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,03 (1H, s)	434
	12	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,09-1,2 (1H, m), 1,22-1,35 (4H, m), 1,58 - 1,85 (8H, m), 2,12-2,2 (1H, m), 2,31-2,45 (2H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 2,98 (2H, t), 3,09 (1H, dd), 3,34 - 3,41 (1H, m), 3,5-3,8 (3H, m), 6,10 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,68 (1H, s), 12,2 (1H, s).	406; PXBT tR = 2,62 хвил.

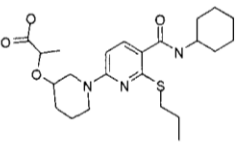
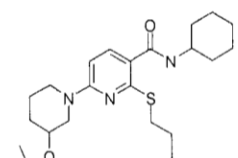
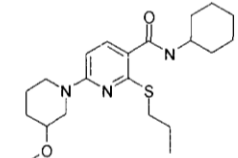
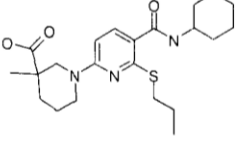
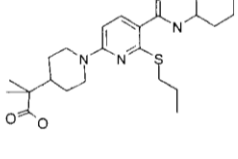
	13	3-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]оксибензойна кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,58 (t, 3H), 1,06 - 1,38 (m, 7H), 1,51 - 1,63 (m, 1H), 1,65 - 1,86 (m, 4H), 2,54 (t, 2H), 3,60 - 3,74 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,78 - 7,87 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 12,57 - 13,46 (m, 1H)	415
	14	3-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]сульфаніл-бензойна кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,71 (t, 3H), 1,04 - 1,42 (m, 7H), 1,49 - 1,84 (m, 5H), 2,57 (t, 2H), 3,57 - 3,72 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 12,73 - 13,56 (m, 1H)	431
	15	4-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]сульфаніл-бензойна кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,71 (t, 3H), 1,05 - 1,38 (m, 7H), 1,50 - 1,62 (m, 1H), 1,65 - 1,84 (m, 4H), 2,61 (t, 2H), 3,66 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,17 (d, 1H), 13,26 (s, 1H)	431
	16	4-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]оксибензойна кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,60 (t, 3H), 1,06 - 1,39 (m, 7H), 1,50 - 1,63 (m, 1H), 1,64 - 1,87 (m, 4H), 2,56 (t, 2H), 3,58 - 3,73 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,13 (d, 1H)	415
	17	2-[4-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]оксифеніл]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (300,072 МГц, CDCl ₃) 0,73 (t, 3H), 1,14 - 1,50 (m, 7H), 1,55 - 1,81 (m, 3H), 1,95 - 2,07 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,91 - 4,07 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,92 (d, 1H)	429
	18	3-[4-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]оксифеніл]-пропанова кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,64 (t, 3H), 1,01 - 1,38 (m, 7H), 1,50 - 1,63 (m, 1H), 1,65 - 1,89 (m, 4H), 2,51 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,58 - 3,75 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,08 (d, 1H)	443
	19	2-[4-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]сульфанілфенокси]оцтова кислота	¹ H ЯМР (300,072 МГц, CDCl ₃) 0,91 (t, 3H), 1,18 - 1,67 (m, 7H), 1,68 - 1,81 (m, 2H), 1,93 - 2,08 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,88 - 4,10 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,88 - 5,49 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,67 (d, 1H)	461

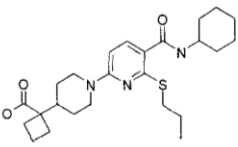
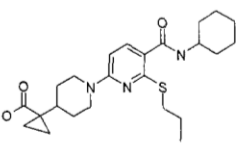
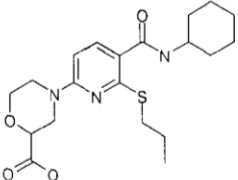
	20	2-[4-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]оксифенокси]-оцтова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 0,77 (t, 3H), 1,12 - 1,52 (m, 7H), 1,56 - 1,68 (m, 1H), 1,69 - 1,80 (m, 2H), 1,93 - 2,08 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,91 - 4,07 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,92 (d, 1H)	445
	21	2-[4-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]оксифеніл]-пропанова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 0,71 (t, 3H), 1,14 - 1,50 (m, 7H), 1,53 (d, 3H), 1,57 - 1,67 (m, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 2H), 1,94 - 2,08 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,77 (q, 1H), 3,92 - 4,07 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,92 (d, 1H)	443
	22	2-[4-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]сульфанілфеніл]оцтова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 0,88 (t, 3H), 1,13 - 1,81 (m, 10H), 1,91 - 2,08 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,87 - 4,05 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,64 (d, 1H)	445
	23	2-[3-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]оксифеніл]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,132 МГц, CDCl_3) 0,71 (t, 3H), 1,14 - 1,49 (m, 7H), 1,56 - 1,66 (m, 1H), 1,68 - 1,80 (m, 2H), 1,95 - 2,06 (m, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,92 - 4,06 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,91 (d, 1H)	429
	24	2-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]сульфаніл-бензойна кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 0,81 (t, 3H), 1,13 - 1,51 (m, 7H), 1,57 - 1,69 (m, 1H), 1,67 - 1,81 (m, 2H), 1,94 - 2,08 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,90 - 4,08 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,02 (d, 1H)	431
	25	4-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-оксициклогексан-1-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,073 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 0,98 (t, 3H), 1,06 - 2,15 (m, 20H), 2,20 - 2,33 (m, 1H), 2,99 (t, 2H), 3,57 - 3,74 (m, 1H), 4,88 - 5,03 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,98 - 12,22 (m, 1H)	421

	26	1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піперидин-2-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,94 (3H, t), 1,08 – 1,13 (1H, m), 1,21 – 1,33 (4H, m), 1,41 – 1,47 (1H, m), 1,52 – 1,67 (4H, m), 1,68 – 1,80 (4H, m), 2,24 (2H, d), 2,91 (2H, t), 3,09 – 3,17 (2H, m), 3,60 – 3,66 (2H, m), 4,11 (1H, s), 5,02 (1H, s), 6,42 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,78 (1H, d)	406 PXBT tR = 1,47 хвил.
	27	(2S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-2-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, CDCl ₃) 1,00 – 1,05 (3H, m), 1,22 – 1,31 (4H, m), 1,40 – 1,46 (2H, m), 1,59 – 1,64 (1H, m), 1,67 – 1,77 (3H, m), 1,97 – 2,04 (2H, m), 2,10 – 2,19 (3H, m), 2,47 (1H, s), 2,99 – 3,06 (1H, m), 3,16 – 3,23 (1H, m), 3,37 – 3,41 (1H, m), 3,55 – 3,59 (1H, m), 3,96 – 4,01 (1H, m), 4,65 (1H, d), 6,20 – 6,23 (1H, m), 6,51 (1H, d), 7,84 (1H, d)	392 PXBT tR = 1,48 хвил.
	28	2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-піперидил]-пропанова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,95 (3H, t), 1,03 (3H, d), 1,12 – 1,18 (2H, m), 1,20 – 1,23 (2H, m), 1,26 (3H, d), 1,57 – 1,63 (4H, m), 1,68 – 1,73 (4H, m), 1,75 – 1,80 (2H, m), 2,18 (1H, t), 2,81 – 2,89 (2H, m), 2,93 (2H, t), 3,61 – 3,67 (1H, m), 4,40 (1H, d), 4,44 (1H, s), 6,51 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,80 (1H, d)	434 PXBT tR = 1,55 хвил.
	29	4-[[[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]аміно]метил]-циклогексан-1-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,94 – 0,99 (5H, m), 1,1 – 1,22 (1H, m), 1,23 – 1,40 (6H, m), 1,53 – 1,69 (4H, m), 1,71 – 1,81 (6H, m), 1,91 (2H, d), 2,10 – 2,16 (1H, m), 2,94 – 2,96 (2H, t), 3,16 (2H, d), 3,55 – 3,65 (1H, m), 6,14 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,69 (1H, d), 12,20 (1H, s)	434; PXBT tR = 2,65 хвил.
	30	3-[[[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]аміно]-пропанова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,95 (3H, t), 1,09 – 1,15 (1H, m), 1,25 – 1,29 (5H, m), 1,55 – 1,65 (4H, m), 1,70 – 1,77 (4H, m), 2,96 (2H, t), 3,52 (2H, t), 3,58 – 3,70 (1H, m), 6,16 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,71 (1H, d)	366; PXBT tR = 2,21 хвил.
	31	1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]азепан-4-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, CDCl ₃) 0,95 (3H, t), 1,16 – 1,26 (3H, m), 1,31 – 1,41 (2H, m), 1,52 – 1,74 (7H, m), 1,82 – 1,96 (5H, m), 2,10 – 2,17 (1H, m), 2,40 – 2,46 (1H, m), 3,00 – 3,11 (2H, m), 3,35 – 3,45 (1H, m), 3,55 – 3,65 (1H, m), 3,70 – 3,85 (2H, m), 3,88 – 3,96 (1H, m), 6,14 (1H, d), 6,44 (1H, d), 7,71 (1H, d)	420; PXBT tR = 2,64 хвил.

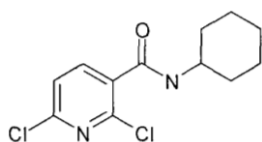
	32	1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-метил-піперидин-4-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,10 (3H, s), 1,22 - 1,33 (7H, m), 1,56 - 1,65 (3H, m), 1,71 - 1,77 (4H, m), 2,00 (2H, d), 2,91 (2H, t), 3,15 - 3,22 (2H, m), 3,62 - 3,65 (1H, m), 4,00 (2H, d), 6,50 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,80 (1H, d)	420; PXBT tR = 2,75 хвил.
	33	(1S,5R)-3-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,95 - 1,00 (3H, t), 1,10 - 1,17 (1H, m), 1,24 - 1,28 (4H, m), 1,40 (1H, t), 1,58 - 1,78 (7H, m), 2,19 (2H, s), 2,97 (2H, t), 3,50 (2H, d), 3,65 (1H, s), 3,79 (2H, d), 6,13 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,76 (1H, d)	404; PXBT tR = 2,55 хвил.
	34	4-[[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]аміно]циклогексан-1-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,97 (3H, t), 1,15 (2H, m), 1,24 - 1,30 (6H, m), 1,37 - 1,44 (2H, m), 1,57 - 1,66 (3H, m), 1,70 - 1,78 (4H, m), 1,95 - 2,03 (4H, m), 2,15 - 2,25 (1H, m), 2,97 (2H, t), 3,64 (1H, s), 3,71 - 3,77 (1H, m), 6,14 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,63 (1H, d)	420; PXBT tR = 2,52 хвил.
	35	1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-пропан-2-іл-піперидин-4-карбонова кислота	¹ H ЯМР (300,072 МГц, CDCl ₃) 0,87 (6H, d), 0,96 (3H, t), 1,14 - 1,39 (7H, m), 1,54 - 1,63 (1H, m), 1,69 - 1,76 (5H, m), 1,92 - 1,96 (2H, m), 2,08 (2H, d), 2,78 (2H, t), 3,05 (2H, t), 3,92 - 4,00 (1H, m), 4,20 (2H, d), 6,21 - 6,29 (1H, d), 6,40 (1H, d), 7,72 (1H, d)	448; PXBT tR = 2,99 хвил.
	36	1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-метил-піперидин-4-карбонова кислота	¹ H ЯМР (300,072 МГц, CDCl ₃) 0,90 - 1,16 (6H, m), 1,20 - 1,38 (6H, m), 1,52 - 1,68 (5H, m), 1,85 - 1,91 (4H, m), 3,04 - 3,11 (2H, m), 3,26 (1H, d), 3,55 - 3,70 (3H, m), 3,88 - 4,00 (2H, m), 6,34 (1H, d), 6,40 (1H, d), 7,72 (1H, d)	420; PXBT tR = 2,60 хвил.
	37	2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-2-метил-пропанова кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,95 (3H, t), 1,09 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,24 - 1,53 (6H, m), 1,55 - 1,63 (5H, m), 1,71 - 1,79 (6H, m), 2,64 - 2,87 (3H, m), 3,05 - 3,12 (1H, m), 3,62 (1H, s), 4,33 (1H, d), 4,43 (1H, d), 6,42 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,20 (1H, s)	448; PXBT tR = 2,93 хвил.

	38	2-[(3R)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,94 (3H, t), 1,06 - 1,18 (1H, m), 1,22 - 1,34 (4H, m), 1,55 - 1,78 (8H, m), 2,12 - 2,19 (1H, m), 2,40 (2H, d), 2,55 - 2,62 (1H, m), 2,96 (2H, t), 3,09 (1H, t), 3,39 - 3,43 (1H, m), 3,53 - 3,68 (3H, m), 6,09 (1H, d), 7,60 - 7,62 (1H, d), 7,68 (1H, d)	406; PXBT tR = 2,57 хвил.
	39	3-[1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-пропанова кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,11 - 1,30 (6H, m), 1,37 - 1,50 (4H, m), 1,55 - 1,64 (4H, m), 1,69 - 1,79 (5H, m), 2,28 (2H, t), 2,59 - 2,67 (1H, m), 2,91 - 3,02 (3H, m), 3,60 (1H, s), 4,19 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,48 (1H, d), 7,57 - 7,60 (1H, d), 7,72 (1H, d), 12,00 (1H, s)	434; PXBT tR = 2,75 хвил.
	40	2-[1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]ацетидин-3-іл]оксиоцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,10 - 1,20 (1H, m), 1,24 - 1,28 (2H, m), 1,26 - 1,31 (3H, m), 1,58 - 1,66 (3H, m), 1,72 - 1,80 (4H, m), 1,85 (1H, s), 2,96 (2H, t), 3,71 (1H, s), 3,84 - 3,88 (2H, m), 4,17 (2H, t), 4,55 - 4,58 (1H, m), 6,04 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,75 (1H, d)	408; PXBT tR = 2,37 хвил.
	41	1-[1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-циклобутан-1-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,10 - 1,19 (1H, m), 1,22 - 1,34 (5H, m), 1,35 - 1,45 (1H, m), 1,56 - 1,64 (3H, m), 1,72 - 1,83 (9H, m), 2,09 - 2,13 (2H, m), 2,27 - 2,34 (2H, m), 2,67 - 2,90 (3H, m), 3,04 - 3,11 (1H, m), 3,66 (1H, s), 4,30 (1H, d), 4,53 (1H, d), 6,48 (1H, d), 7,60 - 7,62 (1H, m), 7,74 (1H, d), 12,20 (1H, s)	460; PXBT tR = 2,97 хвил.
	42	1-[1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-цикло-пропан-1-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,79 - 0,83 (2H, m), 0,96 (3H, t), 1,04 - 1,20 (3H, m), 1,25 - 1,50 (6H, m), 1,53 - 1,78 (10H, m), 2,73 - 3,04 (4H, m), 3,65 (1H, s), 4,39 - 4,45 (2H, m), 6,50 (1H, d), 7,60 - 7,62 (1H, d), 7,79 (1H, d), 12,21 (1H, s)	446; PXBT tR = 1,87 хвил.
	43	2-[1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оксиоцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,97 (3H, t), 1,12 - 1,21 (1H, m), 1,27 (4H, m), 1,59 - 1,66 (3H, m), 1,68 - 1,74 (2H, m), 1,76 - 1,82 (2H, m), 2,04 - 2,13 (2H, m), 3,00 (2H, t), 3,45 (1H, q), 3,53 - 3,57 (3H, m), 3,66 (1H, s), 4,06 (2H, s), 4,31 (1H, s), 6,14 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,69 (1H, d)	422; PXBT tR = 2,42 хвил.

	44	2-[[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-окси]-пропанова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,95 - 1,00 (3H, m), 1,09 - 1,12 (1H, m), 1,16 - 1,43 (7H, m), 1,40 - 1,45 (1H, m), 1,58 - 1,68 (4H, m), 1,71- 1,79 (5H, m), 1,94 - 2,02 (1H, m), 2,91 - 3,05 (3H, m), 3,20 - 3,40 (3H, m), 3,65 (1H, s), 4,09 - 4,17 (2H, m), 6,47 - 6,53 (1H, m), 7,60 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,50 (1H, s)	450; PXBT tR = 2,63 хвил.
	45	2-[[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-окси]-2-метил-пропанова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,97 (3H, t), 1,09 - 1,18 (1H, m), 1,15 -1,28 (4H, m), 1,37 (6H, d), 1,42 - 1,51 (2H, m), 1,54 - 1,66 (3H, m), 1,68 - 1,80 (5H, m), 1,99 - 2,10 (1H, m), 2,86 - 2,93 (2H, m), 3,00 - 3,08 (2H, m), 3,33 - 3,37 (1H, m), 3,66 (1H, s), 4,08 (1H, d), 4,31 (1H, d), 6,45 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,50 (1H, s)	464; PXBT tR = 2,84 хвил.
	46	2-[[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-окси]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,97 (3H, t), 1,13 - 1,18 (1H, m), 1,20 - 1,27 (4H, m), 1,39 - 1,45 (1H, m), 1,51 - 1,67 (4H, m), 1,70 - 1,79 (4H, m), 1,98 - 2,02 (1H, m), 2,93 - 3,01 (2H, m), 3,18 - 3,30 (2H, m), 3,41 - 3,47 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,82 - 3,87 (1H, m), 4,08 - 4,09 (2H, s), 4,14 - 4,18 (1H, m), 6,52 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,50 (1H, s)	436; PXBT tR = 2,51 хвил.
	47	1-[5-(цикло-гексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-метил-піперидин-3-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,97 (3H, t), 1,12 (4H, s), 1,27 - 1,32 (4H, m), 1,48 -1,55 (1H, m), 1,65 - 1,85 (7H, m), 2,03 (1H, s), 2,06 (1H, s), 2,94 - 2,96 (2H, m), 3,25 - 3,35 (2H, m), 3,65 (1H, s), 3,82 (1H, d), 4,10 (1H, d), 5,75 (1H, s), 6,50 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,71 (1H, d)	420; PXBT tR = 2,76 хвил.
	48	2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-піперидил]-2-метил-пропанова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,05 (6H, s), 1,17 - 1,31 (7H, m), 1,57 - 1,66 (5H, m), 1,72 - 1,84 (5H, m), 2,81 (2H, t), 2,95 (2H, t), 3,65 - 3,67 (1H, m), 4,46 (2H, d), 6,49 (1H, d), 7,59 - 7,62 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,09 (1H, s)	448; PXBT tR = 2,90 хвил.

	49	1-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-піперидил]-циклобутан-1-карбонова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,96 (3H, t), 1,11 - 1,29 (7H, m), 1,56 - 1,80 (11H, m), 1,90 - 2,01 (3H, m), 2,21 - 2,31 (2H, m), 2,84 (2H, t), 2,95 (2H, t), 3,65 - 3,67 (1H, m), 4,47 (2H, d), 6,50 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,74 (1H, d), 11,95 (1H, s)	460; PXBT tR = 2,98 хвил.
	50	1-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-піперидил]-циклопропан-1-карбонова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,73 - 0,75 (2H, m), 0,94 - 1,01 (5H, m), 1,11 - 1,16 (1H, m), 1,27 - 1,34 (4H, m), 1,43 - 1,52 (2H, m), 1,57 - 1,66 (6H, m), 1,72 - 1,79 (4H, m), 2,80 (2H, t), 2,94 (2H, t), 3,66 (1H, s), 4,42 - 4,46 (2H, d), 6,49 (1H, d), 7,59 - 7,61 (1H, d), 7,73 (1H, d), 12,00 (1H, s)	446; PXBT tR = 2,87 хвил.
	51	4-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]морфолін-2-карбонова кислота;	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,96 (3H, t), 1,07-1,19 (1H, m), 1,24 - 1,31 (4H, m), 1,57 - 1,66 (3H, m), 1,71 - 1,79 (4H, m), 2,95 (2H, t), 3,32 - 3,37 (2H, m), 3,61 - 3,67 (2H, m), 3,78 - 3,81 (1H, m), 3,97 - 4,02 (1H, m), 4,19 - 4,22 (2H, m), 6,55 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,81 (1H, d), 12,92 (1H, s)	408; PXBT tR = 2,30 хвил.

Інтермедіат 1
2,6-дихлор-N-циклогексил-піридин-3-карбоксамід



До розчину 2,6-дихлорнікотинової кислоти (5,005 г, 26,18 ммоль) у ДХМ (60 мл) додають декілька крапель ДМФ і потім краплями додають оксалілхлорид (2,27 мл, 26,18 ммоль). Реакцію перемішують при кімнатній температурі 2 год. до зникнення бульбашок газу. Розчинник випарюють під зниженим тиском, отримуючи масло. Додають ДХМ (60 мл) і реакційну суміш охолоджують у льодяній ванні. Повільно додають циклогексиламін (5,98 мл, 52,36 ммоль), підтримуючи температуру нижче 15°C. Реакцію перемішують при кімнатній температурі протягом ночі.

Реакційну суміш екстрагують ДХМ і промивають насиченим бікарбонатом (30 мл), водою (30 мл) і розсоллом. Розчинник випарюють під зниженим тиском, отримуючи коричневу/червону тверду речовину, яку рекристалізують у гексан/етилацетаті і фільтрують, отримуючи білу тверду речовину (6,986 г, 25,6 ммоль, 98%).

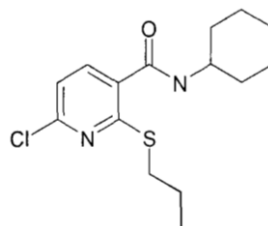
^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,12-1,18 (1H, m), 1,21-1,25 (1H, m), 1,29 (2H, m), 1,30-1,34

(1H, m), 1,55-1,59 (1H, m), 1,70-1,73 (2H, m), 1,84 (2H, m), 3,69-3,77 (1H, m), 7,62-7,64 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,46 (1H, d).

MC m/e MH^+ 273.

Інтермедіат 2

6-хлор-N-циклогексил-2-пропілсульфаніл-піридин-3-карбоксамід



До розчину пропантіолу (2,975 мл, 32,89 ммоль) у ДМФ (25 мл) повільно додають розчин 1N NaHMDs у ТГФ (33 мл, 33,00 ммоль). Суміш перемішують 10 хвил. при кімнатній температурі і повільно додають до розчину 2,6-дихлор-N-циклогексил-піридин-3-карбоксаміду (Інтермедіат 1, 8,95 г, 32,89 ммоль) у ДМФ (50 мл). Реакцію перемішують при кімнатній температурі 2 год. Реакцію припиняють і більшу частину ТГФ і ДМФ випарюють. Продукт екстрагують ДХМ (150 мл), промивають водою (2x25 мл) і розсоллом (25 мл). Розчин сушать над MgSO_4 і випарюють під зниженим тиском, отримуючи рожевату тверду речовину, яку перетирають у гексані і фільтрують; усі

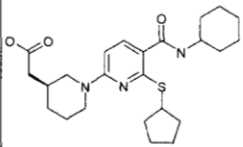
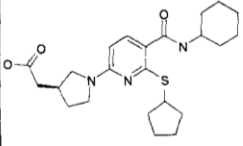
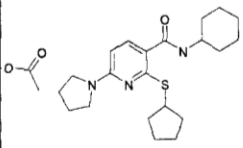
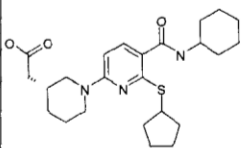
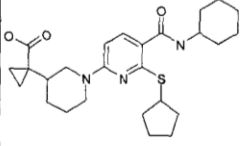
забарвлені забруднення відходять у розчин, залишаючи білу тверду речовину (7,84 г, 76%).

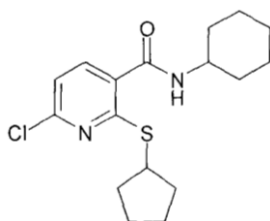
^1H ЯМР (300,072 МГц ДМСО- d_6) δ 0,98 (3H, t), 1,21-1,25 (1H, m), 1,28 (3H, d), 1,59-1,68 (3H, m), 1,71 (1H, d), 1,73-1,74 (1H, m), 1,83 (2H, d), 3,04

(2H, t), 3,61-3,74 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,30 (1H, d).

МС m/e MH^+ 313.

Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 3 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	52	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-циклопентил-сульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,05 - 1,35 (7H, m), 1,44 (3H, d), 1,54 - 1,88 (11H, m), 2,06 - 2,25 (4H, m), 2,73 (1H, d), 2,91 - 2,98 (1H, m), 3,60 - 3,65 (1H, m), 3,88 - 3,95 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,29 (1H, d), 6,47 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,78 (1H, d), 12,14 (1H, s)	446
	53	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-циклопентил-сульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,11 - 1,16 (1H, m), 1,2-1,37 (4H, m), 1,43-1,85 (12H, m), 2,03 - 2,2 (3H, m), 2,35-2,46 (2H, m), 2,53-2,6 (1H, m), 3,08 (1H, dd), 3,36 - 3,43 (1H, m), 3,5-3,78 (3H, m), 3,9 - 4,01 (1H, m), 6,09 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,67 (1H, s), 12,2 (1H, s).	432; PXBT tR = 2,81 хвил.
	54	2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-циклопентил-сульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,07 - 1,18 (2H, m), 1,20 - 1,35 (4H, m), 1,45 - 1,85 (11H, m), 2,10 - 2,17 (3H, m), 2,42 (2H, d), 2,54 - 2,64 (1H, m), 3,07 - 3,12 (1H, m), 3,35 - 3,44 (1H, m), 3,55 - 3,73 (3H, m), 3,93 - 4,00 (1H, m), 6,09 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,67 (1H, d), 12,15 (1H, s)	432; PXBT tR = 2,73 min
	55	2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-циклопентил-сульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,11 - 1,33 (6H, m), 1,43 - 1,89 (15H, m), 2,07 - 2,25 (4H, m), 2,71 - 2,78 (1H, m), 2,92 - 3,00 (1H, m), 3,59 - 3,70 (1H, m), 3,89 - 3,97 (1H, m), 4,15 - 4,22 (1H, m), 4,25 - 4,32 (1H, m), 6,46 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,72 (1H, d), 12,07 (1H, s)	446; PXBT tR = 2,80 хвил.
	56	1-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-циклопентил-сульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-циклопропан-1-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО- d_6) 0,73 (1H, s), 1,00 (2H, s), 1,23 - 1,30 (3H, m), 1,06 - 1,54 (3H, m), 1,46 - 1,76 (17H, m), 2,01 - 2,12 (2H, m), 2,77 (1H, m), 3,61 (1H, s), 3,85 - 4,02 (1H, m), 4,34 - 4,38 (2H, m), 6,46 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,76 (1H, d)	472; PXBT tR = 3,03 хвил.



Циклопентантіол (7,84 мл, 73,22 ммоль) додають одною порцією до 2,6-дихлор-N-циклогексилнікотинаміду (20 г, 73,22 ммоль) і карбонату натрію (23,28 г, 219,65 ммоль) у ДМФ (150 мл). Отриману суспензію перемішують при 60°C 3 год. Суміш охолоджують, випарюють, додають ДХМ (250 мл) і суміш промивають водою

(3x100 мл) і розсоллом (50 мл), сушать (MgSO_4), фільтрують і випарюють до отримання клейкої жовтої твердої речовини, яку перетирають 4:1 гексан:етилацетатом, фільтрують і сушать, отримуючи 6-хлор-N-циклогексил-2-(циклопентилтіо)нікотинамід (13,8 г, 55,6%) як білу тверду речовину.

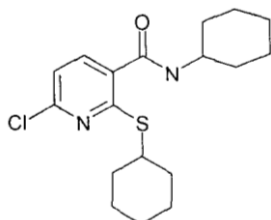
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,1-1,38 (5H, m), 1,46-1,78 (9H, m), 1,8-1,89 (2H, m), 2,1-2,21 (2H, m), 3,62-3,73 (1H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,29 (1H, d).

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 339; PXBT t_R =3,16 хвил.

Наведені далі Приклади приготівляють, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 4 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	57	2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-циклогексил-сульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) 1,14 - 1,40 (10H, m), 1,55 - 1,81 (9H, m), 2,00 - 2,03 (2H, m), 2,14 - 2,18 (1H, m), 2,38 - 2,47 (2H, m), 2,55 - 2,63 (1H, m), 3,07 - 3,11 (1H, m), 3,34 - 3,43 (1H, m), 3,53 - 3,75 (4H, m), 6,09 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,66 (1H, d), 12,15 (1H, s)	446; PXBT t_R = 2,85 хвил.
	58	2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-циклогексил-сульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) 1,11 - 1,49 (12H, m), 1,57 - 1,92 (11H, m), 1,96 - 2,04 (2H, m), 2,12 - 2,27 (2H, m), 2,72 - 2,79 (1H, m), 2,93 - 3,00 (1H, m), 3,63 - 3,71 (2H, m), 4,16 - 4,27 (2H, m), 6,46 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,72 (1H, d), 12,08 (1H, s)	460; PXBT t_R = 2,97 хвил.

Інтермедіат 4
6-хлор-N-циклогексил-2-циклогексилсульфаніл-піридин-3-карбоксамід

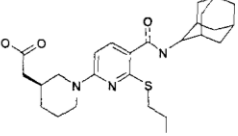
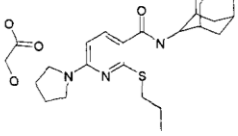
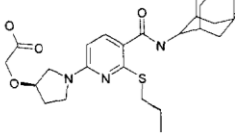
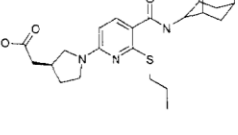
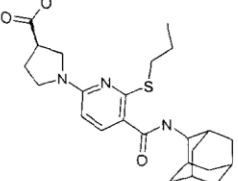
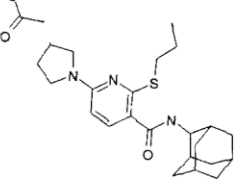


Цей інтермедіат приготівляють, як інтермедіат 3

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,08-1,47 (10H, m), 1,54-1,63 (2H, m), 1,66-1,76 (4H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 1,99-2,01 (2H, m), 3,66-3,75 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,71 (1H, d), 8,29 (1H, d).

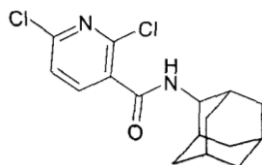
m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 353; PXBT t_R =3,14 хвил.

Наведені далі Приклади приготівляють, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 6 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполуки	Пр.	Назва	¹ H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	59	2-[(3S)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (300,072 МГц, CDCl ₃) 1,02 (3H, t), 1,30 - 1,39 (1H, m), 1,52 - 1,61 (1H, m), 1,66 - 1,81 (8H, m), 1,83 - 2,10 (11H, m), 2,32 (2H, d), 2,78 - 2,89 (1H, m), 2,97 - 3,06 (1H, m), 3,09 - 3,26 (2H, m), 4,20 - 4,31 (3H, m), 6,38 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,91 (1H, d)	472
	60	2-[(3S)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оксиоцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, CDCl ₃) 1,04 (3H, t), 1,67-2,1 (16H, m), 2,12 - 2,32 (2H, m), 3,20 - 3,24 (2H, m), 3,60 - 3,75 (4H, m), 4,17 (2H, s), 4,23-4,29 (1H, m), 4,34 - 4,38 (1H, m), 6,10 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,91 (1H, d)	474; PXBT tR = 2,99 хвил.
	61	2-[(3R)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оксиоцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d ₆) 0,98 (3H, t), 1,4-1,49 (2H, m), 1,51 - 1,61 (2H, m), 1,61 - 1,68 (2H, m), 1,69-1,81 (6H, m), 1,81 - 1,85 (2H, m), 1,95-2,03 (4H, s), 3,0 (2H, t), 3,36-3,44 (1H, m), 3,45-3,58 (3H, m), 3,88-3,93 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,2-4,3 (1H, m), 6,1 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,6 (1H, d), 12,5 (1H, s).	474; PXBT tR = 3,01 хвил.
	62	2-[(3S)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d ₆) 0,97 (3H, t), 1,5-1,58 (2H, m), 1,59 - 1,89 (11H, m), 1,9-1,97 (2H, m), 2,04 - 2,09 (2H, m), 2,12-2,2 (1H, m), 2,41 - 2,46 (2H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 3,04 (2H, t), 3,1 (1H, dd), 3,37 - 3,41 (1H, m), 3,52-3,6 (1H, m), 3,70 - 3,74 (1H, m), 3,93-4,0 (1H, m), 6,13 (1H, d), 7,56 (1H, m), 7,65 (1H, d), 12,2 (1H, s).	458; PXBT tR = 3,16 хвил.
	63	(3R)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-карбонова кислота	¹ H ЯМР (300,072 МГц, CDCl ₃) 1,03 (t, 3H), 1,61 - 2,09 (m, 16H), 2,24 - 2,42 (m, 2H), 3,17 - 3,31 (m, 3H), 3,48 - 3,72 (m, 2H), 3,79 (d, 2H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,90 (d, 1H)	444
	64	2-[(3R)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, DMSO-d ₆) 0,94 (t, 3H), 1,45 - 2,23 (m, 18H), 2,19 (d, 2H), 2,49 - 2,63 (m, 1H), 2,96 - 3,10 (m, 3H), 3,28 - 3,44 (m, 1H), 3,46 - 3,59 (m, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 3,91 - 3,98 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,62 (d, 1H)	458

	65	(2S)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-2-карбонова кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,95 (t, 3H), 1,42 - 2,14 (m, 19H), 2,20 - 2,37 (m, 1H), 2,81 - 2,97 (m, 1H), 2,99 - 3,14 (m, 1H), 3,37 - 3,59 (m, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 7,56 - 7,69 (m, 2H), 12,21 - 12,66 (m, 1H)	444
	66	(1S,5R)-3-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-азабікло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (t, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,50 (d, 2H), 1,56 - 1,86 (m, 10H), 1,91 (s, 2H), 2,05 (d, 2H), 2,22 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,49 (d, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,89 - 3,99 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 7,53 - 7,70 (m, 2H), 11,80 - 12,82 (m, 1H)	456
	67	(3S)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-карбонова кислота	¹ H ЯМР (300,072 МГц, CDCl ₃) 1,03 (t, 3H), 1,60 - 2,11 (m, 16H), 2,21 - 2,41 (m, 2H), 3,15 - 3,29 (m, 3H), 3,46 - 3,71 (m, 2H), 3,75 (d, 2H), 4,26 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,89 (d, 1H)	444
	68	4-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]морфолін-2-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,97 (3H, t), 1,52 (2H, t), 1,58 - 1,66 (2H, m), 1,72 - 1,79 (2H, m), 1,81 - 1,84 (6H, m), 1,92 - 1,96 (2H, m), 2,06 - 2,09 (2H, m), 3,00 (2H, d), 3,33 - 3,39 (2H, m), 3,61 - 3,67 (1H, m), 3,77 - 3,80 (1H, m), 3,96 - 4,02 (2H, m), 4,19 - 4,23 (2H, m), 6,56 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,72 (1H, d), 12,90 (1H, s)	460; PXBT t _R = 2,76 хвил.

Інтермедіат 5
N-(2-адмантил)-2,6-дихлор-піридин-3-карбоксамід



Оксалілхлорид (8,72 мл, 100,00 ммоль) краплями додають до 2,6-дихлорнікотинової кислоти (9,60 г, 50 ммоль) і N,N-ДМФ (0,039 мл, 0,50 ммоль) у ДХМ при 20°C протягом 10 хвил. під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при 20°C 2 год. Отриману суміш випарюють до сухості і залишок азеотропують з толуолом, отримуючи сирій кислотний хлорид, який розчиняють у ДХМ (25 мл) і додають порціями до перемішаного

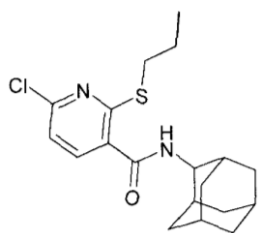
адмантанамінгідрохлориду (9,39 г, 50,00 ммоль) і N-етилдіізопропіламін (26,1 мл, 150,00 ммоль) у ДХМ охолоджують до 0°C протягом 15 хвил. під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при 20°C 2 год. Реакційну суміш випарюють до сухості, перемішують з водою (50 мл) протягом 10 хвил. і осад збирають фільтруванням, промивають водою (2x25 мл) і сушать у вакуумі, отримуючи N-(2-адмантил)-2,6-дихлор-піридин-3-карбоксамід (16,01 г, 98 %) як кремову тверду речовину, яку використовують без очищення.

¹H ЯМР (400,132 МГц, CDCl₃) δ 1,69-1,76 (2H, m), 1,79 (2H, s), 1,82-1,96 (8H, m), 2,07 (2H, s), 4,27(1H, d), 6,92-7,01 (1H, m), 7,39 (1H, d), 8,19 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 325; PXBT t_R=2,66 хвил.

Інтермедіат 6

N-(2-адмантил)-6-хлор-2-пропілсульфаніл-піридин-3-карбоксамід



Пропантіол (1,45 мл, 16 ммоль) додають до N-(2-адамантил)-2,6-дихлор-піридин-3-карбоксаміду (5,2 г, 16 ммоль) і карбонату натрію (5,09 г, 48 ммоль) у ДМФ (50 мл) при 20°C під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при 60°C 3 год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (400 мл) і промивають водою (3x50 мл) і

насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який рекристалізують з 15% етилацетату/гексану, отримуючи N-(2-адамантил)-6-хлор-2-пропілсульфаніл-піридин-3-карбоксамід (4,9 г, 84%)

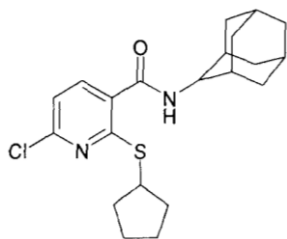
1H ЯМР (300,072 МГц, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, 3H), 1,63-1,84 (m, 6H), 1,85-1,99 (m, 8H), 2,02-2,14 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 4,22-4,31 (m, 1H), 6,85-6,96 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,90 (d, 1H).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 365; PXBT t_R =3,23 хвил.

Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 7 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	1H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	69	2-[(3S)-1-[5-(2-адамантил-карбамоїл)-6-циклопентилсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оксиоцтова кислота	1H ЯМР (400,13 МГц, $CDCl_3$) 1,6-2,07 (20H, m), 2,13 - 2,21 (4H, m), 3,60 - 3,75 (4H, m), 4,15 - 4,25 (2H, m), 4,18 (2H, s), 4,35 - 4,37 (1H, m), 6,10 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,90 (1H, d)	500; PXBT t_R = 3,19 хвил.
	70	2-[(3R)-1-[5-(2-адамантил-карбамоїл)-6-циклопентилсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оксиоцтова кислота	1H ЯМР (400,13 МГц, $CDCl_3$) 1,6-2,07 (20H, m), 2,13 - 2,21 (4H, m), 3,60 - 3,75 (4H, m), 4,15 - 4,25 (2H, m), 4,18 (2H, s), 4,35 - 4,37 (1H, m), 6,10 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,90 (1H, d)	500; PXBT t_R = 3,21 хвил.

Інтермедіат 7:
N-(2-адамантил)-6-хлор-2-циклопентилсульфаніл-піридин-3-карбоксамід



Безводний карбонат натрію (2,201 мл, 52,58 ммоль) додають одною порцією до N-(2-адамантил)-2,6-дихлор-піридин-3-карбоксаміду (5,7 г, 17,53 ммоль) і циклопентил-меркаптану (1,885 мл, 17,53 ммоль) у ДМФ (50 мл) під нітро-

геном. Отриману суспензію перемішують при 60°C 6 год. Реакційну суміш концентрують і розріджують ДХМ (150 мл) і промивають послідовно водою (2x75 мл) і насичен розсолем (75 мл). Органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який перетирають з 4:1 ізогексан:EtOAc, отримуючи бажаний продукт (5,6 г, 82%) як білий порошок.

1H ЯМР (400,13 МГц, $CDCl_3$) δ 1,60-1,94 (18H, m), 2,02-2,1 (2H, m), 2,21-2,27 (2H, m), 4,12-4,19 (1H, m), 4,26 (1H, d), 6,90 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,89 (1H, d).

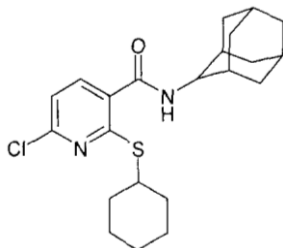
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 391; PXBT t_R =3,62 хвил.

Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 8 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	¹ H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	71	2-[(3S)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-циклогексил-сульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оксиоцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, CDCl ₃) 1,3-2,3 (26H, m), 3,57-3,78 (4H, m), 3,94-4,05 (1H, m), 4,17 (2H, s), 4,25-4,3 (1H, m), 4,35-4,4 (1H, m), 6,10 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,93 (1H, d)	514; PXBT tR = 3,36 хвил.
	72	2-[(3R)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-циклогексил-сульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оксиоцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 1,2-1,49 (5H, m), 1,51 - 1,64 (3H, m), 1,66-1,9 (10H, m), 1,9-1,96 (2H, m), 2,06-2,2 (6H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,53 - 3,62 (3H, m), 3,78-3,88 (1H, m), 3,92-4,0 (1H, m), 4,07 (2H, s), 4,3-4,35 (1H, s), 6,16 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,5 (1H, s).	514; PXBT tR = 3,38 хвил.

Інтермедіат 8

N-(2-адмантил)-6-хлор-2-циклогексилсульфаніл-піридин-3-карбоксамід



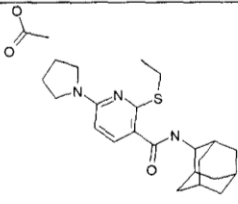
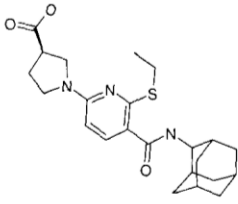
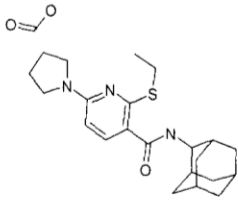
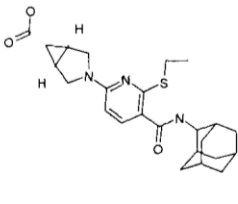
Безводний карбонат натрію (2,201 мл, 52,58 ммоль) додають одною порцією до N-(2-адмантил)-2,6-дихлор-піридин-3-карбоксаміду (5,7 г, 17,53 ммоль) і циклогексил-меркаптану (2,14 мл, 17,53 ммоль) у ДМФ (50 мл) під нітроген. Отриману суспензію перемішують при 60°C 6

год. Реакційну суміш концентрують і розріджують ДХМ (150 мл) і промивають послідовно водою (2x75 мл) і насиченим розсолем (75 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який перетирають з 4:1 ізогексан:EtOAc, отримуючи бажаний продукт (6,5 г, 92%) як білий порошок.

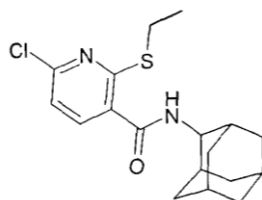
¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,31 (1H, s), 1,36-1,42 (2H, m), 1,42 (2H, d), 1,45 (1H, s), 1,49 (1H, d), 1,53 (1H, s), 1,58 (1H, t), 1,70 (4H, d), 1,77 (1H, s), 1,82 (6H, d), 1,95 (2H, s), 1,97-2,00 (2H, m), 2,06-2,09 (2H, m), 3,76 (1H, t), 3,99 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,69-7,71 (1H, m), 8,28 (1H, d).

m/z (ESI⁺) (M+H)⁺ = 405; PXBT t_R=3,77 хвил.

Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 9 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	73	2-[(3R)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-етилсульфаніл]-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,38 (t, 3H), 1,61 - 1,80 (m, 5H), 1,81 - 2,09 (m, 9H), 2,19 - 2,33 (m, 1H), 2,54 (d, 2H), 2,74 (quintet, 1H), 3,09 - 3,22 (m, 1H), 3,24 (q, 2H), 3,49 (q, 1H), 3,60 - 3,73 (m, 1H), 3,80 (t, 1H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 4,42 - 4,82 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,89 (d, 1H)	444
	74	(3R)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-етилсульфаніл]-піридин-2-іл]піролідин-3-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,38 (t, 3H), 1,63 - 1,80 (m, 4H), 1,81 - 2,08 (m, 10H), 2,28 - 2,40 (m, 2H), 3,24 (q, 3H), 3,48 - 3,60 (m, 1H), 3,61 - 3,72 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 4,22 - 4,30 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H)	430
	74b	(3S)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-етилсульфаніл]-піридин-2-іл]піролідин-3-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,38 (t, 3H), 1,63 - 1,80 (m, 4H), 1,81 - 2,08 (m, 10H), 2,28 - 2,40 (m, 2H), 3,24 (q, 3H), 3,48 - 3,60 (m, 1H), 3,61 - 3,72 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 4,22 - 4,30 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H)	430
	75	(1S,5R)-3-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-етилсульфаніл]-піридин-2-іл]-3-азабікло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,38 (t, 3H), 1,58 - 1,63 (m, 1H), 1,64 - 1,81 (m, 4H), 1,81 - 2,09 (m, 10H), 2,33 (s, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,88 (d, 2H), 4,22 - 4,28 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,87 (d, 1H)	442

Інтермедіат 9
N-(2-адмантил)-6-хлор-2-етилсульфаніл-піридин-3-карбоксамід



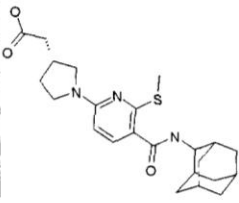
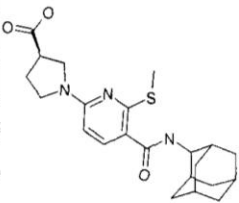
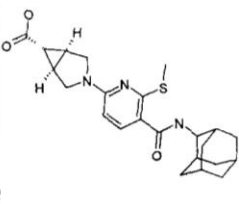
Етантіол (0,433 мл, 5,84 ммоль) додають до N-(2-адмантил)-2,6-дихлор-піридин-3-карбоксаміду (2 г, 6,15 ммоль) і карбонату натрію (1,955 г, 18,45 ммоль) у ДМФ (12 мл) при 20°C під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують

при 60°C 3 год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (100 мл) і промивають водою (3x20 мл) і насиченим розсолом (25 мл). Органічний шар сушать MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирій продукт, який рекристалізують з 15% етилацетат/гексану, отримуючи N-(2-адмантил)-6-хлор-2-етилсульфаніл-піридин-3-карбоксамід (1,489 г, 69 %).

^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) δ 1,40 (t, 3H), 1,66-1,81 (m, 4H), 1,85-1,96 (m, 8H), 2,03-2,12 (m, 2H), 3,26 (q, 2H), 4,22-4,31 (m, 1H), 6,78-6,89 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

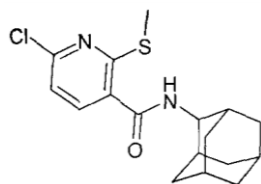
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 351; PXBT t_R = 3,05 хвил.

Наведені далі Приклади приготівляють, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 10 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	76	2-[(3R)-1-[5-(2-адмантилкарбамоїл)-6-метилсульфаніл]-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,61 - 1,82 (m, 5H), 1,81 - 2,11 (m, 10H), 2,17 - 2,31 (m, 1H), 2,53 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,65 - 2,79 (m, 1H), 3,10 - 3,22 (m, 1H), 3,40 - 3,55 (m, 1H), 3,59 - 3,72 (m, 1H), 3,74 - 3,87 (m, 1H), 4,20 - 4,32 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)	430
	77	(3R)-1-[5-(2-адмантилкарбамоїл)-6-метилсульфаніл]-піридин-2-іл]піролідин-3-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,62 - 1,80 (m, 4H), 1,81 - 2,10 (m, 10H), 2,26 - 2,40 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,25 (quintet, 1H), 3,49 - 3,61 (m, 1H), 3,61 - 3,74 (m, 1H), 3,81 (d, 2H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,86 (d, 1H)	416
	78	(1S,5R)-3-[5-(2-адмантилкарбамоїл)-6-метилсульфаніл]-піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,53 - 2,10 (m, 15H), 2,34 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,59 (d, 2H), 3,90 (d, 2H), 4,18 - 4,31 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,84 (d, 1H)	428

Інтермедіат 10

N-(2-адмантил)-6-хлор-2-метилсульфаніл-піридин-3-карбоксамід



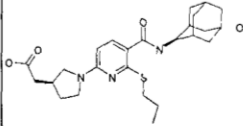
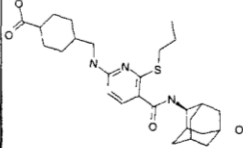
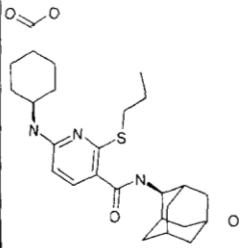
Тіометоксид натрію (0,409 г, 5,84 ммоль) додають до N-(2-адмантил)-2,6-дихлор-піридин-3-карбоксаміду (2 г, 6,15 ммоль) у DMA (10 мл) при 20°C під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при 60°C 3 год. Реакційну суміш розділюють EtOAc (100 мл) і промивають водою (3x20

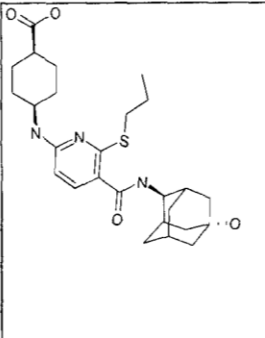
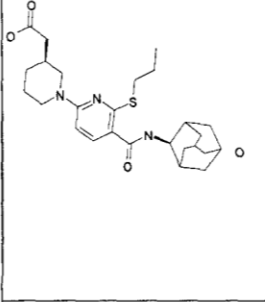
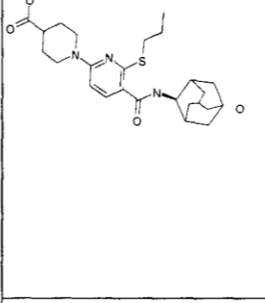
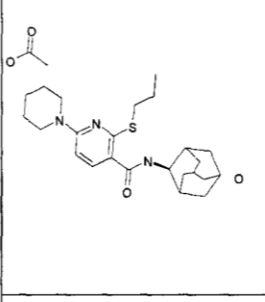
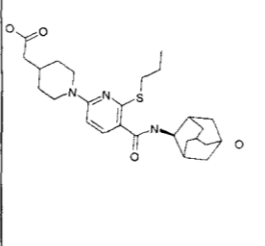
мл) і насиченим розсолон (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кристалізацією з EtOAc/ізогексану, отримуючи N-(2-адмантил)-6-хлор-2-метилсульфаніл-піридин-3-карбоксамід (1,150 г, 55,5 %) як білу тверду речовину.

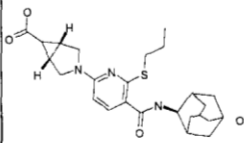
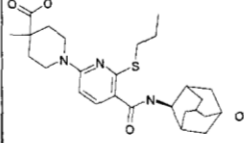
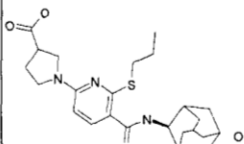
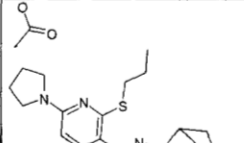
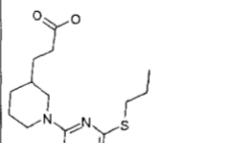
^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) δ 1,65-1,82 (m, 4H), 1,85-1,98 (m, 8H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 4,22-4,33 (m, 1H), 6,73-6,82 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).

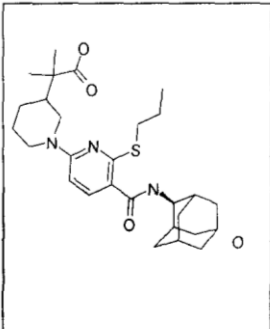
m/z (ESI+) (M+H)+ = 337; PXBT t_R =2,97 хвил.

Наведені далі Приклади приготровляють, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 11 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

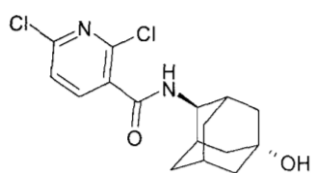
Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	79	2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,99 (3H, t), 1,35-1,43 (2H, m), 1,59 - 1,8 (9H, m), 1,96-2,14 (5H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,41 - 2,47 (2H, m), 2,53 - 2,63 (1H, m), 3,06 (2H, t), 3,10 (1H, dd), 3,4 - 3,5 (1H, m), 3,56-3,65 (1H, m), 3,71-3,8 (1H, m), 3,9-3,97 (1H, m), 4,42 (1H, s), 6,17 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,69 (1H, d), 12,2 (1H, s).	474; PXBT tR = 2,08 хвил.
	80	4-[[[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]аміно]метил]-циклогексан-1-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО- d_6) 0,96 (t, 3H), 1,15 - 1,42 (m, 4H), 1,43 - 2,21 (m, 21H), 3,00 (t, 2H), 3,10 - 3,20 (m, 2H), 3,19 - 3,65 (m, 1H), 3,79 - 3,89 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,96 - 7,09 (m, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 11,32 - 12,50 (m, 1H)	502
	81	4-[[[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]аміно]-циклогексан-1-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО- d_6) 0,96 (t, 3H), 1,13 - 1,49 (m, 7H), 1,51 - 1,75 (m, 8H), 1,86 - 2,07 (m, 9H), 2,09 - 2,22 (m, 1H), 2,99 (t, 2H), 3,64 - 3,79 (m, 1H), 3,80 - 3,89 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 2H)	488

	82 4-[[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-аміно]цикло-гексан-1-карбонова кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,95 (t, 3H), 1,32 (d, 2H), 1,47 - 1,80 (m, 13H), 1,81 - 2,09 (m, 8H), 2,33 - 2,45 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 3,88 - 4,02 (m, 1H), 4,20 - 4,56 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 2H)	488
	83 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,95 (3H, t), 1,24 - 1,48 (4H, m), 1,56 - 1,72 (9H, m), 1,81 - 1,88 (2H, m), 1,93 - 2,07 (5H, d), 2,13 - 2,27 (2H, m), 2,72 - 2,78 (1H, m), 2,90 - 3,06 (3H, m), 3,83 - 3,88 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,29 (1H, d), 4,43 (1H, s), 6,49 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,67 (1H, d), 12,16 (1H, s)	488; PXBT tR =2,19 хвил.
	84 1-[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піперидин-4-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,29 - 1,36 (2H, m), 1,44 - 1,75 (9H, m), 1,82 - 1,89 (2H, m), 1,93 - 2,07 (6H, m), 2,52 - 2,59 (1H, m), 2,96 - 3,10 (4H, m), 3,84 - 3,88 (1H, m), 4,23 - 4,30 (2H, m), 4,43 (1H, s), 6,55 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,69 (1H, d), 12,28 (1H, s)	474; PXBT tR =2,06 хвил.
	85 2-[(3R)-1-[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,95 (3H, t), 1,22 - 1,49 (4H, m), 1,55 - 1,74 (6H, m), 1,78 - 1,90 (3H, m), 1,92 - 2,07 (7H, m), 2,17 - 2,20 (2H, m), 2,72 - 2,78 (1H, m), 2,90 - 3,06 (3H, m), 3,84 - 3,88 (1H, m), 4,17 - 4,24 (1H, m), 4,26 - 4,33 (1H, m), 4,43 (1H, s), 6,49 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,67 (1H, d), 12,16 (1H, s)	488; PXBT tR =2,21 хвил.
	86 2-[1-[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,95 (3H, t), 1,09 - 1,20 (2H, m), 1,29 - 1,36 (2H, m), 1,5 - 1,74 (10H, m), 1,92 - 2,06 (6H, m), 2,17 (2H, d), 2,88 - 2,99 (4H, m), 3,83 - 3,89 (1H, m), 4,32 - 4,39 (2H, m), 4,43 (1H, s), 6,52 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,66 (1H, d), 12,11 (1H, s)	488; PXBT tR =2,13 хвил.

	87 (1R,5S)-3-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,97 (3H, t), 1,29 - 1,40 (3H, m), 1,58 - 1,74 (8H, m), 1,92 - 2,06 (5H, m), 2,18 - 2,21 (2H, m), 3,01 (2H, t), 3,50 (2H, d), 3,79 (2H, d), 3,83 - 3,88 (1H, m), 4,43 (1H, s), 6,15 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,28 (1H, s)	472; PXBT tR =2,03 хвил.
	88 1-[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,17 (3H, s), 1,31 - 1,40 (4H, m), 1,57 - 1,74 (8H, m), 1,92 - 2,07 (7H, m), 2,95 - 3,01 (2H, m), 3,19 - 3,26 (2H, m), 3,84 - 3,88 (1H, m), 3,95 - 4,03 (2H, m), 4,43 (1H, s), 6,54 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,44 (1H, s)	488; PXBT tR =2,22 хвил.
	89 1-[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,30 - 1,38 (2H, m), 1,59 - 1,74 (8H, m), 1,93 - 2,07 (5H, m), 2,11 - 2,28 (2H, m), 3,00 - 3,04 (2H, m), 3,17 - 3,25 (1H, m), 3,42 - 3,56 (2H, m), 3,60 - 3,70 (2H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 4,43 (1H, s), 6,17 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,53 (1H, s)	460; PXBT tR =2,02 хвил.
	90 2-[[[(3R)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,31 - 1,38 (2H, m), 1,59 - 1,73 (9H, m), 1,92 - 2,08 (5H, d), 2,14 - 2,18 (1H, m), 2,41 - 2,47 (2H, m), 2,53 - 2,59 (1H, m), 3,00 - 3,05 (2H, m), 3,08 - 3,12 (1H, m), 3,38 - 3,43 (1H, m), 3,52 - 3,60 (1H, m), 3,68 - 3,76 (1H, m), 3,87 - 3,88 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,13 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,18 (1H, s)	474; PXBT tR =2,11 хвил.
	91 3-[1-[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]пропанова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,97 (3H, t), 1,17 - 1,22 (2H, m), 1,31 - 1,57 (6H, m), 1,59 - 1,75 (8H, m), 1,79 - 1,87 (1H, m), 1,93 - 2,08 (5H, m), 2,29 (2H, t), 2,63 - 2,69 (1H, m), 2,91 - 3,07 (3H, m), 3,85 - 3,89 (1H, m), 4,17 - 4,23 (1H, m), 4,27 - 4,33 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,51 (1H, d), 7,60 (2H, d), 12,00 (1H, s)	500; PXBT tR =2,30 хвил.

	92 2-[1-[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-2-метил-пропанова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 0,96 (3H, t), 1,09 - 1,10 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,31 - 1,41 (4H, m), 1,55 - 1,66 (6H, m), 1,71 (4H, m), 1,95 - 2,04 (5H, m), 2,66 (1H, t), 2,80 (1H, t), 2,87 - 2,91 (1H, m), 3,09 - 3,16 (1H, m), 3,40 (2H, q), 3,86 (1H, s), 4,35 (1H, d), 4,45 (1H, d), 6,46 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,25 (1H, s)	516; PXBT t_R = 2,44 хвил.
---	---	---	--

Інтермедіат 11
2,6-дихлор-N-((2R,5S)-5-гідроксиадамантан-2-іл)нікотинамід



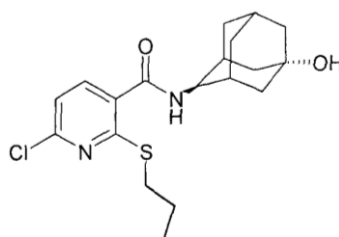
Розчин 2,6-дихлорнікотиноїлхлориду (25,2 г, 119,60 ммоль) у ДХМ (100 мл) краплями додають з перемішуванням до суспензії 4-аміноадамантан-1-олу (20,00 г, 119,6 ммоль) і N-етилдіізопропіламіну (24,83 мл, 143,52 ммоль) у ТГФ (400 мл) при 20°C протягом 30 хвил. під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі 18 год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (500 мл) і промивають послідовно водою (100 мл) і насиченим розсолем (50 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищують флеш-хроматографією на кремнеземі, з елюентним градієнтом 0→100% EtOAc у ДХМ. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи 2,6-дихлор-N-((5-гідроксиадамантан-2-іл)нікотинамід (20,65 г, 51 %) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,31-1,38 (2H, m), 1,60-1,67 (4H, d), 1,69-1,76 (2H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 1,99-2,00 (1H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,47 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,49 (1H, d).

m/z (ESI-) (M-H) $^-$ = 339; PXBT t_R =1,59 хвил.

Інтермедіат 12

6-хлор-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-2-пропілсульфаніл-піридин-3-карбоксамід



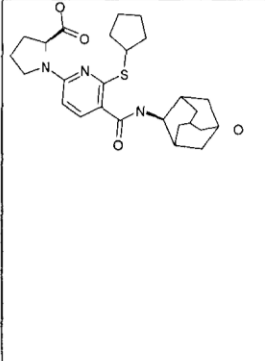
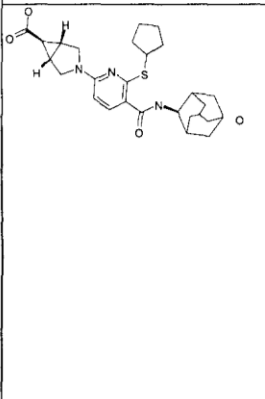
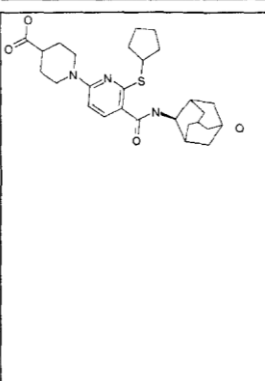
1-пропантіол (1,327 мл, 14,65 ммоль) додають одною порцією до 2,6-дихлор-N-((5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксаміду (5 г, 14,65 ммоль) і карбонату натрію (4,66 г, 43,96 ммоль) у ДМФ (50 мл). Отриману суспензію перемішують при 60°C 3 год. Суміш охолоджують, випарюють, додають ДХМ (250 мл) і промивають водою (3x50 мл) і розсолем (50 мл), сушать (MgSO_4), фільтрують і випарюють до отримання клейкої білої-жовтої твердої речовини, яку перетирають з 4:1 гексан:етилацетатом, фільтрують і сушать, отримуючи бажаний продукт як білу тверду речовину (5,0 г, 90%).

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 0,92 (3H, t), 1,22-1,3 (2H, m), 1,5-1,7 (8H, m), 1,85-1,96 (3H, m), 1,97-2,03 (2H, s), 3,0 (2H, t), 3,83-3,9 (1H, m), 4,34 (1H, s), 7,2 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,18 (1H, d).

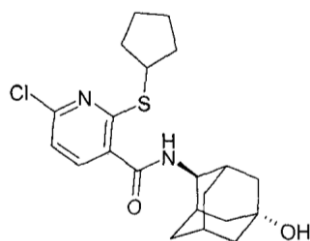
m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 381; PXBT t_R =2,34 хвил.

Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 13 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	93	2-[(3S)-1-[6-циклопентил-сульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,33-1,4 (2H, m), 1,45-1,78 (13H, m), 1,9-2,2 (8H, m), 2,36-2,48 (2H, m), 2,53 - 2,58 (1H, m), 3,08 (1H, dd), 3,37 - 3,41 (1H, m), 3,5-3,62 (1H, m), 3,63 - 3,75 (1H, m), 3,84-3,9 (1H, m), 3,95 - 4,04 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,12 (1H, d), 7,52 (1H, m), 7,64 (1H, d), 12,2 (1H, s).	500; PXBT tR = 2,25 хвил.
	94	2-[(3S)-1-[6-циклопентил-сульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,22-1,74 (17H, d), 1,82 - 2,26 (11 H, m), 2,72 - 2,79 (1H, m), 2,92 - 3,01 (1H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 3,93 - 4,01 (1H, m), 4,15 - 4,22 (1H, m), 4,26 - 4,32 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,48 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,61 (1H, d), 12,08 (1H, s)	514; PXBT tR = 2,34 хвил.
	95	2-[(3R)-1-[6-циклопентил-сульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,31 - 1,37 (2H, m), 1,49 - 1,73 (13H, m), 1,94 - 2,18 (8H, m), 2,42 (2H, d), 2,53 - 2,60 (1H, m), 3,08 - 3,12 (1H, m), 3,36 - 3,44 (1H, m), 3,53 - 3,60 (1H, m), 3,68 - 3,75 (1H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 3,96 - 4,04 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,12 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,14 (1H, s)	500; PXBT tR = 2,22 хвил.
	96	(3R)-1-[6-циклопентил-сульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-піридин-2-іл]піролідин-3-карбонова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,31 - 1,38 (2H, m), 1,50 - 1,73 (12H, m), 1,92 - 2,38 (9H, m), 3,19 - 3,24 (1H, m), 3,46 - 3,53 (2H, m), 3,61 - 3,68 (2H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 3,97 - 4,05 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,17 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,46 (1H, s)	486; PXBT tR = 2,14 хвил.

	97 (2S)-1-[6-циклопентил-сульфаніл-5-[[((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-карбамоїл]-піридин-2-іл]піролідин-2-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 1,32 - 1,73 (14H, m), 1,92 - 2,07 (9H, m), 2,17 - 2,34 (2H, m), 3,41 - 3,57 (2H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 3,95 - 4,02 (1H, m), 4,36 (1H, s), 4,50 - 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, d), 7,58 - 7,63 (2H, m), 12,40 (1H, s)	486; PXBT tR = 2,06 хвил.
	98 (1R,5S)-3-[6-циклопентил-сульфаніл-5-[[((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-карбамоїл]-піридин-2-іл]-3-азабіцикло-[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 1,32 - 1,39 (3H, m), 1,49 - 1,72 (12H, m), 1,93 - 2,04 (5H, m), 2,09 - 2,21 (4H, m), 3,48 - 3,53 (2H, m), 3,78 - 3,88 (3H, m), 3,95 - 4,02 (1H, m), 4,36 (1H, s), 6,14 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,61 (1H, d), 12,19 (1H, s)	498; PXBT tR = 2,15 хвил.
	99 1-[6-циклопентил-сульфаніл-5-[[((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-карбамоїл]-піридин-2-іл]піперидин-4-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 1,30 - 1,37 (2H, m), 1,47 - 1,73 (14H, m), 1,84 - 1,88 (2H, m), 1,94 - 2,14 (7H, m), 2,52 - 2,62 (1H, m), 3,03 - 3,10 (2H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 3,93 - 4,00 (1H, m), 4,22 - 4,29 (2H, m), 4,36 (1H, s), 6,53 (1H, d), 7,59 - 7,64 (2H, m), 12,19 (1H, s)	500; PXBT tR = 2,21 хвил.

Інтермедіат 13
6-хлор-2-циклопентилсульфаніл-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксамід

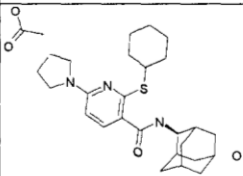
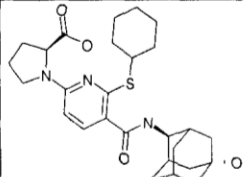
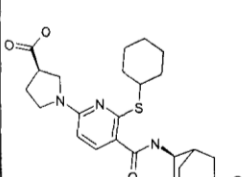
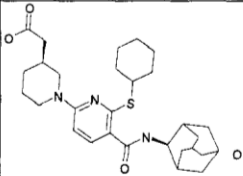


Цей інтермедіат приготують, як інтермедіат 12.

¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,31-1,37 (2H, m), 1,47-1,74 (12H, m), 1,94-2,00 (3H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,12-2,20 (2H, m), 3,90-3,97 (2H, m), 4,39 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,71 (1H, d), 8,22 (1H, d).

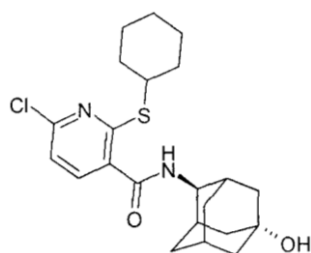
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 407; PXBT tR=2,52 хвил.

Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 14 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	100	2-[(3R)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,21 - 1,85 (m, 16H), 1,85 - 1,99 (m, 4H), 2,05 - 2,36 (m, 6H), 2,48 - 2,58 (m, 2H), 2,74 (quintet, 1H), 3,17 (t, 1H), 3,48 (q, 1H), 3,57 - 3,70 (m, 1H), 3,74 - 3,87 (m, 1H), 3,92 - 4,05 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,92 (d, 1H)	514
	101	(2S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-піридин-2-іл]піролідін-2-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,073 МГц, DMCO-d_6) 1,13 - 1,76 (m, 17H), 1,80 - 2,11 (m, 10H), 2,16 - 2,39 (m, 1H), 2,94 - 3,66 (m, 1H), 3,74 - 3,89 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 7,53 - 7,64 (m, 2H)	500
	102	(3R)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-піридин-2-іл]піролідін-3-карбонова кислота	^1H ЯМР (300,073 МГц, DMCO-d_6) 1,16 - 1,50 (m, 7H), 1,49 - 1,84 (m, 9H), 1,85 - 2,10 (m, 7H), 2,10 - 2,29 (m, 2H), 3,03 - 3,55 (m, 3H), 3,56 - 3,69 (m, 2H), 3,71 - 3,91 (m, 2H), 4,30 - 4,48 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H)	500
	103	2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) 1,25 - 1,46 (9H, m), 1,55 - 1,76 (10H, m), 1,80 - 2,07 (9H, m), 2,13 - 2,27 (2H, m), 2,73 - 2,79 (1H, m), 2,93 - 3,01 (1H, m), 3,68 - 3,77 (1H, m), 3,84 - 3,89 (1H, m), 4,17 - 4,28 (2H, m), 4,37 (1H, s), 6,48 (1H, d), 7,58 - 7,63 (2H, m), 12,09 (1H, s)	528; PXBT tR =2,47 хвил.

Інтермедіат 14

6-хлор-2-циклогексилсульфаніл-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксамід



^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,32-1,48 (7H, m), 1,56-1,74 (9H, m), 1,92-2,09 (7H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 3,88-3,93 (1H, m), 4,39 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,23 (1H, d).

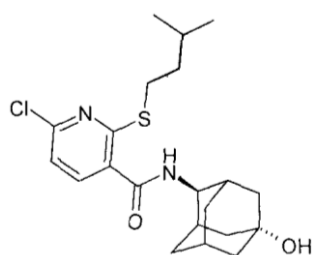
m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 421$; РХВТ $t_R = 2,64$ хвил.

Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 15 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Цей інтермедіат приготують, як інтермедіат 12.

Сполук	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e МН $^+$
	104	2-[(3S)-1-[5-[[((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-карбамоїл]-6-(3-метилбутилсульфаніл)-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,89 (6H, d), 1,22 - 1,56 (6H, m), 1,59 - 1,74 (8H, m), 1,79 - 2,06 (7H, m), 2,12 - 2,26 (2H, m), 2,73 - 2,79 (1H, m), 2,92 - 3,00 (2H, m), 3,03 - 3,11 (1H, m), 3,83 - 3,88 (1H, m), 4,21 - 4,29 (2H, m), 4,43 (1H, s), 6,49 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,67 (1H, d), 12,16 (1H, s)	516; РХВТ t_R =2,46 хвил.
	105	(3R)-1-[5-[[((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-карбамоїл]-6-(3-метилбутилсульфаніл)-піридин-2-іл]піролідин-3-карбонова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,91 (6H, d), 1,31 - 1,38 (2H, m), 1,49 - 1,56 (2H, m), 1,62 - 1,73 (7H, m), 1,92 - 2,08 (5H, m), 2,16 - 2,25 (2H, m), 3,04 - 3,10 (2H, m), 3,17 - 3,24 (1H, m), 3,45 - 3,53 (2H, m), 3,65 - 3,69 (2H, m), 3,87 - 3,88 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,17 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,45 (1H, s)	488; РХВТ t_R = 2,25 хвил.
	106	(1R,5S)-3-[5-[[((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-карбамоїл]-6-(3-метилбутилсульфаніл)-піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,91 (6H, d), 1,30 - 1,40 (3H, m), 1,48 - 1,54 (2H, m), 1,62 - 1,73 (7H, m), 1,92 - 2,07 (5H, m), 2,18 - 2,22 (2H, m), 3,04 - 3,08 (2H, m), 3,47 - 3,54 (2H, m), 3,79 - 3,87 (3H, m), 4,37 (1H, s), 6,15 (1H, d), 7,57 - 7,62 (2H, m), 12,20 (1H, s)	500; РХВТ t_R = 2,26 хвил.

Інтермедіат 15
6-хлор-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-2-(3-метилбутилсульфаніл)піридин-3-карбоксамід



^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 0,86-0,98 (6H, m), 1,30-1,38 (2H, m), 1,48-1,53 (2H, m), 1,62-1,74 (7H, m), 1,94-2,00 (3H, m), 2,07-2,10 (2H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,89-3,94 (1H, m), 4,39 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,72 (1H, d), 8,23 (1H, d).

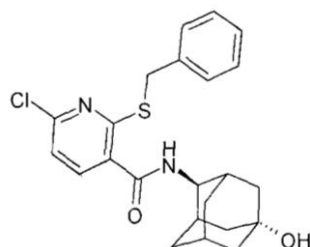
m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 409$; PXBT $t_R=2,61$ хвил.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 16 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Цей інтермедіат приготують, як інтермедіат 12.

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	107	2-[(3S)-1-[6-бензилсульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,21 - 1,46 (4H, m), 1,57 - 1,73 (8H, m), 1,78 - 2,05 (7H, m), 2,11 - 2,24 (2H, m), 2,72 - 2,80 (1H, m), 2,92 - 3,00 (1H, m), 3,82 - 3,87 (1H, m), 4,17 - 4,35 (4H, m), 6,51 (1H, d), 7,19 - 7,23 (1H, m), 7,26 - 7,28 (2H, m), 7,35 - 7,37 (2H, m), 7,65 - 7,70 (2H, m)	536; PXBT t_R =2,30 хвил.

Інтермедіат 16
2-бензилсульфаніл-6-хлор-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксамід



Цей інтермедіат приготують, як інтермедіат 12.

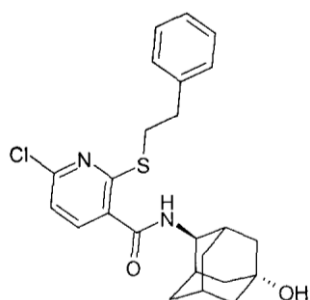
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,28-1,35 (2H, m), 1,58-1,73 (6H, m), 1,89-2,06 (5H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 4,33 (2H, s), 4,44 (1H, s), 7,21-7,25 (1H, m), 7,28-7,32 (3H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,78 (1H, d), 8,30 (1H, d).

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$; PXBT $t_R=2,44$ хвил.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 17 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	ПР.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	108	2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-6-фенетилсульфаніл]-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,21 - 1,51 (4H, m), 1,59 - 1,74 (7H, m), 1,79 - 2,06 (8H, m), 2,10 - 2,22 (2H, m), 2,74 - 2,80 (1H, m), 2,87 - 3,02 (3H, m), 3,22 - 3,40 (2H, m), 3,83 - 3,88 (1H, m), 4,24 - 4,30 (1H, m), 4,43 (1H, s), 6,52 (1H, d), 7,18 - 7,31 (5H, m), 7,62 - 7,68 (2H, d), 12,17 (1H, s)	550; PXBT t_R =2,41 хвил.

Інтермедіат 17
6-хлор-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-2-фенетилсульфаніл-піридин-3-карбоксамід



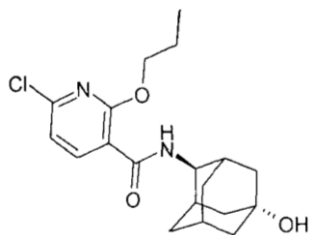
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,29-1,37 (2H, m), 1,60-1,66 (4H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 1,91-2,08 (5H, m), 2,89-2,93 (2H, m), 3,27-3,33 (2H, m), 3,87-3,92 (1H, m), 4,46 (1H, s), 7,20-7,26 (1H, m), 7,30-7,34 (5H, m), 7,77 (1H, d), 8,30 (1H, d).

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 443$; PXBT $t_R=2,59$ хвил.

Наведені далі Приклади приготавлиють, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 18 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполук	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e МН $^+$
	109	2-[[1-[[5-[[2-((1R,5S,6R)-6-гідрокси-2-адамантил)-карбамоїл]-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]-2-метил-пропанова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) 1,00 (3H, t), 1,23 - 1,34 (1H, m), 1,38 - 1,51 (3H, m), 1,63 - 1,93 (13H, m), 1,99 - 2,08 (3H, m), 2,13 - 2,28 (2H, m), 2,79 - 2,86 (1H, m), 2,98 - 3,06 (1H, m), 3,97 - 4,02 (1H, m), 4,09 - 4,16 (1H, m), 4,22 - 4,28 (1H, m), 4,32 - 4,40 (2H, m), 4,42 (1H, s), 6,44 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,03 (1H, d), 12,09 (1H, s)	472; PXBT t_R =2,21 хвил.
	110	2-[[1-[[5-[[2-((1R,5S,6R)-6-гідрокси-2-адамантил)-карбамоїл]-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]-2-метил-пропанова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) 0,99 (3H, t), 1,10 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,39 (2H, t), 1,47 (2H, d), 1,66 (5H, m), 1,73 (6H, m), 1,78 - 1,86 (2H, m), 2,02 - 2,07 (3H, m), 2,69 (1H, t), 2,84 (1H, t), 3,90 - 3,95 (1H, m), 4,25 - 4,28 (1H, m), 4,34 - 4,40 (2H, m), 4,42 (1H, s), 4,46 - 4,50 (1H, m), 6,41 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,03 (1H, d), 12,19 (1H, s)	500; PXBT t_R = 2,44 хвил.

Інтермедіат 18
6-хлор-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-2-пропокси-піридин-3-карбоксамід



Біс-натрій гексаметилдисиліламід 1,0М у ТГФ (1 мл, 1 ммоль) додають до 2,6-дихлор-N-(5-гідроксиадамантан-2-іл)нікотинаміду (341 мг, 1 ммоль) і нагрівають при 150°C протягом 2 год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (60 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і насиченим розсолем (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→100% EtOAc у ДХМ. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи 6-хлор-N-(5-

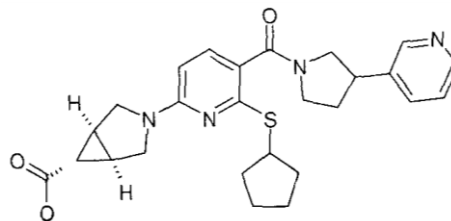
гідроксиадамантан-2-іл)-2-пропоксинікотинамід (341 мг, 93%) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 0,99 (3H, t), 1,41-1,45 (2H, m), 1,64-1,67 (4H, m), 1,72-1,84 (5H, m), 2,01-2,08 (3H, m), 3,96-4,01 (1H, m), 4,34 (2H, t), 4,49 (1H, s), 7,22 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,16 (1H, d).

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 365$; PXBT $t_R=2,39$ хвил.

Приклад 111

(1R,5S,6r)-3-(6-(циклопентилтіо)-5-(3-(піридин-3-іл)піролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-3-азабікло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота



Гідроксид моногідрату літію (102 мг, 2,44 ммоль) додають з перемішуванням до розчину (1R,5S,6r)-метил-3-(6-(циклопентилтіо)-5-(3-

(піридин-3-іл)піролідін-1-карбоніл)-піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилату (400 мг, 0,81 ммоль) у метанол (5 мл)/вода (2 мл). Отриманий розчин перемішують при зовнішній температурі 24 год. Органічний розчинник видаляють *in vacuo* і отриманий розчин підкислюють 1N лимонною кислотою. Отриману суспензію екстрагують EtOAc (3x30 мл). Об'єднані органічні шари промивають розчином HCl (pH 3, 30 мл), насиченим розсолем (30 мл), сушать (MgSO₄), фільтрують і випарюють, отримуючи (1R,5S,6r)-3-(6-(циклопентилтіо)-5-(3-(піридин-3-іл)піролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбонову кислоту (195 мг, 50%).

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) 1,25 (1H, s), 1,40 (1H, s), 1,50-1,72 (6H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,10-2,20 (3H, m), 2,29-2,35 (1H, m), 3,30-3,55 (5H, m), 3,64 (1H, s), 3,72-3,95 (3H, m), 4,01-4,07 (1H, m), 6,16 (1H, d), 7,30-7,80 (2H, m), 7,71 (1H, s), 8,40-8,60 (2H, m), 12,18 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 479.

(1R,5S,6r)-метил 3-(6-(циклопентилтіо)-5-(3-(піридин-3-іл)піролідін-1-карбоніл)-піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат, використаний як вихідний матеріал, приготують як описано нижче.

Оксалілхлорид (0,274 мл, 3,15 ммоль) краплями додають з перемішуванням до розчину 2-(циклопентилтіо)-6-((1R,5S,6r)-6-(метоксикарбоніл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл)нікотинової кислоти (380 мг, 1,05 ммоль) у ДХМ (5 мл)/ДМФ (1 крапля) при 0°C під нітрогеном. Отриманий розчин залишають нагрітись до зовнішньої температури і перемішують 2 год. Реакційну суміш випарюють до сухості і розчиняють у ДХМ (8 мл). Розчин охолоджують до 0°C, потім обробляють розчином 3-піролідін-3-ілпіридину (171 мг, 1,15 ммоль) і тріетиламіну (0,438 мл, 3,15 ммоль) у ДХМ (5 мл). Отриману реакцію залишають нагрітись до зовнішньої температури і перемішують при цій температурі 2 год. Реакційну суміш розріджують ДХМ (50 мл) і промивають послідовно 1N лимонною кислотою (30 мл), водою (30 мл) і насиченим розсолем (30 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→5% MeOH у ДХМ. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи (1R,5S,6r)-метил 3-(6-(циклопентилтіо)-5-(3-(піридин-3-іл)піролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат (400 мг, 77 %) як жовте масло.

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 493; PXBT t_R=1,84 хвил.

¹H ЯМР (400,13 МГц, CDCl₃) δ 1,58-1,70 (4H, m), 1,71-1,80 (3H, m), 2,11-2,20 (3H, m), 2,25 (2H, s), 2,36 (1H, s), 3,40-3,60 (4H, m), 3,69 (4H, s), 3,74-3,87 (4H, m), 4,05-4,12 (2H, m), 5,99 (1H, d), 7,20-7,30 (2H, m), 7,57 (1H, s), 8,40-8,60 (1H, m).

2-(циклопентилтіо)-6-((1R,5S,6r)-6-(метоксикарбоніл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл)нікотинову кислоту, використану як вихідний матеріал, приготують як описано нижче.

Розчин (1R,5S,6r)-метил 3-(5-(трет-бутоксикарбоніл)-6-(циклопентилтіо)піридин-2-іл)-

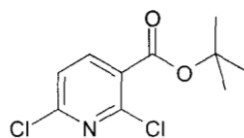
3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат (Інтермедіат 21, 968 мг, 2,31 ммоль) у гідрогенхлориді (4M у діоксані) (30 мл, 120,00 ммоль) перемішують при зовнішній температурі 5 год. Розчинник видаляють *in vacuo*, отримуючи 2-(циклопентилтіо)-6-((1R,5S,6r)-6-(метоксикарбоніл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл)нікотинову кислоту (760 мг, 91 %) як жовту тверду речовину.

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 363; PXBT t_R=2,48 хвил.

¹H ЯМР (300,072 МГц, CDCl₃) δ 1,50-1,80 (7H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,29 (2H, s), 3,61-3,71 (5H, m), 3,80-4,00 (2H, m), 4,02-4,11 (1H, m), 6,00 (1H, d), 8,03 (1H, d).

Інтермедіат 19

Трет-бутил 2,6-дихлорпіридин-3-карбоксилат

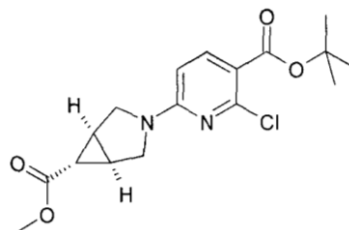


Суспензію 2,6-дихлорнікотинової кислоти (15 г, 78,13 ммоль) у толуолі (170 мл) нагрівають до 90°C під нітрогеном. До цієї суспензії краплями додають N,N-ДМФ-ди-трет-бутил ацеталь (74,9 мл, 312,50 ммоль). Отриманий розчин перемішують при 0°C протягом 5 год. Реакційну суміш випарюють до сухості і розчиняють у EtOAc (200 мл) і промивають послідовно насиченим NaHCO₃ (100 мл) і насиченим розсолем (50 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 10→30% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи трет-бутил 2,6-дихлорнікотинат (17,13 г, 88 %) як білосіреове масло.

¹H ЯМР (300,073 МГц, DMSO-d₆) δ 1,54 (9H, s), 7,67 (1H, d), 8,23 (1H, d)

Інтермедіат 20

Метил (1R,5S)-3-[6-хлор-5-[(2-метилпропан-2-іл)оксикарбоніл]піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат



Суспензію (1R,5S,6r)-метил 3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилату (2,99 г, 21,16 ммоль), трет-бутил 2,6-дихлорнікотинату (5 г, 20,15 ммоль) і тріетиламіну (3,37 мл, 24,18 ммоль) у DMA (50 мл) перемішують при зовнішній температурі протягом ночі. Реакційну суміш випарюють до сухості і розчиняють у EtOAc (150 мл) і промивають послідовно 1N лимонною кислотою (50 мл), водою (50 мл) і насиченим розсолем (50 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄,

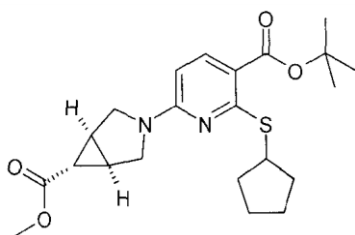
фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 10→30% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють, отримуючи (1R,5S,6r)-метил 3-(5-(трет-бутоксикарбоніл)-6-хлорпіридин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат (2,18 г, 31%).

^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) δ 1,47 (1H, t), 1,50 (9H, s), 2,19-2,21 (2H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,77 (2H, d), 6,12 (1H, d), 7,86 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 353; PXBT t_R =2,75 хвил.

Інтермедіат 21

Метил (1R,5S)-3-[6-циклопентилсульфаніл-5-[(2-метилпропан-2-іл)оксикарбоніл]-піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат



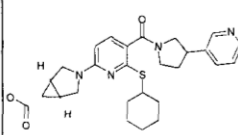
Циклопентантиол (1,157 мл, 10,81 ммоль) додають з перемішуванням до суспензії трет-бутоксиду калію (0,416 г, 3,71 ммоль) у DMA (4

мл). Отримай суспензію перемішують при зовнішній температурі 10 хвил. під нітроген потім обробляють розчин (1R,5S,6r)-метил 3-(5-(трет-бутоксикарбоніл)-6-хлорпіридин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат (1,09 г, 3,09 ммоль) у DMA (5 мл). Отриману реакцію перемішують при зовнішній температурі 2 год., потім обробляють насиченим розчином NH_4Cl (15 мл). Реакційну суміш розріджують EtOAc (75 мл) і промивають послідовно насиченим NH_4Cl (25 мл), водою (50 мл) і насиченим розсолем (50 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 10→30% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи (1R,5S,6r)-метил 3-(5-(трет-бутоксикарбоніл)-6-(циклопентилтіо)піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат (0,968 г, 74,9 %) як безбарвне масло.

^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) δ 1,55-1,82 (16H, m), 2,10-2,22 (2H, m), 2,27 (2H, t), 3,60 (2H, d), 3,70 (3H, s), 3,87 (2H, d), 4,00-4,08 (1H, m), 5,95 (1H, d), 7,90 (1H, d).

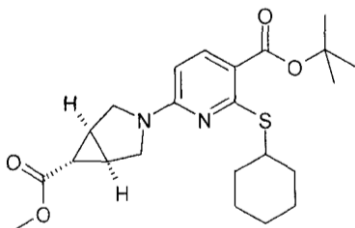
m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 419; PXBT t_R =3,43 хвил.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 111, використовуючи Інтермедіат 22 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	112	(1S,5R)-3-[6-циклогексилсульфаніл-5-(3-піридин-3-ілпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) 1,20 - 1,32 (4H, m), 1,38 - 1,45 (4H, m), 1,60 (1H, d), 1,72 (2H, s), 1,95 - 2,05 (3H, m), 2,18 (2H, s), 2,29 - 2,35 (1H, m), 3,25 - 3,49 (4H, m), 3,71 (4H, d), 6,16 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,65 - 7,80 (1H, m), 8,45 - 8,50 (2H, m), 11,80 (1H, br s)	493

Інтермедіат 22

Метил (1R,5S)-3-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2-метилпропан-2-іл)оксикарбоніл]-піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат

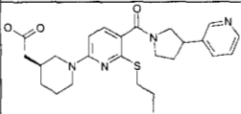
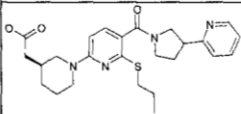
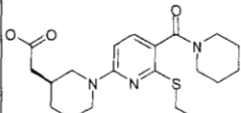
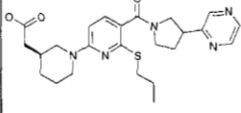
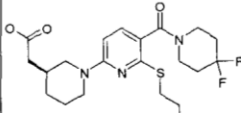


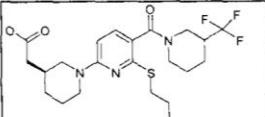
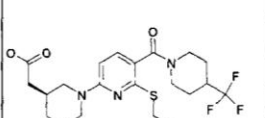
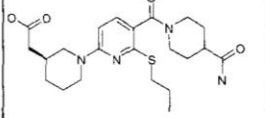
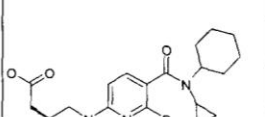
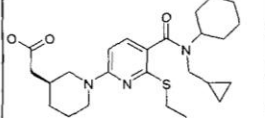
Інтермедіат 22 приготують з інтермедіату 20 використовуючи, спосіб приготування інтермедіату 21.

^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) δ 1,24-1,46 (5H, m), 1,49 (9H, s), 1,52 (1H, t), 1,55-1,65 (1H, m), 1,73-1,76 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,20-2,22 (2H, m), 3,52 (2H, d), 3,63 (3H, s), 3,70-3,85 (3H, m), 5,87 (1H, d), 7,83 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 433; PXBT t_R =3,60 хвил.

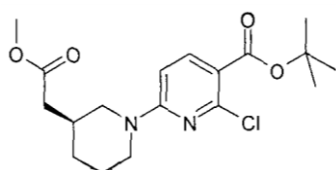
Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 111, використовуючи Інтермедіат 24 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	113	2-[(3S)-1-[6-пропілсульфат-ніл-5-(3-піридин-3-ілпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (500,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,99 (3H, t), 1,28 - 1,38 (1H, m), 1,51 - 1,54 (1H, m), 1,66 - 1,74 (3H, m), 1,86 - 1,90 (1H, m), 1,94 - 1,98 (1H, m), 2,01 - 2,05 (1H, m), 2,17 - 2,28 (2H, m), 2,34 - 2,38 (1H, m), 2,80 - 2,86 (1H, m), 3,00 - 3,07 (1H, m), 3,09 - 3,13 (2H, m), 3,38 - 3,45 (1H, m), 3,47 - 3,54 (2H, m), 3,57 - 3,64 (1H, m), 3,82 - 3,86 (1H, m), 4,07 - 4,13 (1H, m), 4,20 - 4,24 (1H, m), 6,48 (1H, d), 7,31 - 7,35 (2H, m), 7,69 (1H, d), 8,44 - 8,46 (1H, m), 8,53 (1H, d), 11,50 (1H, s)	469
	114	2-[(3S)-1-[6-пропілсульфат-ніл-5-(3-піридин-2-ілпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) 0,99 (3H, t), 1,27 (1H, m), 1,50 - 1,62 (1H, m), 1,63 - 1,78 (3H, m), 1,85 - 1,99 (1H, m), 2,00 - 2,10 (1H, m), 2,20 - 2,45 (4H, m), 2,68 - 2,80 (1H, m), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,01 - 3,09 (2H, m), 3,57 - 3,94 (5H, m), 4,10 - 4,30 (2H, m), 6,29 - 6,33 (1H, m), 7,19 - 7,35 (3H, m), 7,60 - 7,70 (1H, m), 8,58 (1H, d)	469
	115	2-[(3S)-1-[5-(піперидин-1-карбоніл)-6-пропілсульфат-ніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,94 (3H, t), 1,20 - 1,30 (1H, m), 1,44 - 1,49 (6H, m), 1,58 - 1,70 (5H, m), 1,81 - 1,89 (2H, m), 2,13 - 2,26 (2H, m), 2,71 - 2,76 (2H, m), 2,88 - 2,95 (1H, m), 2,98 - 3,09 (2H, m), 4,15 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,40 (1H, d), 7,25 (1H, d), 12,05 (1H, s)	406
	116	2-[(3S)-1-[6-пропілсульфат-ніл-5-(3-піразин-2-ілпіролідін-1-карбоніл)-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,94 (3H, s), 1,20 - 1,30 (1H, m), 1,35 - 1,50 (1H, m), 1,61 - 1,65 (3H, m), 1,75 - 1,90 (2H, m), 2,12 - 2,34 (4H, m), 2,65 - 2,75 (1H, m), 2,89 - 2,95 (1H, m), 2,95 - 3,01 (2H, m), 3,45 - 3,65 (5H, m), 4,10 - 4,20 (1H, m), 4,23 - 4,33 (1H, m), 6,50 (1H, s), 7,36 (1H, d), 8,52 - 8,69 (3H, m), 12,03 (1H, s)	470
	117	2-[(3S)-1-[5-(4,4-дифлуор-піперидин-1-карбоніл)-6-пропілсульфат-ніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,00 (3H, t), 1,31 - 1,39 (1H, m), 1,53 - 1,77 (4H, m), 1,92 - 2,09 (6H, m), 2,32 (2H, d), 2,75 - 2,82 (1H, m), 2,90 - 3,05 (1H, m), 3,05 - 3,15 (2H, m), 3,67 (4H, br s), 4,17 - 4,30 (2H, m), 6,33 (1H, d), 7,24 (1H, d)	442

	118 2-[(3S)-1-[6-пропілсульфаніл-5-[3-(трифлуорметил)-іперидин-1-карбоніл]-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (300,072 МГц, CDCl ₃) 1,00 (3H, t), 1,23 - 1,38 (1H, m), 1,50 - 1,81 (7H, m), 1,93 (1H, d), 2,00 - 2,15 (4H, m), 2,31 (2H, d), 2,39 (1H, br s), 2,73 - 3,01 (4H, m), 3,02 - 3,16 (2H, m), 4,10 - 4,30 (2H, m), 6,33 (1H, d), 7,22 (1H, d)	474
	119 2-[(3S)-1-[6-пропілсульфаніл-5-[4-(трифлуорметил)-іперидин-1-карбоніл]-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (300,072 МГц, CDCl ₃) 1,00 (3H, t), 1,28 - 1,38 (1H, m), 1,50 - 1,80 (6H, m), 1,83 - 1,95 (3H, m), 2,00 - 2,15 (3H, m), 2,22 - 2,32 (3H, m), 2,70 - 2,82 (1H, m), 2,83 - 3,02 (3H, m), 3,04 - 3,15 (2H, m), 4,22 (2H, m), 6,33 (1H, d), 7,25 (1H, d)	474
	120 2-[(3S)-1-[5-(4-карбамоїл-піперидин-1-карбоніл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d ₆) 0,94 (3H, t), 1,18 - 1,22 (1H, m), 1,40 - 1,53 (3H, m), 1,63 - 1,80 (5H, m), 1,81 - 1,89 (2H, m), 2,14 - 2,26 (2H, m), 2,30 - 2,36 (2H, m), 2,67 - 2,73 (1H, m), 2,88 - 2,97 (1H, m), 2,99 - 3,09 (2H, m), 4,16 (1H, d), 4,28 (1H, d), 6,51 (1H, d), 6,81 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,29 (1H, s), 12,17 (1H, s)	449
	121 2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-циклопропілкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d ₆) 0,43 - 0,53 (4H, m), 0,94 (3H, t), 1,10 - 1,20 (1H, m), 1,22 - 1,31 (3H, m), 1,40 - 1,50 (1H, m), 1,56 - 1,70 (5H, m), 1,73 - 1,91 (7H, m), 2,14 - 2,26 (2H, m), 2,53 - 2,62 (1H, m), 2,69 - 2,74 (1H, m), 2,89 - 2,96 (1H, m), 2,97 - 3,10 (2H, m), 3,80 - 3,90 (1H, m), 4,15 (1H, d), 4,26 (1H, d), 6,47 (1H, d), 7,30 (1H, d), 12,09 (1H, s)	460
	122 2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-циклопропілметилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d ₆) 0,20 (2H, s), 0,40 (2H, s), 0,94 (3H, t), 1,08 (3H, s), 1,20 - 1,35 (2H, m), 1,20 - 1,59 (13H, m), 1,80 - 1,93 (2H, m), 2,14 - 2,25 (2H, m), 2,65 - 2,75 (1H, m), 2,88 - 2,98 (1H, m), 3,00 - 3,20 (3H, m), 4,14 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,23 (1H, d), 11,90 (1H, d)	474

	123	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-етил-карбамоїл)-6-пропіл-сульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,94 (3H, t), 1,08 - 1,31 (5H, m), 1,34 - 1,45 (3H, m), 1,42 - 1,70 (13H, m), 1,82 - 1,92 (2H, m), 2,13 - 2,28 (2H, m), 2,80 (1H, t), 2,95 (1H, t), 3,01 - 3,10 (2H, m), 4,14 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,22 (1H, d), 12,10 (1H, s)	448
	124	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-пропан-2-іл-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,93 (3H, t), 1,10 - 1,85 (20H, m), 1,81 - 1,90 (3H, m), 2,14 - 2,26 (2H, m), 2,64 - 2,70 (1H, m), 2,83 - 2,95 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,58 (1H, s), 4,13 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,48 (1H, d), 7,16 (1H, d), 12,20 (1H, s)	462
	125	2-[(3S)-1-[5-(4-гідрокси-циклогексил)-карбамоїл]-6-пропіл-сульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (300,072 МГц, CDCl ₃) 1,02 (3H, t), 1,31 - 1,51 (5H, m), 1,52 - 1,63 (1H, m), 1,67 - 1,79 (3H, m), 1,90 - 2,17 (7H, m), 2,31 (2H, d), 2,79 - 2,86 (1H, m), 2,93 - 3,07 (1H, m), 3,08 - 3,20 (2H, m), 3,62 - 3,70 (1H, m), 3,85 - 4,03 (1H, m), 4,18 - 4,32 (2H, m), 6,35 (1H, d), 6,53 (1H, d), 7,78 (1H, d)	436
	126	2-[(3S)-1-[6-пропілсульфаніл-5-[3-[2-(трифлуорометил)-феніл]-піролідін-1-карбо-ніл]піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d ₆) 0,96 (3H, t), 1,25 (2H, m), 1,64 (7H, m), 1,83 - 1,90 (4H, m), 2,18 (2H, m), 2,60 - 3,07 (4H, m), 3,72 (1H, s), 4,00 - 4,13 (1H, m), 6,49 (1H, s), 7,43 (3H, s), 7,65 - 7,88 (3H, m), 12,09 (1H, s)	536; PXBT tR = 2,86 хвил.
	126b	2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-метилсульфоніл-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (700,03 МГц, ДМСО-d ₆) 0,97 (3H, t), 1,20 - 1,32 (2H, m), 1,35 - 1,49 (3H, m), 1,58 - 1,70 (3H, m), 1,79 - 1,90 (2H, m), 1,90 - 2,00 (4H, m), 2,00 - 2,10 (5H, m), 2,10 - 2,25 (3H, m), 2,75 (1H, t), 2,83 (3H, s), 2,90 - 3,00 (2H, m), 3,00 - 3,05 (1H, m), 3,90 (1H, s), 4,20 (1H, d), 4,25 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,75 (1H, d)	550; PXBT tR = 2,34 хвил.

Інтермедіат 23
Трет-бутил
(метоксикарбонілметил)-1-піперидил]піридин-3-карбоксилат



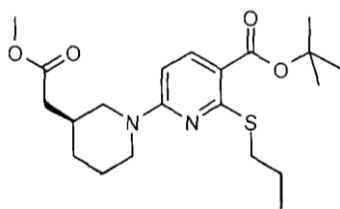
Інтермедіат 23 приготуюють з інтермедіату 19, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 20.

¹H ЯМР (499,8 МГц, CDCl₃) δ 1,23-1,31 (1H, m), 1,48-1,60 (10H, m), 1,69-1,74 (1H, m), 1,87-1,90 (1H, m), 2,01-2,05 (1H, m), 2,21-2,33 (2H, m), 2,80-2,85 (1H, m), 3,00-3,05 (1H, m), 3,68 (3H, s), 4,18 (2H, d), 6,45-6,47 (1H, m), 7,90-7,92 (1H, m).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 369; PXBT t_R=2,99 хвил.

Інтермедіат 24

Трет-бутил 6-[(3S)-3-(метоксикарбонілметил)-1-піперидил]-2-пропілсульфаніл-піридин-3-карбоксилат



Інтермедіат 24 приготують з інтермедіату 23, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 21.

^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) δ 1,04 (3H, t), 1,30-1,37 (1H, m), 1,53-1,63 (10H, m), 1,62-1,79 (3H, m), 1,89-1,93 (1H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 2,23-2,34 (2H, m), 2,74-2,87 (1H, m), 2,99-3,10 (3H, m), 3,69 (3H, s), 4,28 (2H, t), 6,28 (1H, d), 7,92 (1H, d).

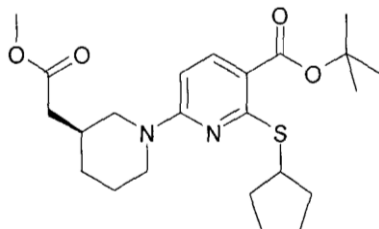
m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 409$; PXBT $t_R = 3,49$ хвил.

Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 111, використовуючи Інтермедіат 25 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	127	2-[(3S)-1-[6-циклопентил-сульфаніл-5-(3-піридин-3-ілпіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 1,20 - 1,30 (1H, m), 1,45 - 1,80 (8H, m), 1,81 - 1,89 (2H, m), 2,02 - 2,40 (6H, m), 2,71 (1H, t), 2,92 (1H, t), 3,25 - 3,65 (4H, m), 3,70 (1H, s), 4,05 (1H, t), 4,14 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,49 (1H, d), 7,30 - 7,40 (2H, m), 7,73 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,52 (1H, s), 12,05 (1H, s)	495
	128	2-[(3S)-1-[6-циклопентил-сульфаніл-5-(3-(2-гідроксипропан-2-іл)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 1,01 - 1,10 (7H, m), 1,17 - 1,70 (13H, m), 1,83 - 1,92 (3H, m), 2,07 - 2,26 (4H, m), 2,65 - 2,75 (2H, m), 2,85 - 2,96 (2H, m), 3,97 - 4,04 (1H, m), 4,12 - 4,18 (2H, m), 4,25 (1H, d), 6,49 (1H, d), 7,22 (1H, d), 12,06 (1H, s)	490

Інтермедіат 25

Трет-бутил 2-циклопентилсульфаніл-6-[(3S)-3-(метоксикарбонілметил)-1-піперидил]піридин-3-карбоксилат

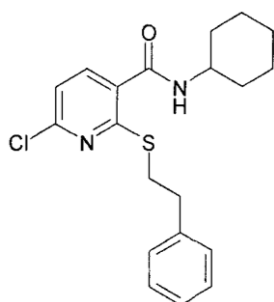


Інтермедіат 25 приготують з інтермедіату 23, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 21.

Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 111, використовуючи Інтермедіат 26 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	129	2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-фенетил-сульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO- d_6) 1,10 - 1,16 (1H, m), 1,20 - 1,35 (5H, m), 1,38 - 1,52 (1H, m), 1,57 - 1,92 (7H, m), 2,09 - 2,22 (2H, m), 2,72 - 2,81 (1H, m), 2,91 (2H, t), 2,93 - 3,05 (1H, m), 3,18 - 3,35 (3H, m), 3,64 - 3,67 (1H, m), 4,25 (2H, t), 6,50 (1H, d), 7,18 - 7,31 (5H, m), 7,64 (1H, d), 7,74 (1H, d), 12,07 (1H, s)	482
	130	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-фенетил-сульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl $_3$) 1,18 - 1,32 (6H, m), 1,35 - 1,46 (2H, m), 1,53 - 1,65 (2H, m), 1,65 - 1,75 (3H, m), 1,91 - 2,02 (2H, m), 2,24 (2H, d), 2,73 - 2,80 (1H, m), 2,90 - 3,10 (3H, m), 3,35 - 3,49 (2H, m), 3,93 - 4,02 (1H, m), 4,25 - 4,33 (2H, m), 6,38 (1H, d), 6,49 (1H, d), 7,19 - 7,32 (5H, m), 7,81 (1H, d)	482

Інтермедіат 26
6-хлор-N-циклогексил-2-фенетилсульфаніл-піридин-3-карбоксамід



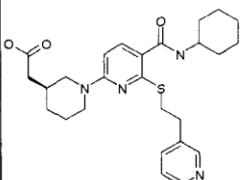
До розчину 2-фенілетантіол (295 мкл, 2,2 ммоль) у ДМФ (3 мл) додають NaHMDS (2,2 мл, 2,2 ммоль). Реакцію перемішують при зовнішній температурі 2 хвил., потім додають розчину 2,6-дихлор-N-циклогексил-піридин-3-карбоксаміду (Інтермедіат 1, 600 мг, 2,2 ммоль) у ДМФ (2 мл).

Реакцію перемішують при зовнішній температурі протягом 1 год. Розчинник випарюють під зниженим тиском і отриманий залишок розділяють між лимонною кислотою (20 мл) і EtOAc (40 мл). Шари розділяють і органічний шар промивають насиченим NaHCO $_3$ (20 мл), водою (20 мл) і розсолом (10 мл), потім сушать (MgSO $_4$), фільтрують і випарюють до твердої речовини, яку перетирають з EtOAc/ІН (1:9), отримуючи продукт як білу тверду речовину (700 мг, 85%).

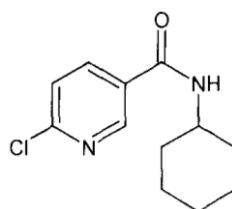
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO- d_6) δ 1,11-1,35 (5H, m), 1,57-1,60 (1H, m), 1,70-1,73 (2H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,65-3,72 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,28-7,34 (5H, m), 7,79 (1H, d), 8,38 (1H, d).

m/z (ESI $^+$) (M+H) $^+$ = 375; PXBT t_R =3,04 хвил.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 27 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	131	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(2-піридин-3-ілетилсульфаніл)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO- d_6) 1,23 (6H, d), 1,35 - 1,50 (1H, m), 1,57 - 1,87 (8H, m), 2,08 - 2,22 (2H, m), 2,76 (1H, t), 2,90 - 3,00 (2H, m), 3,20 - 3,40 (3H, m), 3,63 - 3,66 (1H, m), 4,26 (2H, t), 6,51 (1H, d), 7,30 - 7,34 (1H, m), 7,65 - 7,69 (2H, m), 7,82 (1H, d), 8,41 - 8,43 (1H, m), 8,45 (1H, d), 12,20 (1H, s)	483

Інтермедіат 27
6-хлор-N-циклогексил-2-(2-піридин-3-ілетилсульфаніл)піридин-3-карбоксамід



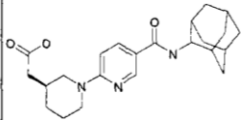
До розчину 6-хлорнікотинової кислоти (778 мг, 5 ммоль) і 1-гідроксибензотріазолу (565 мг, 5,43 ммоль) у ДХМ (25 мл) додають тріетиламін (1,5 мл, 10,86 ммоль), і потім EDAC.HCl (1,04 г, 5,43 ммоль). Через 5 хвил. додають циклогексиламін (565 мкл, 5 ммоль) і перемішують 16 год. Реакцію розріджують ДХМ (50 мл) і екстрагують насиченим розчином NaHCO₃ (50 мл), промивають 1N HCl (50 мл), водою (50 мл), розсолем (50 мл), потім сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник видаляють in vacuo, отримуючи 6-хлор-N-

циклогексилнікотинамід (950 мг, 79%) як кремову тверду речовину.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,12-1,18 (1H, m), 1,24-1,35 (4H, m), 1,61 (1H, d), 1,73-1,75 (2H, m), 1,81-1,82 (1H, m), 1,84 (1H, d), 3,74-3,78 (1H, m), 7,63-7,65 (1H, m), 8,22-8,25 (1H, m), 8,49 (1H, d), 8,81-8,82 (1H, m).

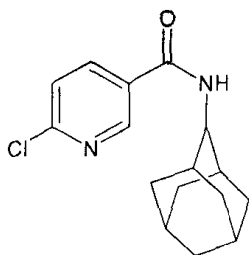
МС m/e (M-H)⁺ 237.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 30 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	¹ H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	134	2-[(3S)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d ₆) 1,25 - 1,44 (2H, m), 1,50 (2H, d), 1,68 (3H, d), 1,82 (8H, d), 1,93 (2H, d), 2,14 (3H, d), 2,23 - 2,29 (1H, m), 2,85 (2H, d), 4,01 (1H, t), 4,27 (2H, d), 6,82 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,94 - 7,97 (1H, m), 8,58 (1H, d), 12,18 (1H, s)	398; PXBT tR = 1,77 хвил.

Інтермедіат 30

N-адмантан-2-іл-6-хлорнікотинамід

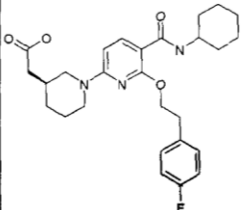


Інтермедіат 30 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 29.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,52 (2H, d), 1,72 (2H, s), 1,78-1,85 (6H, m), 1,98 (2H, s), 2,11 (2H, d), 4,04 (1H, t), 7,61-7,63 (1H, m), 8,21-8,29 (2H, m), 8,79-8,80 (1H, m).

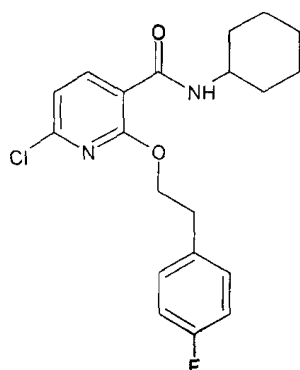
МС m/e (M-H)⁺ 291.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 31 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	¹ H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	135	2-[(3S)-1-[5-(2-(4-флуорфеніл)-етокси)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d ₆) 0,91-1,04 (3H, m), 1,21-1,28 (4H, m), 1,55-1,64 (7H, m), 1,82 (1H, d), 2,14 - 2,19 (1H, m), 2,22 - 2,28 (1H, m), 2,90 (2H, d), 3,10 (2H, t), 3,64 (1H, t), 4,16 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,66 - 4,70 (2H, m), 6,44 (1H, d), 7,13 - 7,18 (2H, m), 7,29 - 7,37 (3H, m), 7,99 (1H, d), 12,19 (1H, s)	484; PXBT tR = 2,91 хвил.

Інтермедіат 31

6-хлор-N-циклогексил-2-[2-(4-флуорфеніл)етокси]нікотинамід



2,6-дихлор-N-циклогексилнікотинамід (Інтермедіат 1, 273 мг, 1 ммоль) перемішують у 1,4-діоксані (4 мл). До цього розчину додають 4-флуорфенетилловий спирт (154 мг, 1,1 ммоль) і потім біс-натрій гексаметилдисиліламід 1,0М у ТГФ (1,1 мл, 1,1 ммоль). Трубку герметизують і

піддають мікрохвильовому нагріванню при 150°C (Biotage Initiator 300 Вт) протягом 2 год. Розчинник випарюють і залишок розріджують водою (15 мл) і екстрагують ДХМ (2x20 мл). Об'єднані екстракти промивають розсолем (20 мл) сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють. Сирий продукт очищають на SiO_2 (40 г) з елюентом етилацетат/ізогексан 0-40% і отримують 6-хлор-N-циклогексил-2-[2-(4-флуорфеніл)етокси]нікотинамід (153 мг, 40%) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 0,99-1,33 (5H, m), 1,54-1,74 (5H, m), 3,10 (2H, t), 3,65-3,72 (1H, m), 4,63 (2H, t), 7,12-7,18 (2H, m), 7,21 (1H, d), 7,35-7,39 (2H, m), 7,70 (1H, d), 8,11 (1H, d).

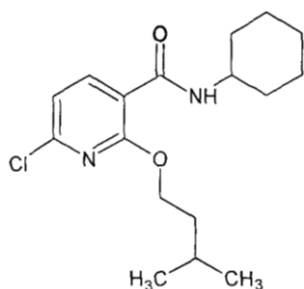
МС m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 377.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 32 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	136	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(3-метилбутоксипіридин-2-іл)-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) 0,95 (6H, d), 1,17 - 1,44 (7H, m), 1,55 - 1,68 (6H, m), 1,74 - 1,87 (5H, m), 2,12 - 2,26 (2H, m), 2,77 - 2,83 (1H, m), 2,96 - 3,02 (1H, m), 3,77 (1H, t), 4,14 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,39 - 4,43 (2H, m), 6,43 (1H, d), 7,67 (1H, d), 8,00 (1H, d), 12,19 (1H, bs).	432; PXBT tR = 3,04 хвил.

Інтермедіат 32

6-хлор-N-циклогексил-2-ізоамілнікотинамід



Інтермедіат 32 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 31.

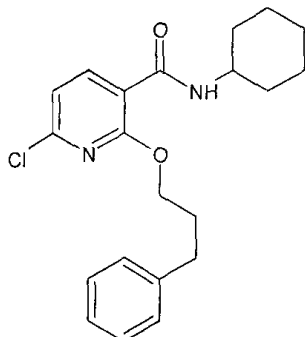
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 0,94 (6H, d), 1,17-1,24 (1H, m), 1,28 (2H, d), 1,36 (2H, t), 1,55-1,59 (1H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,66-1,71 (2H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,85 (1H, s), 3,77 (1H, t), 4,38 (2H, t), 7,20 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,09 (1H, d).

МС m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 325.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 33 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	137	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(3-фенілпропокси)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) 1,29 (7H, d), 1,54 - 1,67 (4H, m), 1,80 - 1,88 (4H, m), 2,04 - 2,26 (4H, m), 2,78 (3H, d), 2,96 (1H, d), 3,75 - 3,82 (1H, m), 4,11 (1H, d), 4,22 (1H, d), 4,34 - 4,40 (2H, m), 6,43 (1H, d), 7,18 - 7,24 (3H, m), 7,29 - 7,32 (2H, m), 7,70 (1H, d), 8,00 (1H, d), 12,17 (1H, s)	480; PXBT tR = 3,07 хвил.

Інтермедіат 33
6-хлор-N-циклогексил-2-(3-
фенілпропокси)нікотинамід



Інтермедіат 33 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 31.

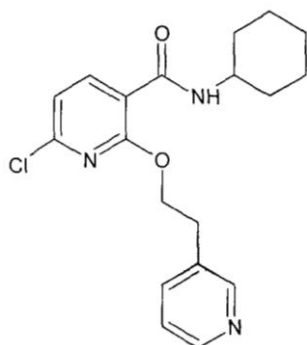
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,23 (5H, d), 1,56 (1H, d), 1,69 (2H, d), 1,86 (2H, d), 2,04-2,11 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,77-3,80 (1H, m), 4,33 (2H, t), 7,18-7,21 (2H, m), 7,22-7,24 (2H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 8,02 (1H, d), 8,07 (1H, d)

МС m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 373.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 34 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	138	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(2-піридин-3-ілетокси)-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 0,94 (2H, d), 1,05-1,35(4H, m), 1,39-1,70 (7H, m), 1,84 (2H, d), 2,14 - 2,20 (1H, m), 2,22 - 2,28 (1H, m), 2,83 (1H, d), 3,00 (1H, d), 3,14 (2H, t), 3,64 (1H, t), 4,15 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,69 - 4,73 (2H, m), 6,44 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,35 - 7,38 (1H, m), 7,75 - 7,77 (1H, m), 7,98 (1H, d), 8,45 - 8,47 (1H, m), 8,54 (1H, d), 12,19 (1H, s)	467; PX BT tR = 1,67 хвил.

Інтермедіат 34
6-хлор-N-циклогексил-2-(2-піридин-3-
ілетокси)нікотинамід



Інтермедіат 34 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 31.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,01-1,05 (1H, m), 1,08 (1H, s), 1,10-1,11 (1H, m), 1,14-1,18 (1H, m), 1,25 (1H, d), 1,53-1,57 (1H, m), 1,62-1,66 (2H, m), 1,69-1,74 (2H, m), 3,13 (2H, t), 3,66-3,70 (1H, m), 4,65 (2H, t), 7,21 (1H, d), 7,33-7,36 (1H, m), 7,73-7,78 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,45-8,46 (1H, m), 8,54 (1H, d).

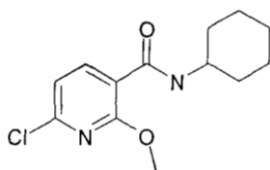
МС m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 360.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 35 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	139	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-метокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,31 (7H, d), 1,62 (4H, d), 1,84 (4H, d), 2,19 (2H, d), 2,79 - 2,84 (1H, m), 3,01 (1H, d), 3,75 - 3,78 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,30 (1H, d), 6,43 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,99 (1H, d), 12,19 (1H, s)	376; PXBT tR = 2,45 хвил.

Інтермедіат 35

6-хлор-N-циклогексил-2-метоксинікотинамід



Інтермедіат 35 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 31.

^1H ЯМР (499,8 МГц, DMSO-d_6) δ 1,19 (1H, d), 1,27-1,37 (4H, m), 1,57-1,59 (1H, m), 1,71 (2H, t), 1,83 (2H, d), 3,77 (1H, d), 3,97 (3H, d), 7,19-7,21 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,05-8,07 (1H, m).

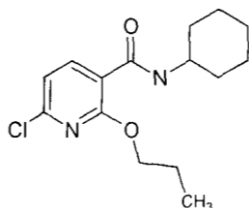
МС m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 269.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 36 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	140	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,02 (3H, t), 1,19 - 1,44 (7H, m), 1,56 (1H, d), 1,66 (3H, d), 1,81 (6H, d), 2,13 - 2,26 (2H, m), 2,77 - 2,83 (1H, m), 2,99 (1H, t), 3,77 (1H, t), 4,13 (1H, d), 4,23 - 4,35 (3H, m), 6,43 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,00 (1H, d), 12,17 (1H, s)	404; PXBT tR = 2,79 хвил.

Інтермедіат 36

6-хлор-N-циклогексил-2-пропоксинікотинамід



Інтермедіат 36 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 31.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,00 (3H, t), 1,17-1,39 (5H, m), 1,54-1,57 (1H, m), 1,67-1,70 (2H, m), 1,75-1,81 (2H, m), 1,84 (2H, s), 3,76-3,79 (1H, m), 4,30 (2H, t), 7,20 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,09 (1H, d).

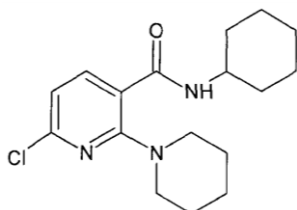
МС m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 297.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 37 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	141	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(1-піперидил)-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,16 (1H, d), 1,21 (1H, s), 1,25 (2H, d), 1,31 (1H, s), 1,34 (1H, s), 1,42 (1H, d), 1,54 (2H, d), 1,63 - 1,64 (5H, m), 1,71 (2H, d), 1,81 (2H, d), 1,86 (2H, s), 1,90 (1H, s), 2,12 - 2,17 (1H, m), 2,20 - 2,26 (1H, m), 2,72 - 2,97 (2H, m), 3,01 - 3,03 (4H, m), 3,71 (1H, t), 4,15 (1H, d), 4,22 (1H, d), 6,44 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,69 (1H, d), 12,16 (1H, s)	429; PXBT tR = 1,82 хвил.

Інтермедіат 37

6-хлор-N-циклогексил-2-піперидин-1-ілнікотинамід

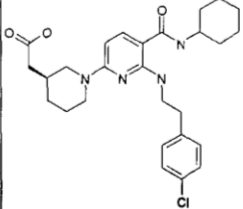


2,6-дихлор-N-циклогексилнікотинамід (273 мг, 1 ммоль), піперидин (109 мкл, 1,1 ммоль) і карбонат калію (345 мг, 2,5 ммоль) у бутиронітрилі (4 мл) герметизують у мікрохвильовій трубці і нагрівають (Biotage initiator) при 150°C 1 год. Реакцію розріджують водою (25 мл) і екстрагують ДХМ (2x25 мл). Об'єднані екстракти сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють. Сирий продукт очищають на SiO_2 (12 г) з елюентом етилацетат/ізогексан 0-30% і отримують 6-хлор-2 (піперидин)-N-циклогексил-нікотинамід (100 мг, 33%) як білий порошок.

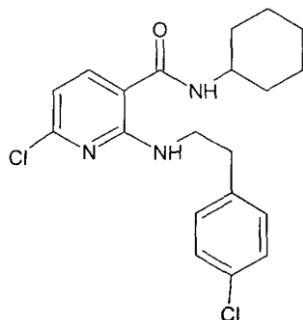
^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,21 (5H, d), 1,56-1,60 (7H, m), 1,69-1,73 (2H, m), 1,83 (2H, d), 3,29-3,30 (4H, m), 3,65-3,68 (1H, m), 6,80 (1H, d), 7,55 (1H, d), 8,31 (1H, d).

МС m/e (M+H) $^+$ 322.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 38 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	142	2-[(3S)-1-[6-[2-(4-хлорфеніл)-етиламіно]-5-(циклогексилкарбамоїл)-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,12 (1H, d), 1,25 (5H, s), 1,39 (1H, d), 1,45 (1H, d), 1,58 - 1,87 (8H, m), 2,12 - 2,17 (1H, m), 2,20 - 2,26 (1H, m), 2,74 (1H, d), 2,79 - 2,86 (2H, m), 2,86 (1H, m), 3,54 (2H, q), 3,64 (1H, s), 4,20 (2H, d), 5,95 (1H, d), 7,25 (2H, d), 7,34 (2H, d), 7,59 (1H, d), 7,76 (1H, t), 12,15 (1H, bs).	498; PXBT tR = 3,16 хвил.

Інтермедіат 38
6-хлор-2-[[2-(4-хлорфеніл)етил]аміно]-N-циклогексилнікотинамід

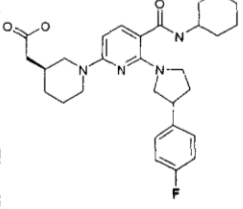


Інтермедіат 38 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

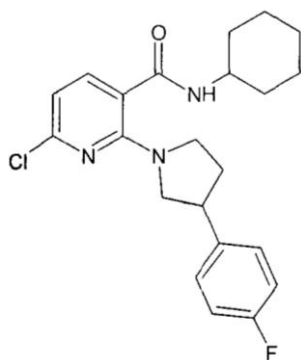
^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,09-1,29 (5H, m), 1,58-1,78 (5H, m), 2,85 (2H, t), 3,57 (2H, q), 3,68 (1H, d), 6,62 (1H, d), 7,28 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,94 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,62 (1H, t).

МС m/e (M+H) $^+$ 393.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 39 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	143	2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-[3-(4-флуорфеніл)-піролідін-1-іл]піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,09 - 1,30 (7H, m), 1,45 (1H, d), 1,38-1,80 (10H, m), 2,11 - 2,34 (3H, m), 2,64 - 2,73 (1H, m), 2,89 (1H, d), 3,52 (2H, d), 3,56 (1H, d), 3,61 (1H, d), 3,69 (1H, t), 4,18 (2H, d), 6,05 (1H, d), 7,12 - 7,17 (2H, m), 7,33 (3H, m), 7,79 (1H, d)	509; PXBT tR = 2,76 хвил.

Інтермедіат 39
6-хлор-N-циклогексил-2-[3-(4-флуорфеніл)піролідін-1-іл]нікотинамід



Інтермедіат 39 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

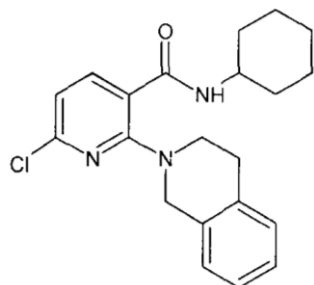
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,19 (5H, d), 1,66 (5H, d), 1,96-2,02 (1H, m), 2,26-2,28 (1H, m), 3,39 (1H, d), 3,44 (1H, d), 3,51-3,55 (2H, m), 3,63-3,66 (1H, m), 3,71-3,75 (1H, m), 6,65 (1H, d), 7,14-7,19 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,46 (1H, d), 8,31 (1H, d).

МС m/e ($M+H$) $^+$ 402.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 40 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	144	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,01 - 1,11 (3H, m), 1,20 - 1,30 (3H, m), 1,32-1,67 (4H, m), 1,68-1,93 (4H, m), 2,12 - 2,25 (2H, m), 2,71 - 2,77 (1H, m), 2,94-3,0 (3H, m), 3,49 (2H, t), 3,68 (1H, t), 4,10 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,30 (2H, s), 6,36 (1H, d), 7,15 (5H, d), 7,71 (1H, d), 8,36 (1H, d), 12,11(1H, bs)	477; PXBT tR = 2,85 хвил.

Інтермедіат 40
6-хлор-N-циклогексил-2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)нікотинамід



Інтермедіат 40 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

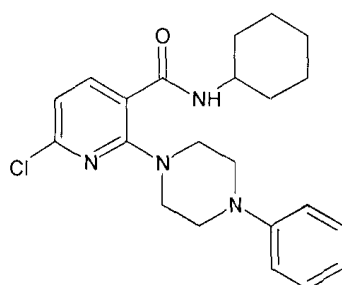
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,05-1,40 (5H, m), 1,53-1,61 (1H, m), 1,71 (1H, d), 1,68-1,73(1H, m), 1,85 (2H, d), 2,90 (2H, m), 3,63 (2H, t), 3,68-3,76 (1H, m), 4,47-4,57 (2H, m), 6,82 (1H, t), 7,15-7,19 (4H, m), 7,56 (1H, d), 8,35 (1H, d).

МС m/e ($M+H$) $^+$ 370.

Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 41 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	145	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(4-фенілпіперазин-1-іл)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,03-1,28 (7H, m), -1,29-1,51 (2H, m), 1,51-1,68 (3H, m), 1,68-1,84 (4H, m), 2,23 - 2,37 (3H, m), 2,76 - 2,82 (1H, m), 2,94 - 3,01 (1H, m), 3,24 (1H, s), 3,25 (6H, m), 3,72 - 3,75 (1H, m), 4,14 (1H, d), 4,23 (1H, d), 6,45 (1H, d), 6,81 (1H, t), 6,99 (2H, d), 7,22 - 7,26 (2H, m), 7,80 (1H, d), 8,43 (1H, d)	505; PXBT tR = 3,28 хвил.

Інтермедіат 41
6-хлор-N-циклогексил-2-(4-фенілпіперазин-1-іл)нікотинамід



Інтермедіат 41 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

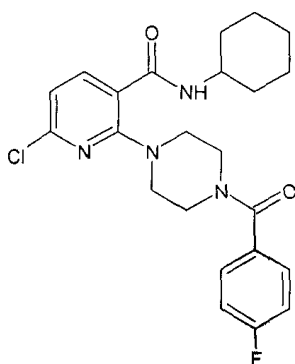
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,15-1,33 (5H, m), 1,51-1,61 (1H, m), 1,68-1,77 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 3,22 (1H, s), 3,24 (3H, t), 3,49 (4H, t), 3,71 (1H, t), 6,80 (1H, t), 6,88 (1H, d), 6,96-6,99 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,61 (1H, d), 8,32 (1H, d).

МС m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 399.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 42 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	146	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-[4-(4-флуор-бензоїл)-піперазин-1-іл]піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,05-1,43 (8H, m), 1,55-1,90 (8H, m), 2,11 - 2,25 (2H, m), 2,45 - 2,47 (1H, m), 2,71 - 2,77 (1H, m), 2,94 (1H, d), 3,15 (4H, s), 3,69 - 3,74 (4H, m), 4,11 (1H, d), 4,24 (1H, d), 6,41 (1H, d), 7,29 (2H, t), 7,51 - 7,55 (2H, m), 7,72 (1H, d), 8,25 (1H, d)	552; PXBT tR =2,53 хвил.

Інтермедіат 42
6-хлор-N-циклогексил-2-[4-(4-флуорбензоїл)піперазин-1-іл]нікотинамід



Інтермедіат 42 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,02-1,35 (6H, m), 1,58 (1H, d), 1,71 (2H, d), 1,83 (2H, d), 3,39 (5H, s), 3,64 - 3,69 (3H, m), 6,90 (1H, d), 7,27-7,32 (2H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,61 (1H, d), 8,36 (1H, d).

МС m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 445.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 22 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

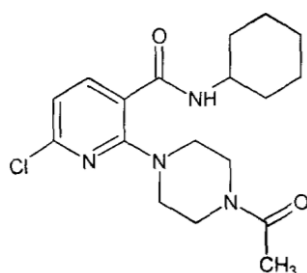
Сполук	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	147	2-[(3S)-1-[6-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-5-(циклогексил-карбамоїл)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,02-1,48 (7H, m), 1,51-1,98 (8H, m), 2,03 (3H, s), 2,18 (2H, d), 2,70 - 2,76 (1H, m), 2,94 (1H, t), 3,06 (2H, t), 3,12 (2H, t), 3,54 (4H, d), 3,70 - 3,72 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,25 (1H, d), 6,41 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,29 (1H, d), 11,98 (1H, vbs).	472; PXBT tR =1,99 хвил.

Інтермедіат 43
2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-6-хлор-N-циклогексилнікотинамід

149

97119

150



Інтермедіат 43 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

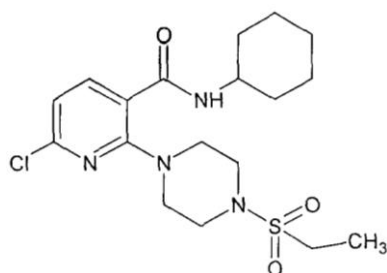
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,21 (5H, d), 1,59 (1H, d), 1,72 (2H, d), 1,84 (2H, d), 2,01 (3H, s), 3,36-3,39 (4H, m), 3,52 (4H, q), 3,66-3,70 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,60 (1H, d), 8,36 (1H, d).

МС m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 365.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 44 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	148	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(4-етилсульфоніл-піперазин-1-іл)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,07-1,50 (11H, m), 1,57 - 1,86 (8H, m), 2,13 - 2,25 (2H, m), 2,67 - 2,74 (1H, m), 2,94 (1H, d), 3,12 (2H, q), 3,28 (4H, d), 3,29 (4H, d), 4,10 (1H, d), 4,29 (1H, d), 6,39 (1H, d), 7,69 (1H, d), 8,14 (1H, d), 12,19 (1H, s)	522; PXBT tR =2,34 хвил.

Інтермедіат 44
6-хлор-N-циклогексил-2-[4-(етилсульфоніл)піперазин-1-іл]нікотинамід



Інтермедіат 44 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

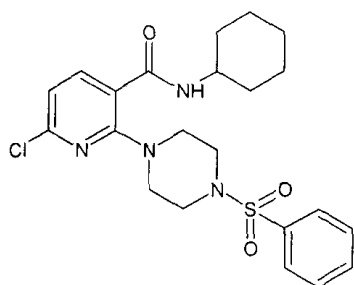
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,11-1,35 (8H, m), 1,54-1,62 (1H, m), 1,71 (2H, d), 1,83 (2H, s), 3,11 (2H, q), 3,25 (4H, t), 3,39-3,42 (4H, m), 3,63-3,70 (1H, m), 6,90 (1H, d), 7,60 (1H, d), 8,36 (1H, d).

МС m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 415.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 45 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	149	2-[(3S)-1-[6-[4-(бензол-сульфоніл)-піперазин-1-іл]-5-(циклогексил-карбамоїл)-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 0,74 - 1,42 (7H, m), 1,5-1,71 (7H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 2,13 - 2,24 (2H, m), 2,68 - 2,74 (1H, m), 2,99 (4H, s), 3,13 (4H, t), 3,52 - 3,59 (1H, m), 4,06 (1H, d), 4,28 (1H, d), 6,43 (1H, s), 7,68 - 7,73 (3H, m), 7,76 - 7,78 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,16 (1H, d), 12,22 (1H, s)	570; PXBT tR =2,66 хвил.

Інтермедіат 45
6-хлор-N-циклогексил-2-[4-(фенілсульфоніл)піперазин-1-іл]нікотинамід



Інтермедіат 45 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

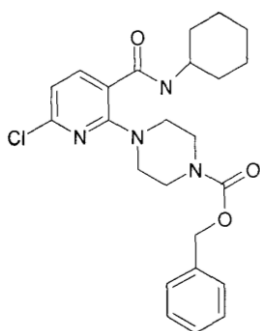
МС m/e (M+H)⁺ 464.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 46 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	¹ H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	150	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(4-фенілметокси-карбоніл-піперазин-1-іл)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 1,08-1,49 (7H, m), 1,53 - 1,87 (8H, m), 2,16 - 2,22 (2H, m), 2,72 - 2,78 (1H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,11 (4H, t), 3,55 (4H, s), 3,71(1H,s), 4,08 (1H, d), 4,24 (1H, d), 5,12 (2H, s), 6,41 (1H, d), 7,33 - 7,39 (5H, m), 7,75 (1H, d), 8,25 (1H, d), 12,12 (1H, bs)	564;PX BT tR =2,83 хвил.

Інтермедіат 46

Бензил 4-[6-хлор-3-(циклогексил-карбамоїл)піридин-2-іл]піперазин-1-карбоксилат



Інтермедіат 46 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,05-1,35 (5H, m), 1,58 (1H, d), 1,71 (2H, d), 1,83 (2H, d), 3,4-3,48 (4H, m), 3,50 (4H, s), 3,69 (1H, d), 5,11 (2H, s), 6,88 (1H, d), 7,32-7,39 (5H, m), 7,60 (1H, d), 8,35 (1H, d).

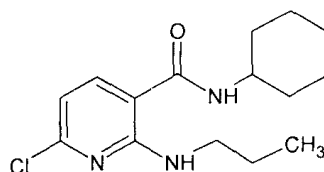
МС m/e (M+H)⁺ 457.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 47 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	¹ H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	151	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропіламіно-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆) 0,90 (3H, t), 1,27-1,30 (7H, m), 1,61-1,74 (10H, m), 2,10 - 2,24 (2H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 3,27 (2H, t), 3,67 (1H, bs), 4,19-4,24 (2H, m), 5,92 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,76 (1H, bs), 12,12 (1H, bs)	403; PXVT tR = 2,71 хвил.

Інтермедіат 47

6-хлор-N-циклгексил-2-(пропіламіно)нікотинамід



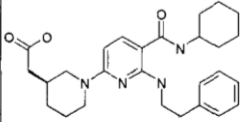
Інтермедіат 47 приготуюють, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,91 (3H, t), 1,21-35 (5H, m), 1,57 (3H, d), 1,75 (4H, d), 3,27-

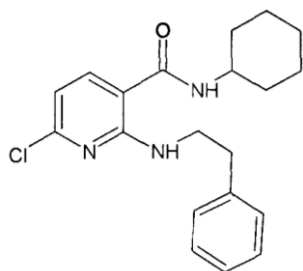
3,31 (2H, m), 3,70 (1H, m), 6,59 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,68 (1H, t).

МС (M+H)=296.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 48 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	152	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(фенетиламіно)-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,08 - 1,48 (7H, m), 1,58 - 1,88 (8H, m), 2,11 - 2,17 (1H, m), 2,21 - 2,26 (1H, m), 2,77 (4H, d), 3,55 (2H, s), 3,65 (1H, s), 4,24 (2H, d), 5,95 (1H, d), 7,17 - 7,31 (5H, m), 7,59 (1H, s), 7,76 (1H, d), 8,81 (1H, s), 12,16 (1H, s)	465; PXBT tR = 2,98 хвил.

Інтермедіат 48
6-хлор-N-циклогексил-2-[(2-фенілетил)аміно]нікотинамід

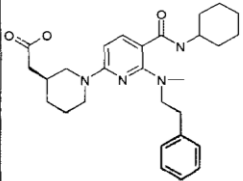


Інтермедіат 48 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

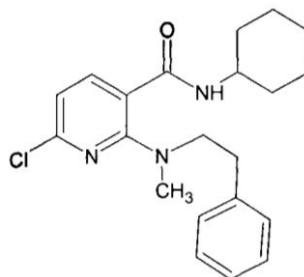
^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,24-1,30 (5H, m), 1,75 (5H, d), 2,85 (2H, t), 3,55-3,60 (2H, m), 3,60-3,71 (1H, m), 6,62 (1H, d), 7,21-7,32 (5H, m), 7,94 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,65 (1H, s).

МС (M+H)=358.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 49 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	153	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(метил-фенетил-аміно)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,19 (7H, d), 1,61 (8H, d), 1,81 - 1,89 (2H, m), 2,12 - 2,26 (1H, m), 2,70 - 2,75 (1H, m), 2,82 (4H, d), 2,93 (1H, t), 3,47 - 3,56 (2H, m), 3,62 - 3,66 (1H, m), 4,20 (2H, d), 6,26 (1H, d), 7,19 (3H, t), 7,27 (2H, d), 7,54 (1H, d), 8,00 (1H, d), 12,15 (1H, bs)	479; PXBT tR = 2,12 хвил.

Інтермедіат 49
6-хлор-N-циклогексил-2-[метил(2-фенілетил)аміно]нікотинамід

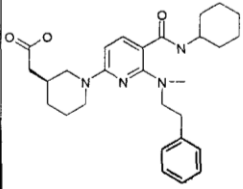


Інтермедіат 49 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

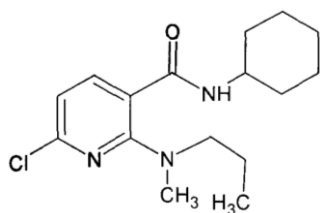
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,10-1,33 (5H, m), 1,50-1,80 (5H, m), 2,83 (2H, t), 2,94 (3H, s), 3,57 (1H, d), 3,59 (1H, d), 3,64-3,67 (1H, m), 6,69 (1H, d), 7,19-7,22 (1H, m), 7,25-7,32 (4H, m), 7,46 (1H, d), 8,32 (1H, d).

МС (M+H)=372.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 50 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	154	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(метил-пропіл-аміно)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 0,82 (3H, t), 1,08 - 1,71 (13H, m), 1,81 (4H, d), 2,10 - 2,22 (2H, m), 2,64 - 2,71 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,86 (1H, d), 3,14 - 3,25 (2H, m), 3,63 - 3,68 (1H, m), 4,11 (1H, d), 4,20 (1H, d), 6,18 (1H, d), 7,49 (1H, d), 8,22 (1H, d), 12,16 (1H, s)	417; PXBT tR = 1,64 хвил.

Інтермедіат 50
6-хлор-N-циклогексил-2-
[метил(пропіл)аміно]нікотинамід

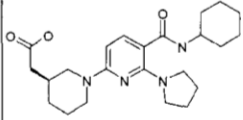


Інтермедіат 50 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

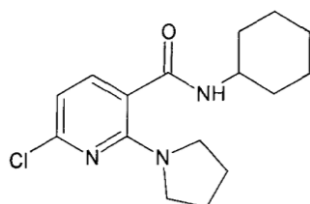
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 0,81 (3H, t), 1,10-1,34 (5H, m), 1,48-1,60 (3H, m), 1,69-1,73 (2H, m), 1,81 (2H, d), 2,89 (3H, s), 3,30-3,40 (2H, m), 3,63-3,67 (1H, m), 6,64 (1H, d), 7,42 (1H, d), 8,32 (1H, d).

МС (M+H)=310

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 51 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	155	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-піролідін-1-іл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,47-1,91 (19H, m), 2,14 - 2,21 (2H, m), 2,64 (1H, d), 2,86 (1H, s), 3,48 (4H, s), 3,68 (1H, m), 4,09 (1H, d), 4,19 (1H, d), 6,00 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,81 (1H, d), 12,16 (1H, bs)	415; PXBT tR = 1,85 хвил.

Інтермедіат 51
6-хлор-N-циклогексил-2-піролідін-1-ілнікотинамід

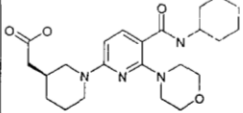


Інтермедіат 51 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

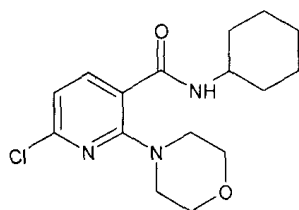
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 1,00-1,35 (6H, m), 1,50-1,71 (4H, m), 1,80-1,87 (6H, m), 3,33-3,37 (2H, m), 3,64-3,67 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,41 (1H, d), 8,28 (1H, d).

МС (M+H)=308.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 52 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e МН $^+$
	156	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-морфолін-4-іл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,10-1,48 (7H, m), 1,58 - 1,73 (4H, m), 1,75-1,92 (4H, m), 2,12 - 2,26 (2H, m), 2,73 - 2,79 (1H, m), 2,97 (1H, d), 3,09 (4H, t), 3,68 - 3,73 (5H, m), 4,12 (1H, d), 4,24 (1H, d), 6,41 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,33 (1H, d), 12,10 (1H, s)	431; PXBT t_R = 2,24 хвил.

Інтермедіат 52
6-хлор-N-циклогексил-2-морфолін-4-ілнікотинамід

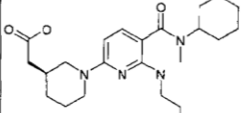


Інтермедіат 52 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

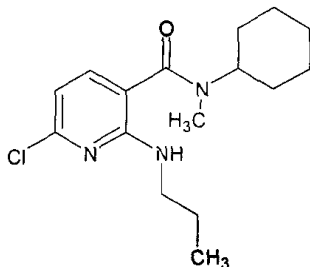
^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,02-1,33 (5H, m), 1,52-1,65 (1H, d), 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 3,30-3,40 (4H, m), 3,68-3,72 (5H, m), 6,88 (1H, d), 7,59 (1H, d), 8,30 (1H, d).

МС (M+H)=324.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 53 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e МН $^+$
	157	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-метил-карбамоїл)-6-пропіламіно-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,83 - 0,93 (3H, t), 1,04 - 1,27 (4H, m), 1,35-1,74 (9H, m), 1,74 - 1,91 (4H, m), 2,11 - 2,24 (2H, m), 2,62 - 2,70 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,88 (1H, m), 3,24-3,39 (2H, m), 3,82 - 3,88 (1H, m), 4,14 (1H, d), 4,21 (1H, d), 5,91 (1H, d), 6,51 (1H, t), 7,17 (1H, d), 12,10 (1H, bs).	417; PXBT t_R = 2,66 хвил.

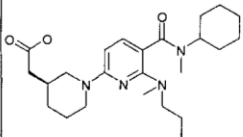
Інтермедіат 53
6-хлор-N-циклогексил-N-метил-2-(пропіламіно)нікотинамід



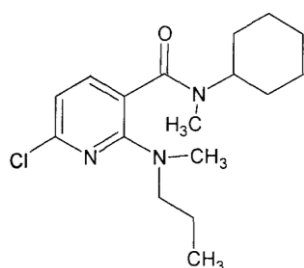
Інтермедіат 53 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

m/z (EI+) (M+H)+ = 310; PXBT t_R =2,93 хвил.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 54 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	158	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-метил-карбамоїл)-6-(метил-пропіл-аміно)піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (500,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,86 (3H, t), 1,11 - 1,33 (4H, m), 1,47 - 1,71 (10H, m), 1,78 (2H, d), 1,84 - 1,88 (1H, m), 1,92 - 1,97 (1H, m), 2,14 - 2,24 (2H, m), 2,75 (2H, d), 2,77 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,95 (2H, m), 4,02 (1H, d), 4,11 - 4,15 (1H, m), 6,04 (1H, d), 7,09 (1H, d), 11,85 (1H, vbs).	431; PXBT tR =2,47 хвил.

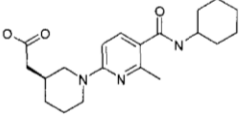
Інтермедіат 54
6-хлор-N-циклогексил-N-метил-2-[метил(пропіл)аміно]нікотинамід



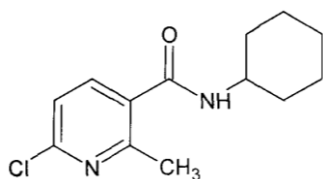
Інтермедіат 54 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 37.

m/z (EI $^+$) (M+H) $^+$ = 324; PXBT t_R=2,90 хвил.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 55 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	159	2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-метил-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,20 (7H, d), 1,71 (8H, d), 2,10 - 2,16 (1H, m), 2,22 - 2,27 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,65 - 2,71 (1H, m), 2,87 (1H, d), 3,66 - 3,69 (1H, m), 4,18 - 4,23 (2H, m), 6,59 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,87 (1H, s), 12,16 (1H, s)	360; PXBT tR = 1,18 хвил.

Інтермедіат 55
6-хлор-N-циклогексил-2-метилнікотинамід



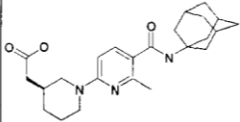
Розчин 2-метил-6-хлорнікотинової кислоти (300 мг, 1,75 ммоль) і 1-гідроксибензотріазолу (260 мг, 1,92 ммоль) перемішують у ДХМ (25 мл), потім додають тріетиламін (561 мкл, 4,02 ммоль) і EDAC (401 мг, 2,1 ммоль) і перемішують 5 хвил., потім додають циклогексиламін (201 мкл, 1,75

ммоль) і реакцію перемішують ще 16 год. при кімнатній температурі. Реакцію розріджують ДХМ (25 мл), промивають насиченим NaHCO₃, 1M HCl, водою, розсолом і сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник випарюють, отримуючи 6-хлор-2-метил-N-циклогексилнікотинамід (340 мг, 77%) як жовтувато-коричневий порошок.

^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,23 (5H, d), 1,58 (1H, s), 1,70-1,74 (2H, m), 1,82-1,85 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,72 (1H, t), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,37 (1H, d).

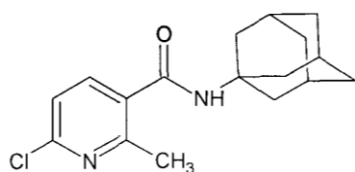
МС m/e (M+H) $^+$ 253.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 56 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	160	2-[(3S)-1-[5-(1-адмантил-карбамоїл)-6-метил-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,18 - 1,28 (1H, m), 1,35 - 1,45 (1H, m), 1,64 (7H, s), 1,80 - 1,86 (2H, m), 2,02 (9H, s), 2,10 - 2,16 (1H, m), 2,21 - 2,27 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,64 - 2,69 (1H, m), 2,83 - 2,89 (1H, m), 4,16 - 4,22 (2H, m), 6,57 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,45 (1H, s), 12,16 (1H, s)	412; PXBT tR = 1,50 хвил.

Інтермедіат 56

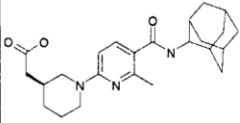
N-адмантан-1-іл-6-хлор-2-метилнікотинамід



Інтермедіат 56 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 55.

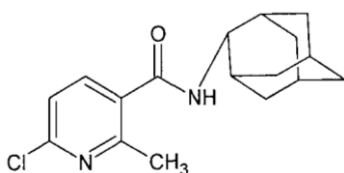
 ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,65 (6H, s), 2,04 (9H, s), 2,47 (3H, d), 7,36 (1H, d), 7,37-7,40 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,96 (1H, s).МС m/e (M+H) $^+$ 305.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 57 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	161	2-[(3S)-1-[5-(2-адмантил-карбамоїл)-6-метил-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,23 (1H, t), 1,40 (1H, t), 1,50 (2H, d), 1,63 - 1,67 (1H, m), 1,70 (2H, s), 1,82 (8H, d), 1,92 (2H, s), 2,06 (2H, d), 2,11 - 2,28 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,66 - 2,71 (1H, m), 2,88 (1H, d), 3,98 (1H, t), 4,21 (2H, d), 6,60 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,88 (1H, d), 12,18 (1H, bs)	412; PXBT tR = 1,52 хвил.

Інтермедіат 57

N-адмантан-2-іл-6-хлор-2-метилнікотинамід



Інтермедіат 57 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 55.

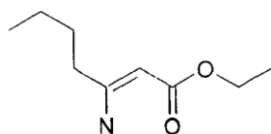
 ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,52 (2H, d), 1,71 (2H, s), 1,78-1,82 (5H, m), 1,85 (1H, s), 1,94 (2H, s), 2,03 (2H, d), 2,47 (3H, s), 4,04 (1H, d), 7,38-7,40 (1H, m), 7,73 (1H, d), 8,39 (1H, d).МС m/e (M+H) $^+$ 305.

Наведені далі Приклади приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 63 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e МН $^+$
	162	2-[[3-(3S)-1-[5-(2-адамантил-карбамоїл)-6-бутил-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 0,87 (3H, t), 1,24 - 1,33 (3H, m), 1,37 - 1,52 (3H, m), 1,57 - 1,66 (3H, m), 1,71 (2H, s), 1,79 (6H, d), 1,85 (2H, s), 1,93 (2H, s), 2,05 - 2,27 (4H, m), 2,68 - 2,76 (3H, m), 2,90 (1H, d), 3,99 (1H, d), 4,21 (2H, d), 6,58 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,86 (1H, d), 12,09 (1H, bs)	454; PXBT tR =2,08 хвил.
	163	3-[5-(2-адамантил-карбамоїл)-6-бутил-піридин-2-іл]-3-азабіцикло-[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота	^1H ЯМР (500,13 МГц, DMSO-d_6) 0,90 (3H, t), 1,35 (2H, q), 1,40 (1H, t), 1,56 (2H, d), 1,64 - 1,70 (2H, m), 1,76 (2H, s), 1,81 - 1,88 (6H, m), 1,98 (2H, s), 2,06 (2H, d), 2,19 (2H, s), 2,81 (2H, t), 3,50 (2H, d), 3,82 (2H, d), 4,03 (1H, s), 6,30 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,49 (1H, d)	438; PXBT tR =1,84 хвил.

Інтермедіат 58

Етил-3-аміногепт-2-еноат



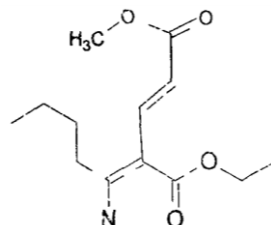
Етил 3-оксогептаноат (8,28 г, 48,13 ммоль) і ацетат амонію (18,55 г, 240 ммоль) перемішують в етанолі (80 мл) при кімнатній температурі 96 год. Розчинник випарюють і залишок перемішують у ДХМ (100 мл) протягом 30 хвил. Тверду речовину фільтрують і фільтрат промивають водою (50 мл), насиченим розсолон (50 мл) і сушать над MgSO_4 , фільтрують і випаюють, отримуючи етил 3-аміногепт-2-еноат (7,3 г, 94%) як блідожовте масло.

^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) δ 0,90 (3H, t), 1,19-1,29 (3H, m), 1,31-1,38 (2H, m), 1,47-1,57 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 4,09 (2H, q), 4,52 (1H, s).

МС m/e (M+H) $^+$ 172.

Інтермедіат 59

5-етил 1-метил-4-(1-амінопентиліден)пент-2-ендіоат



Етил-3-аміногепт-2-еноат (7,8 г, 45,16 ммоль) перемішують у толуолі (80 мл), додають метилпропіолат (4,865 мл 54,73 ммоль) і реакцію перемішують під N_2 при 100°C 96 год. Розчинник випарюють, отримуючи оранжеве масло. Хроматографія (SiO_2) з елюентом етилаце-

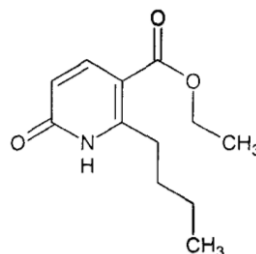
тат/ізогексан 20-40% дає 5-етил-1-метил-4-(1-амінопентиліден) пент-2-ендіоат (9,5 г, 81%) як жовте масло.

^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) δ 0,96 (3H, q), 1,35-1,50 (5H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 2,05 (1H, s), 2,54 (2H, t), 3,74 (3H, s), 4,13 (1H, q), 4,26 (2H, q), 6,21 (1H, d), 7,64-7,70 (1H, m).

МС m/e (M+H) $^+$ 256.

Інтермедіат 60

Етил-2-бутил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксилат



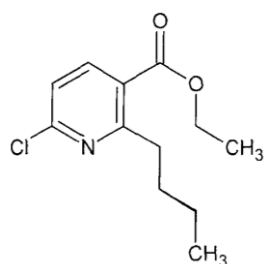
5-етил-1-метил-4-(1-амінопентиліден)пент-2-ендіоат (2 г, 7,8 ммоль) і трет-бутоксид натрію (100 мг, 1 ммоль) перемішують у NMP (20 мл). Розчин нагрівають при 180°C 4 год. і отримують дуже темний розчин. Після охолодження реакцію розріджують льодом/водою (50 мл) і отриманий осад фільтрують і промивають водою (10 мл) і сушать, отримуючи етил-2-бутил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксилат (1,35 г, 78%) як сірий порошок.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 0,90 (3H, t), 1,28 (3H, t), 1,31-1,38 (2H, m), 1,50-1,58 (2H, m), 2,90 (2H, m), 4,22 (2H, q), 6,21 (1H, d), 7,82 (1H, d), 11,97 (1H, s).

МС m/e (M+H) $^+$ 224.

Інтермедіат 61

Етил-2-бутил-6-хлорнікотинат



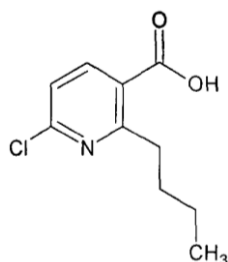
Етил-2-бутил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксилат (450 мг, 2,02 ммоль) перемішують у фосфорному оксихлориді (10 мл, 30,5 ммоль) і нагрівають до 120°C 2 год., отримуючи прозорий коричневий розчин. Реакцію випарюють і залишок вносять у EtOAc (25 мл), промивають водою (25 мл), насиченим розсолем (25 мл), потім сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють. Хроматографія залишку (SiO_2) з елюентом етилацетат/ізогексан 10-30% дає етил-2-бутил-6-хлорнікотинат (395 мг, 81%) як прозоре масло.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 0,91 (3H, t), 1,30-1,39 (5H, m), 1,58-1,65 (2H, m), 3,02 (2H, t), 4,34 (2H, q), 7,48 (1H, d), 8,16-8,19 (1H, m).

МС m/e (M+H)⁺ 242

Інтермедіат 62

2-бутил-6-хлорнікотинова кислота



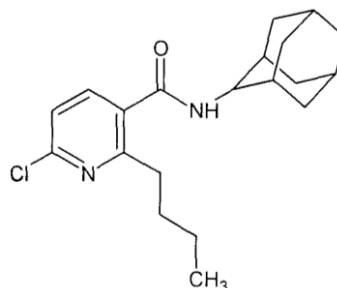
Етил 2-бутил-6-хлорнікотинат (395 мг, 1,63 ммоль) перемішують у метанолі (10 мл) і додають 2М гідроксид натрію (2 мл, 4 ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі 16 год. Розчинник випарюють і залишок вносять у лід/воду (10 мл) і підкислюють 2М HCl. Молочний розчин екстрагують ДХМ (2x15 мл) і об'єднані екстракти сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, перетирають з ізогексаном і отримують 2-бутил-6-хлорнікотинову кислоту (300 мг, 86%) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 0,90 (3H, t), 1,29-1,38 (2H, m), 1,58-1,66 (2H, m), 3,06 (2H, t), 7,45 (1H, d), 8,17 (1H, d), 13,41 (1H, s).

МС m/e (M+H)⁺ 214.

Інтермедіат 63

N-адамантан-2-іл-2-бутил-6-хлорнікотинамід

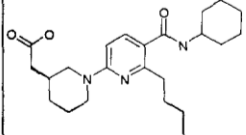


Розчин оксалілхлориду (0,105 мл, 1,20 ммоль) у ДХМ (2 мл) краплями додають з перемішуванням до суспензії 2-бутил-6-хлорнікотинової кислоти (214 мг, 1,00 ммоль) у ДХМ (25 мл) протягом 2 хвил. під нітрогеном. Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 4 год. Реакційну суміш випарюють до сухості і розчиняють у ДХМ (5 мл), потім краплями додають з перемішуванням до розчину 2-адамантанамін гідрохлориду (188 мг, 1,00 ммоль) і N-етилдіізопропіламіну (0,693 мл, 4,01 ммоль) у ДХМ (20 мл) протягом 2 хвил. під нітрогеном. Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 16 год. Реакційну суміш розріджують ДХМ (20 мл) і промивають послідовно 0,1 М HCl (20 мл), насиченим NaHCO_3 (20 мл) і насиченим розсолем (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи N-адамантан-2-іл-2-бутил-6-хлорнікотинамід (290 мг, 83%).

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 0,87 (3H, t), 1,24-1,34 (2H, m), 1,50 (2H, d), 1,57-1,64 (2H, m), 1,71 (2H, s), 1,82 (6H, d), 1,92 (2H, s), 2,03 (2H, d), 2,77 (2H, t), 4,05 (1H, t), 7,38 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,43 (1H, d).

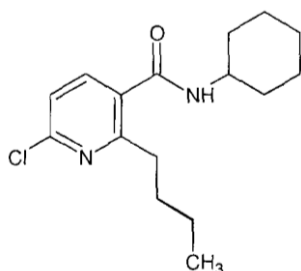
МС m/e (M+H)⁺ = 347

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 64 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	164	2-[(3S)-1-[6-бутил-5-(циклогексилкарбамоїл)-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) 0,87 (3H, t), 1,02-1,48 (10H, m), 1,55 - 1,88 (9H, m), 2,11 - 2,27 (2H, m), 2,75 (3H, t), 2,88 (1H, d), 3,67 (1H, s), 4,20 (2H, t), 6,57 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,84 (1H, d), 12,07 (1H, s)	402; PXBT tR = 1,65 хвил.

Інтермедіат 64

2-бутил-6-хлор-N-циклогексилнікотинамід



Інтермедіат 64 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 63.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 0,87 (3H, t), 1,09-1,36 (7H, m), 1,56-1,63 (3H, m), 1,70-1,74 (2H, m), 1,83 (2H, s), 2,78 (2H, t), 3,69-3,76 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,39 (1H, d).

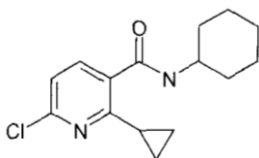
МС m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 295.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 65 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	165	2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-циклопропілпіридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 0,78 - 0,97 (6H, m), 1,07-1,45 (7H, d), 1,55-1,90 (7H, d), 2,10 - 2,23 (2H, m), 2,65 - 2,70 (1H, m), 2,84 - 2,91 (1H, m), 3,68 - 3,71 (1H, m), 4,09 (1H, d), 4,17 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,88 (1H, d), 12,09 (1H, s)	386 PXBT t_R = 2,2 хвил.

Інтермедіат 65

6-хлор-N-циклогексилнікотинамід



Розчин 6-хлор-2-циклопропілнікотинамід хлориду (WO2005/080342) (0,216 г, 1 ммоль) у ДХМ (2,5 мл) краплями додають з перемішуванням до розчину циклогексиламіну (0,171 мл, 1,50 ммоль) і N-етилдіізопропіламіну (0,606 мл, 3,50 ммоль) у ТГФ (5 мл) при 20°C протягом 2 хвил. під нітрогеном. Отриманий розчин перемішують при кімнат-

ній температурі 2 год. Реакційну суміш розріджують ДХМ (10 мл) і промивають послідовно 2M HCl (10 мл), насиченим NaHCO_3 (10 мл) і насиченим розсолем (10 мл). Органічний шар збирають з фазосепараторного картриджу (15 мл) і випарюють, отримуючи сирий продукт, який перетирають з Et_2O , отримуючи тверду речовину, яку збирають фільтруванням і сушать у вакуумі, отримуючи 6-хлор-N-циклогексил-2-циклопропілнікотинамід (79 %) як білу тверду речовину.

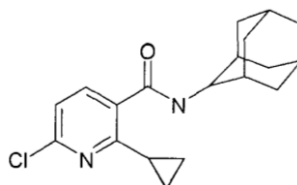
m/z (EI^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 279; PXBT t_R = 2,43 хвил.

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 66 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH^+
	166	2-[(3S)-1-[5-(2-адамантилкарбамоїл)-6-циклопропілпіридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 0,78 - 0,81 (2H, m), 0,84-1,00 (2H, m), 1,20-1,44 (2H, m), 1,51 (2H, d), 1,61 - 1,64 (1H, m), 1,71 (2H, s), 1,83 (8H, d), 1,94 (2H, s), 2,05 - 2,22 (4H, m), 2,42 - 2,46 (1H, m), 2,65 - 2,71 (1H, m), 2,88(1H, t), 4,01 (1H, t), 4,10 (1H, d), 4,18 (1H, d), 6,52 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,86 (1H, d), 12,01 (1H, vbs).	438 PXBT t_R = 2,74 хвил.

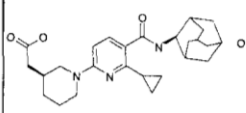
Інтермедіат 66

N-адамantan-2-іл-6-хлор-2-циклопропілнікотинамід



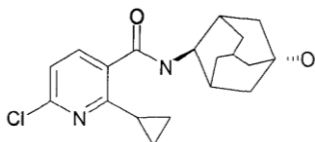
Інтермедіат 66 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 65.

m/z (EI+) (M+H)⁺ = 331; PXBT t_R =2,92 хвил.

Сполук	Пр.	Назва	¹ H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	167	2-[(3R)-1-[6-циклопропіл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]-піридин-2-іл]-3-піперидил]-оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d ₆) 0,78 - 0,81 (2H, m), 0,91 (1H, q), 0,97 (1H, t), 1,25 (2H, s), 1,33 (2H, d), 1,41 (1H, s), 1,63 (4H, d), 1,73 (2H, d), 1,79 (2H, d), 1,94 (1H, s), 1,98 (2H, d), 2,06 (2H, s), 2,10 - 2,15 (1H, m), 2,17 - 2,22 (1H, m), 2,41 - 2,46 (1H, m), 2,68 (1H, d), 2,88 (1H, d), 3,92 (1H, t), 4,09 (1H, d), 4,18 (1H, d), 4,37 (1H, s), 6,51 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,83 (1H, d), 11,99 (1H, bs)	454 PXBT t_R =1,75 хвил.

Інтермедіат 67

Транс-4-хлор-2-циклопропіл-N-((2R,5S)-5-гідроксиадамантил)нікотинамід

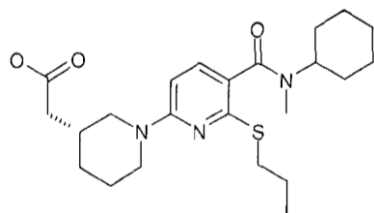


Інтермедіат 67 приготують, використовуючи спосіб приготування інтермедіату 65.

m/z (EI+) (M+H)⁺ = 347; PXBT t_R =1,86 хвил.

Приклад 168

2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-метил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота



6-хлор-N-циклогексил-2-пропілсульфаніл-піридин-3-карбоксамід (Інтермедіат 2, 1,46 г, 4,66 ммоль), метил-(R)-3-піперидин ацетат-гідрохлорид (0,90 г, 4,66 ммоль), K₂CO₃ (1,93 г, 13,98 ммоль) і бутиронітрил змішують у мікро-вильовій трубці і перемішують при 170°C 2 год. Відбувається перетворення слабозчинної білої суміші в оранжевий розчин. Більшу частину бутиронітрилу випарюють під зниженим тиском. Додають воду (20 мл) і продукт екстрагують EtOAc (2x40 мл), промивають розсоллом (10 мл), сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють під зниженим тиском, отримуючи оранжеве масло, яке вносять на Celite і очищають колонною флеш-хроматографією (SiO₂, градієнт елюенту: 0%→50%, гексан:EtOAc), отримуючи метил 2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-

Наведений далі Приклад приготують, як Приклад 1, використовуючи Інтермедіат 67 і належний аміноестерний вихідний матеріал:

пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат як жовтувате масло яке кристалізують, отримуючи білу тверду речовину (1,15 г, 57%).

Сиру суміш розчиняють у ТГФ (25 мл) під N₂ у сухій скляній посудині і додають 1N розчин LiHMDS (2,92 мл, 2,92 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі додають MeI (199 мкл, 3,12 ммоль) і отриманий прозорий жовтий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію припиняють і розділяють між EtOAc (50 мл) і насиченим водним NH₄Cl (20 мл). Водний шар екстрагують EtOAc (2x20 мл) і об'єднану органіку сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи прозору жовту гуму. Очищення колонною флеш-хроматографією (SiO₂, градієнт елюенту: гексан:EtOAc 30%→80% EtOAc) дає метил

2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-метил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат як безбарвну гуму (400 мг, 34%).

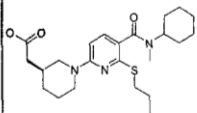
Цю гуму розчиняють у метанолі і додають 2N водний розчин NaOH (2,6 мл, 5,22 ммоль). Реакцію перемішують при кімнатній температурі 4 год. ТШХ показує відсутність вихідного матеріалу. MeOH випарюють під зниженим тиском і залишок підкислюють до pH 4,6. Продукт екстрагують у ДХМ (2x25 мл), промивають розсоллом (10 мл), сушать над MgSO₄ і розчинник випарюють під зниженим тиском, отримуючи 2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-метил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтову кислоту як безбарвну гуму, яку перетирають в етері і отримують білу тверду речовину (352 мг, 93%).

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,94 (3H, t), 1,00-1,09 (2H, m), 1,25-1,40 (2H, m), 1,47-1,55 (4H, m), 1,56-1,81 (8H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,20-2,26 (2H, m), 2,70-2,90 (4H, m), 2,95 (1H, m), 2,97-3,11 (2H, m), 4,15 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,23 (1H, d), 12,22 (1H, brs).

МС m/e MH⁺ 434.

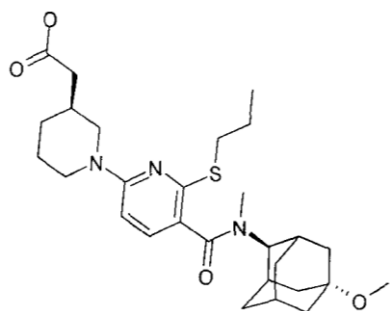
Наведений далі Приклад приготівляють, як Приклад 168, використовуючи Інтер-медіат 2 і

належний аміноестерний вихідний матеріал:

Сполука	Пр.	Назва	¹ H ЯМР δ	МС m/e MH ⁺
	169	2-[(3S)-1-{5-(циклогексил-метил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота	¹ H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d ₆) 0,94 (3H, t), 1,05 - 1,11 (2H, m), 1,20 - 1,30 (2H, m), 1,41 - 1,51 (4H, m), 1,56 - 1,69 (8H, m), 1,80 - 1,90 (2H, m), 2,14 - 2,26 (2H, m), 2,65 - 2,85 (4H, m), 2,85 - 2,95 (1H, m), 2,99 - 3,09 (2H, m), 4,15 (1H, d), 4,28 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,23 (1H, d), 12,15 (1H, br s)	434

Приклад 170

[(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-Метоксиадамantan-2-іл](метил)карбамоїл}-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]оцтова кислота



Розчин гідроксиду натрію (0,036 г, 0,9 ммоль) у воді (0,45 мл) краплями додають з перемішуванням до розчину метил [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-метоксиадамantan-2-іл](метил)карбамоїл}-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]ацетат (Інтермедіат 69, 96 мг, 0,18 ммоль) у MeOH (5 мл) при 18°C протягом 1 хвил. Отриманий розчин перемішують при 18°C 45 год. Реакційну суміш доводять до pH 4,5 2M HCl і реакційну суміш розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і насиченим розсолем (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають препаративною PXBT (колонка Phenomenex Gemini C18 110A (axia), кремнезем 5 мкм, діаметр 21 мм, довжина 100 мм), використовуючи знижено полярні суміші води (з 0,5% NH₃) і MeCN як елюенти. Фракції, що містять бажану сполуку, концентрують під зниженим тиском для видалення CH₃CN. Безбарвний розчин коригують до pH 4,5 2M HCl і білу тверду речовину відфільтровують і промивають водою (2x5 мл) і сушать у вакуумі, отримуючи [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-метоксиадамantan-2-іл](метил)карбамоїл}-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]оцтову кислоту (54 мг, 58%) як білу тверду речовину.

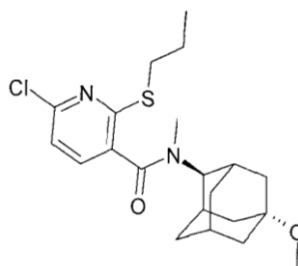
¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,21-1,33 (1H, m), 1,40-1,53 (3H, m), 1,58-1,77 (9H, m), 1,80-2,00 (4H, m), 2,14-2,26 (3H, m), 2,39-2,45 (2H, m), 2,70-2,75 (1H, m), 2,91-3,13 (9H, m), 4,01-

4,04 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 4,25-4,28 (1H, m), 6,51 (1H, d), 7,27 (1H, d), 12,09 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 516; PXBT t_R=2,67 хвил.

Інтермедіат 68

6-хлор-N-((2R,5S)-5-метоксиадамantan-2-іл)-N-метил-2-(пропілтіо)нікотинамід і 6-хлор-N-((2R,5S)-5-гідроксиадамantan-2-іл)-N-метил-2-(пропілтіо)нікотинамід



6-хлор-N-((2R,5S)-5-гідроксиадамantan-2-іл)-2-(пропілтіо)нікотинамід (Інтермедіат 12, 0,38 г, 1 ммоль) краплями додають до гідриду натрію (60%-на дисперсія у маслі) (0,043 г, 1,07 ммоль) у ДМФ (5 мл) і охолоджують до 0°C протягом 2 хвил. під нітрогеном. Отриману суспензію нагрівають і перемішують при 20°C 1 год. Температуру знижують до 0°C і додають метилйодид (0,069 мл, 1,1 ммоль) одною порцією і суспензію нагрівають і перемішують при 20°C ще 18 год. Реакційну суміш гасять насиченим водним хлоридом амонію (5 мл), потім розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (10 мл) і насиченим розсолем (10 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→100% EtOAc у ДХМ. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи 6-хлор-N-((2R,5S)-5-метоксиадамantan-2-іл)-N-метил-2-(пропілтіо)нікотинамід (0,077 г, 19%) як прозоре скло і 6-хлор-N-((2R,5S)-5-гідроксиадамantan-2-іл)-N-метил-2-(пропілтіо)нікотинамід (0,303 г, 77%) як білу тверду речовину.

6-хлор-N-((2R,5S)-5-метоксиадамantan-2-іл)-N-метил-2-(пропілтіо)нікотинамід

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,97 (1H, t), 1,49-1,55 (2H, m), 1,61-1,77 (8H, m), 1,92-1,99 (2H,

m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,39-2,46 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,11-3,16 (5H, m), 3,95-4,15 (1H, m), 7,29 (1H, d), 7,64 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 409; PXBT t_R =2,88 хвил.

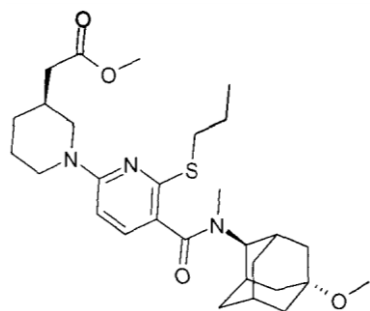
6-хлор-N-((2R,5S)-5-гідроксиадамantan-2-іл)-N-метил-2-(пропілтіо)нікотинамід

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 0,97 (1H, t), 1,46-1,52 (2H, m), 1,59-1,77 (8H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,10-2,14 (1H, m), 2,29-2,37 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,14 (2H, t), 3,95-4,12 (1H, m), 4,41 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,64 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 395; PXBT t_R =2,42 хвил.

Інтермедіат 69

Метил [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-метоксиадамantan-2-іл](метил)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл}піперидин-3-іл]ацетат

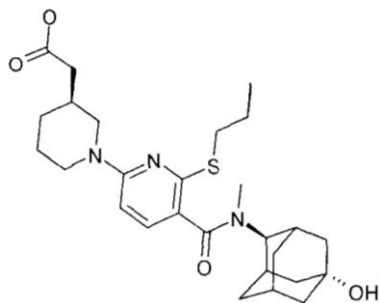


6-хлор-N-((2R,5S)-5-метоксиадамantan-2-іл)-N-метил-2-(пропілтіо)нікотинамід (0,074 г, 0,18 ммоль) додають до (S)-метил 2-(піперидин-3-іл)ацетату. HCl (0,053 г, 0,27 ммоль) і карбонат калію (0,088 г, 0,63 ммоль) у бутіронітрилі (3 мл) гріють при 130°C протягом 1 год. під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при 130°C 168 год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і розсолем (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, метил [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-метоксиадамantan-2-іл](метил)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл}піперидин-3-іл]ацетат (97 мг, 100%) як жовту гуму.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 530; PXBT t_R =3,13 хвил.

Приклад 171

[(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-гідроксиадамantan-2-іл](метил)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл}піперидин-3-іл]оцтова кислота



Розчин гідроксиду натрію (0,066 г, 1,65 ммоль) у воді (0,83 мл) краплями додають з перемішуванням до розчину метил [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-гідроксиадамantan-2-іл](метил)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл}піперидин-3-іл]ацетату (0,289 г, 0,73 ммоль) у бутіронітрилі (5 мл) і гріють при 130°C протягом 1 год. під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при 130°C 168 год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і розсолем (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→100% EtOAc у ДХМ. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-гідроксиадамantan-2-іл](метил)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл}піперидин-3-іл]ацетат (0,282 г, 75%) як білу тверду речовину.

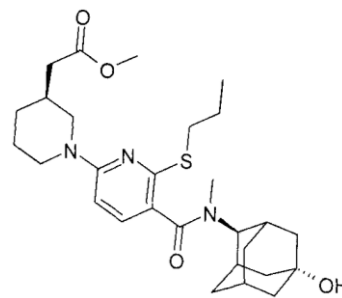
гідроксиадамantan-2-іл)(метил)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл}піперидин-3-іл]ацетату (171 мг, 0,33 ммоль) у MeOH (5 мл) при 18°C протягом 1 хвил. Отриманий розчин перемішують при 18°C 20 год. Реакційну суміш доводять до pH 4,5 2M HCl, розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і насиченим розсолем (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт. Залишок розчиняють у ДХМ (10 мл) і суспензію фільтрують через нейлоновий багатопоровий фільтр для видалення твердої речовини. Випарювання дає [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-гідроксиадамantan-2-іл](метил)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл}піперидин-3-іл]оцтову кислоту (162 мг, 98%) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 0,95 (3H, t), 1,24-1,29 (2H, m), 1,41-1,52 (3H, m), 1,57-1,72 (8H, m), 1,82-2,00 (4H, m), 2,10-2,26 (3H, m), 2,30-2,35 (2H, m), 2,69-2,75 (1H, m), 2,90-3,11 (6H, m), 3,99-4,03 (1H, m), 4,11-4,88 (1H, m), 4,24-4,30 (1H, m), 4,38 (1H, s), 6,51 (1H, d), 7,26 (1H, d), 12,09 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 502; PXBT t_R =2,29 хвил.

Інтермедіат 70

Метил [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-гідроксиадамantan-2-іл](метил)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл}піперидин-3-іл]ацетат

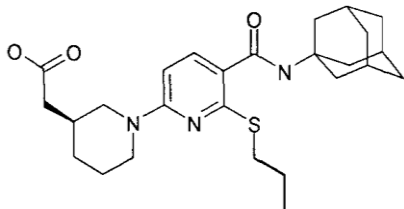


6-хлор-N-((2R,5S)-5-гідроксиадамantan-2-іл)-N-метил-2-(пропілтіо)нікотинамід (0,289 г, 0,73 ммоль) додають до (S)-метил 2-(піперидин-3-іл)ацетату. HCl (0,213 г, 1,1 ммоль) і карбонату калію (0,354 г, 2,56 ммоль) у бутіронітрилі (5 мл) і гріють при 130°C протягом 1 год. під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при 130°C 168 год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і розсолем (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→100% EtOAc у ДХМ. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил [(3S)-1-{5-[(2R,5S)-5-гідроксиадамantan-2-іл](метил)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл}піперидин-3-іл]ацетат (0,282 г, 75%) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 0,95 (3H, t), 1,27-1,32 (1H, m), 1,41-1,52 (3H, m), 1,58-1,70 (9H, m), 1,79-2,00 (4H, m), 2,11 (1H, s), 2,25-2,36 (4H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,90-3,10 (6H, m), 3,62 (3H, s), 3,99-4,03 (1H, m), 4,11-4,17 (1H, m), 4,22-4,28 (1H, m), 4,38 (1H, s), 6,52 (1H, d), 7,27 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 516; PXBT t_R =2,68 хвил.

Приклад 172
 {(3S)-1-[5-(Адамантан-1-ілкарбамоїл)-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}оцтова кислота



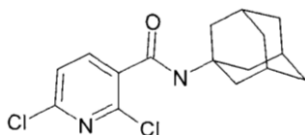
Розчин гідроксиду літію (0,053 г, 1,26 ммоль) у воді (1 мл) краплями додають з перемішуванням до розчину метил {(3S)-1-[5-(адамантан-1-ілкарбамоїл)-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}ацетату (Інтермедіат 73, 204 мг, 0,42 ммоль) у MeOH (3 мл) і ТГФ (2 мл) при 18°C протягом 1 хвил. Отриманий розчин перемішують при 18°C 20 год. Реакційну суміш доводять до pH 4,5 2M HCl і реакційну суміш розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і насиченим розсолом (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи {(3S)-1-[5-(адамантан-1-ілкарбамоїл)-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}оцтову кислоту (180 мг, 91%) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,21-1,49 (21H, m), 1,55-1,70 (9H, m), 1,78-1,89 (2H, m), 1,99-2,06 (9H, m), 2,11-2,25 (2H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 2,87-3,03 (3H, m), 4,19 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,45 (1H, d), 7,31 (1H, s), 7,53 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 472; PXBT t_R = 3,12 хвил.

Інтермедіат 71

N-адамантан-1-іл-2,6-дихлорнікотинамід

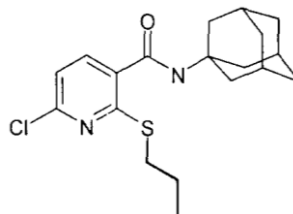


Розчин 2,6-дихлорнікотиніохлориду (4,21 г, 20 ммоль) у ДХМ (20 мл) краплями додають з перемішуванням до суспензії 1-аміноадамантану (3,03 г, 20 ммоль) і N-етилдіізопропіламіну (4,19 мл, 24 ммоль) у ДХМ (20 мл) при 0°C протягом 30 хвил. під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі 18 год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (500 мл) і промивають послідовно водою (100 мл) і насиченим розсолом (50 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирій продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→5% Et₂O у ДХМ. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи N-адамантан-1-іл-2,6-дихлорнікотинамід (5,57 г, 76 %) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,63-1,67 (6H, m), 2,01-2,08 (9H, m), 7,61 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,12 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 366; PXBT t_R = 2,66 хвил.

Інтермедіат 72
 N-адамантан-1-іл-6-хлор-2-(пропілтіо)нікотинамід



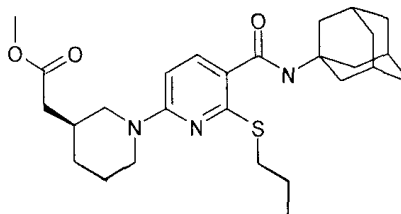
1-пропантіол (0,499 мл, 5,50 ммоль) краплями додають до N-адамантан-1-іл-2,6-дихлорнікотинамід (1,63 г, 5 ммоль) і карбонату калію (2,07 г, 15,00 ммоль) у бутиронітрилі (15 мл) при 20°C протягом 2 хвил. під нітрогеном. Отриману суспензію нагрівають при 150°C 2 год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (60 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і насиченим розсолом (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи N-адамантан-1-іл-6-хлор-2-(пропілтіо)нікотинамід (2,21 г, 100 %) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,97 (3H, t), 1,61-1,66 (8H, m), 2,01-2,07 (9H, m), 3,04 (2H, t), 7,24 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,94 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 365; PXBT t_R = 3,30 хвил.

Інтермедіат 73

Метил {(3S)-1-[5-(адамантан-1-ілкарбамоїл)-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}ацетат

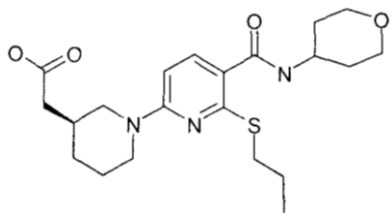


N-адамантан-1-іл-6-хлор-2-(пропілтіо)нікотинамід (0,365 г, 1 ммоль) додають до (S)-метил 2-(піперидин-3-іл)ацетат.HCl (0,194 г, 1 ммоль) і карбонату калію (0,415 г, 3 ммоль) у бутиронітрилі (4 мл) і нагрівають при 150°C 2 год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і розсолом (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирій продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→50% EtOAc у гексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил {(3S)-1-[5-(адамантан-1-ілкарбамоїл)-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}ацетат (0,215 г, 44%) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,22-1,33 (1H, m), 1,37-1,48 (1H, m), 1,55-1,69 (9H, m), 1,76-1,91 (2H, m), 1,99-2,06 (9H, m), 2,23-2,35 (2H, m), 2,72-2,78 (1H, m), 2,87-3,02 (3H, m), 3,61 (3H, s), 4,18 (1H, d), 4,26 (1H, d), 6,46 (1H, d), 7,31 (1H, s), 7,54 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 486; PXBT t_R = 3,54 хвил.

Приклад 173
 {(3S)-1-[6-(пропілтіо)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамоїл)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}оцтова кислота



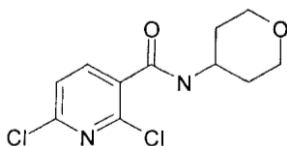
Розчин гідроксиду літію (0,055 г, 1,29 ммоль) у воді (1 мл) краплями додають з перемішуванням до розчину метил {(3S)-1-[6-(пропілтіо)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамоїл)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}ацетату (188 мг, 0,43 ммоль) у MeOH (3 мл) і ТГФ (2 мл) при 18°C, протягом 1 хвил. Отриманий розчин перемішують при 18°C 20 год. Реакційну суміш доводять до pH 4,5 2M HCl, розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і насиченим розсолем (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи {(3S)-1-[6-(пропілтіо)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамоїл)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}оцтову кислоту (191 мг, 100%) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,25-1,88 (11H, m), 2,13-2,25 (2H, m), 2,72-2,77 (1H, m), 2,85-3,02 (3H, m), 3,33-3,40 (2H, m), 3,84-3,90 (3H, m), 4,21 (1H, d), 4,30 (1H, d), 6,49 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,91 (1H, d), 12,18 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 422; PXBT t_R=2,05 хвил.

Інтермедіат 74

2,6-дихлор-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід



Розчин 2,6-дихлорнікотинамідхлориду (4,21 г, 20 ммоль) у ДХМ (20 мл) краплями додають з перемішуванням до суспензії 4-амінотетрагідропірану (2,03 г, 20 ммоль) і N-етилдіізопропіламіну (4,19 мл, 24 ммоль) у ДХМ (20 мл) при 0°C протягом 30 хвил. під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі 18 год. Реакційну суміш розріджують ДХМ (200 мл), і промивають послідовно водою (50 мл) і насиченим розсолем (50 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→100% EtOAc у ДХМ. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи 2,6-дихлор-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід (5,03 г, 92%) як білу тверду речовину.

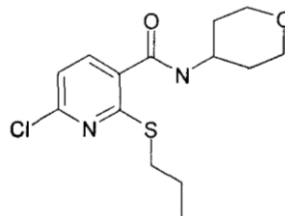
¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,43-1,53 (2H, m), 1,78-1,83 (2H, m), 3,37-3,43 (2H, m), 3,83-

3,88 (2H, m), 3,91-4,00 (1H, m), 7,66 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,65 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 273; PXBT t_R=1,28 хвил.

Інтермедіат 75

6-хлор-2-(пропілтіо)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід



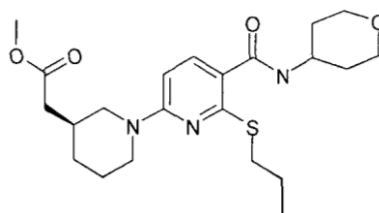
Гексаметилдисилазид натрію (1M у ТГФ) (9 мл, 9 ммоль) додають до розчину 1-пропантіолу (0,684 г, 9 ммоль) у ДМФ (14 мл) під N₂. Цей розчин додають до розчину 2,6-дихлор-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід (2,93 г, 9 ммоль) у ДМФ (14 мл) під N₂ і перемішують 18 год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (200 мл), і промивають послідовно водою (50 мл) і насиченим розсолем (50 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→50% EtOAc у ДХМ. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи 2,6-дихлор-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід (2,60 г, 92%) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,97 (3H, t), 1,45-1,55 (2H, m), 1,59-1,68 (2H, m), 1,75-1,79 (2H, m), 3,04 (2H, t), 3,34-3,43 (2H, m), 3,84-3,96 (3H, m), 7,29 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,49 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 315; PXBT t_R=2,17 хвил.

Інтермедіат 76

Метил {(3S)-1-[6-(пропілтіо)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамоїл)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}ацетат



6-хлор-2-(пропілтіо)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід (0,205 г, 0,65 ммоль) додають до (S)-метил 2-(піперидин-3-іл)ацетату. HCl (0,189 г, 0,98 ммоль) і карбонат калію (0,607 г, 2,93 ммоль) у бутіронітрилі (3 мл) нагрівають при 150°C 4 год. Реакційну суміш розріджують ДХМ (50 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і розсолем (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→100% EtOAc:MeOH (19:1) у гексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил {(3S)-1-[6-(пропілтіо)-5-(тетрагідро-2H-піран-4-

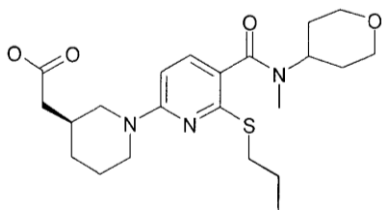
ілкарбамоїл)піридин-2-іл]-піперидин-3-іл]ацетат (0,214 г, 76%) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 0,95 (3H, t), 1,23-1,34 (1H, m), 1,37-1,93 (10H, m), 2,24-2,35 (2H, m), 2,73-2,79 (1H, m), 2,86-3,00 (3H, m), 3,33-3,41 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,83-3,93 (3H, m), 4,19 (1H, d), 4,29 (1H, d), 6,50 (1H, d), 7,64 (1H, m), 7,92 (1H, m).

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 436; PXBT t_R =2,46 хвил.

Приклад 174

[(3S)-1-{5-[метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]оцтова кислота



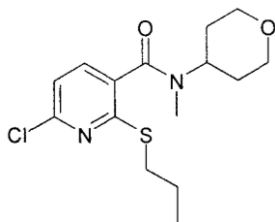
Розчин гідроксиду натрію (0,130 г, 3,25 ммоль) у воді (1,63 мл) краплями додають з перемішуванням до розчину метил [(3S)-1-{5-[метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]ацетату (293 мг, 0,65 ммоль) у MeOH (5 мл) при 18°C протягом 1 хвил. Отриманий розчин перемішують при 18°C 20 год. Реакційну суміш доводять до pH 4,5 2M HCl , розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і насиченим розсолем (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт. Залишок розчиняють у ДХМ (10 мл) і суспензію фільтрують через нейлоновий багатопоровий фільтр для видалення твердої речовини. Випарювання дає [(3S)-1-{5-[метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]оцтову кислоту (281 мг, 100%) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 0,93 (3H, t), 1,23-1,29 (1H, m), 1,40-1,92 (10H, m), 2,14-2,26 (2H, m), 2,67-3,55 (9H, m), 3,89 (2H, d), 4,15 (1H, d), 4,28 (1H, d), 4,36-4,66 (1H, m), 6,51 (1H, d), 7,26 (1H, d), 12,16 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 434; PXBT t_R =2,13 хвил.

Інтермедіат 77

6-хлор-N-метил-2-(пропілтіо)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід



6-хлор-2-(пропілтіо)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід (0,410 г, 1,3 ммоль) у ДМФ (4 мл) додають порціями до гідриду натрію (60%-на дисперсія у маслі) (0,063 г, 1,56 ммоль) у ДМФ (2

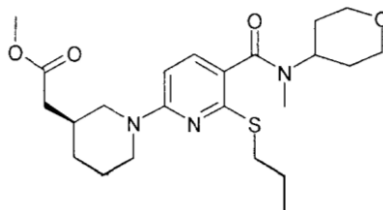
мл) і охолоджують до 0°C протягом 2 хвил. під нітрогеном і перемішують 25 хвил. Додають метилйодид (0,069 мл, 1,1 ммоль) одною порцією і суспензію нагрівають і перемішують при 20°C 72 год. Реакційну суміш гасять насиченим водним хлоридом амонію (5 мл), потім розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (10 мл) і насиченим розсолем (10 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→100% EtOAc у ДХМ. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи 6-хлор-N-метил-2-(пропілтіо)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід (0,422 г, 99%) як безбарвну прозору гуму.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) (ротамери) δ 0,95 (3H+3H, q), 1,18 (1H, t), 1,50-1,68 (4H+4H, m), 1,75-1,85 (2H+2H, m), 2,67 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,07-3,18 (3H+3H, m), 3,27-3,37 (1H, m), 3,42 ($^1\text{H}+^1\text{H}$, d), 3,81 ($^1\text{H}+^1\text{H}$, d), 3,93-3,97 ($^1\text{H}+^1\text{H}$, m), 4,53-4,63 (1H, m), 7,28-7,31 ($^1\text{H}+^1\text{H}$, m), 7,64-7,68 ($^1\text{H}+^1\text{H}$, m).

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 329; PXBT t_R =2,28 хвил.

Інтермедіат 78

Метил [(3S)-1-{5-[метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]ацетат



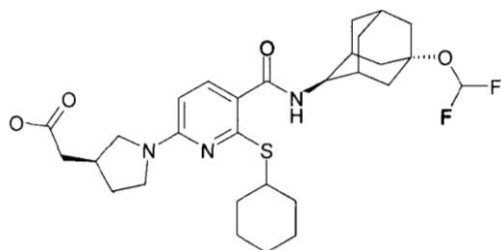
6-хлор-N-метил-2-(пропілтіо)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід (0,398 г, 1,21 ммоль) додають до (S)-метил 2-(піперидин-3-іл)ацетат.НCl (0,353 г, 1,82 ммоль) і карбонату калію (0,753 г, 5,45 ммоль) у бутіронітрилі (3 мл) і нагрівають при 150°C протягом 4 год. Реакційну суміш розріджують ДХМ (60 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і розсолем (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→100% EtOAc у ДХМ. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил [(3S)-1-{5-[метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамоїл]-6-(пропілтіо)піридин-2-іл]піперидин-3-іл]ацетат (0,310 г, 57%) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) δ 0,94 (2H, t), 1,25-1,31 (1H, m), 1,44-1,93 (10H, m), 2,25-2,36 (2H, m), 2,68-2,84 (4H, m), 2,88-3,11 (3H, m), 3,13-3,49 (2H, m), 3,83-3,94 (2H, m), 4,14 (1H, d), 4,24-4,27 (1H, m), 6,52 (1H, d), 7,26 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 450; PXBT t_R =2,52 хвил.

Приклад 175

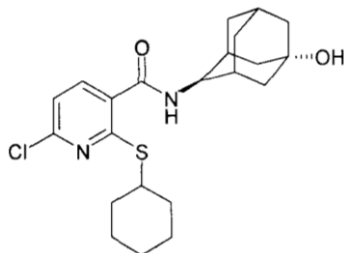
2-[(3S)-1-{6-циклогексилсульфаніл-5-[[[2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідин-3-іл]оцтова кислота



До розчину метил 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетату (600 мг, 1,04 ммоль) у метанолі (30 мл) додають 2М гідроксид натрію (5,19 мл, 10,39 ммоль) і суміш перемішують при зовнішній температурі 20 год. Реакцію підкислюють 1М лимонною кислотою (30 мл), випарюють до приблизно половини об'єму, потім додають етилацетат (50 мл) і суміш промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи бажаний продукт (430 мг, 73%) як білий порошок.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,22-1,47 (7H, m), 1,55-1,64 (1H, m), 1,66-1,79 (3H, m), 1,81-2,25 (14H, m), 2,36-2,46 (2H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 3,08 (1H, dd), 3,36-3,40 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,7-3,85 (2H, m), 3,9-3,96 (1H, m), 6,12 (1H, d), 6,86 (1H, t), 7,6 (1H, d), 7,62 (1H, d), 12,15 (1H, s). m/z (ESI+) (M+H)+ = 564; PXBT t_R =3,12 хвил. Інтермедіат 79

6-хлор-2-циклогексилсульфаніл-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксамід



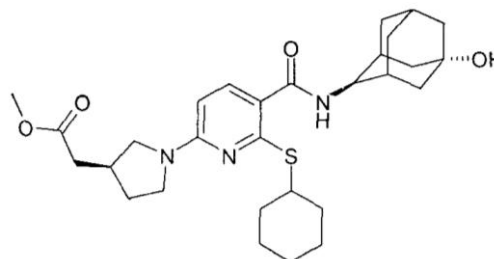
Безводний карбонат натрію (1,104 мл, 26,37 ммоль) додають одною порцією до 2,6-дихлор-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксаміду (3 г, 8,79 ммоль) і циклогексилмеркаптану (1,022 г, 8,79 ммоль) у ДМФ (50 мл) під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при 60°C 6 год. Реакційну суміш концентрують і розріджують ДХМ (150 мл) і промивають послідовно водою (2x75 мл) і насиченим розсолем (75 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який перетирають з 4:1 ізогексан:EtOAc, отримуючи бажаний продукт (3,5 г, 95%) як білий порошок.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,32-1,5 (7H, m), 1,59-1,8 (10H, m), 1,94-2,05 (5H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 3,7-3,85 (1H, m), 3,91-3,97 (1H, m), 4,39 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,69 (1H, d), 8,23 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 421; PXBT t_R =2,7хвил.

Інтермедіат 80

Метил 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетат



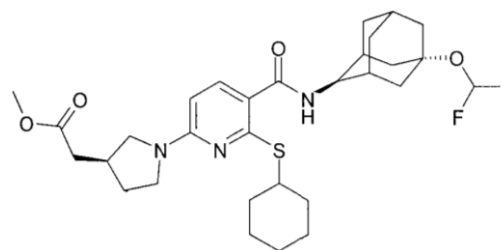
Безводний карбонат калію (0,985 г, 7,13 ммоль) додають одною порцією до (S)-метил 2-(піролідін-3-іл)ацетат гідрохлориду (0,427 г, 2,38 ммоль) і 6-хлор-2-циклогексилсульфаніл-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксаміду (1,0 г, 2,38 ммоль) у бутиронітрилі (15 мл). Отриману суспензію перемішують при 115°C 3 дні. Реакційну суміш охолоджують, розріджують EtOAc (50 мл), промивають водою (2x30 мл) і розсолем (30 мл), органічну фазу сушать (MgSO_4), фільтрують і випарюють, отримуючи оранжеве масло. Сирий продукт очищають кремнеземною флеш-хроматографією з EtOAc. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетат (740 мг, 59%) як блідожовту піну.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,22-1,45 (7H, m), 1,57-1,8 (10H, m), 1,92-2,09 (7H, m), 2,14-2,23 (1H, m), 2,53-2,65 (1H, m), 3,1 (1H, dd), 3,36-3,44 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,66-3,84 (2H, m), 3,84-3,9 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,12 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,63 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 528; PXBT t_R =2,84 хвил.

Інтермедіат 81

Метил 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетат



Розчин 2-(флуорсульфоніл)дифлуороцтової кислоти (0,286 мл, 2,77 ммоль) у безводному ацетонітрилі (3 мл) краплями додають до розчину метил 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетату (730 мг, 1,38 ммоль) і йодиду міді (I)

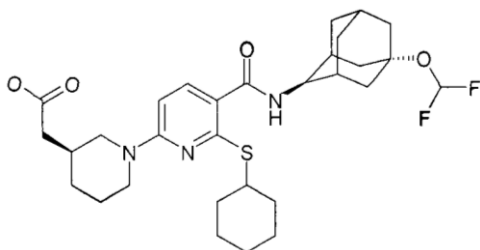
(52,7 мг, 0,28 ммоль) у безводному ацетонітрилі (27 мл) і гріють при 45°C протягом 1 год. під нітрогеном. Отриманий розчин перемішують при 45°C 30 хвил. Реакційну суміш концентрують і розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолом (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт як оранжеве масло, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 20→50% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи бажаний продукт (640 мг, 80%) як біложовту піну.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,1-1,34 (8H, m), 1,43-1,52 (1H, m), 1,53-1,67 (3H, m), 1,72-1,83 (4H, m), 1,84-2,1 (11H, m), 2,4-2,58 (1H, m), 2,99 (1H, dd), 3,23-3,33 (1H, m), 3,39-3,47 (1H, m), 3,5 (3H, s), 3,54-3,7 (2H, m), 3,79-3,85 (1H, m), 6,12 (1H, d), 6,75 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,51 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 578; PXBT t_R=3,6 хвил.

Приклад 176

2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота



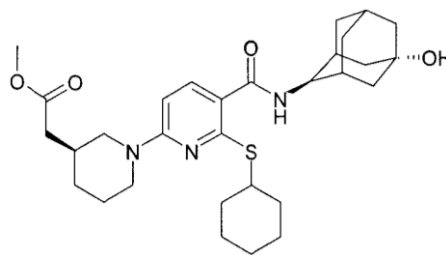
До розчину метил 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетату (600 мг, 1,01 ммоль) у метанолі (30 мл) додають 2M гідроксид натрію (5,07 мл, 10,14 ммоль) і суміш перемішують при зовнішній температурі 20 год. Суміш підкислюють 1M лимонною кислотою (30 мл), випарюють до приблизно половини об'єму, потім додають етилацетат (50 мл) і суміш промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолом (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи бажаний продукт (500 мг, 85%) як білу піну.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,26-1,5 (10H, m), 1,55-1,78 (4H, m), 1,8-2,08 (12H, m), 2,10-2,3 (4H, m), 2,75 (1H, dd), 2,97 (1H, dd), 3,68-3,78 (1H, m), 3,92-3,97 (1H, m), 4,18-4,3 (2H, m), 6,49 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,07 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 578; PXBT t_R=3,28 хвил.

Інтермедіат 82

Метил 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат



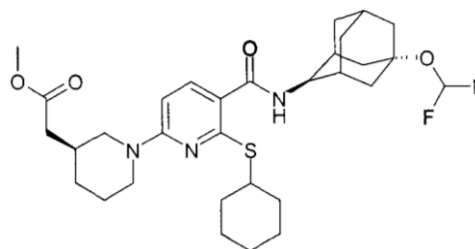
Безводний карбонат калію (0,985 г, 7,13 ммоль) додають одною порцією до (S)-метил 2-(піперидин-3-іл)ацетат гідрохлориду (0,460 г, 2,38 ммоль) і 6-хлор-2-цикло-гексилсульфаніл-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксаміду (1 г, 2,38 ммоль) у бутіронітрилі (15 мл). Отриману суспензію перемішують при 115°C протягом 3 днів. Реакційну суміш охолоджують, розріджують EtOAc (50 мл), промивають водою (2x30 мл) і розсолом (30 мл) і органічну фазу сушать (MgSO₄), фільтрують і випарюють до оранжевого масла. Сирий продукт очищають кремнеземною флеш-хроматографією з етилацетатом. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат (960 мг, 74%) як біложовту піну.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,15-1,43 (9H, m), 1,48-1,69 (10H, m), 1,70-2,0 (9H, m), 2,14-2,31 (2H, m), 2,71 (1H, dd), 2,85-2,95 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,6-3,7 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 4,07-4,21 (2H, m), 4,3 (1H, s), 6,43 (1H, d), 7,53 (2H, d), 7,55 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 542; PXBT t_R=3,00 хвил.

Інтермедіат 83

Метил 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат



Розчин 2-(флуорсульфоніл)дифлуороцтової кислоти (0,362 мл, 3,51 ммоль) у безводному ацетонітрилі (3 мл) краплями додають до розчину метил 2-[(3S)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетату (950 мг, 1,75 ммоль) і йодиду міді (I) (66,8 мг, 0,35 ммоль) у безводному ацетонітрилі (27 мл) і гріють при 45°C протягом 1 год. під нітрогеном. Отриманий розчин перемішують при 45°C 30 хвил. Реакційну суміш концентрують і розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолом (25

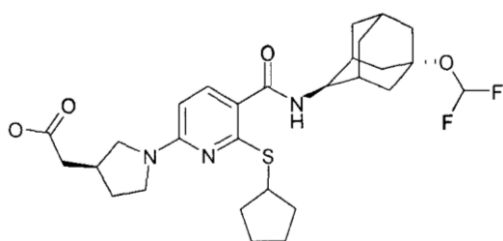
мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт як оранжеве масла, яке очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 20→50% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи бажаний продукт (650 мг, 62%) як біложовту піну.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,26-1,52 (10H, m), 1,58-2,08 (15H, m), 2,09-2,12 (3H, m), 2,24-2,39 (2H, m), 2,78 (1H, dd), 2,94-3,01 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,68-3,77 (1H, m), 3,92-3,97 (1H, m), 4,15-4,3 (2H, m), 6,49 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,69 (1H, d).

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 592; PXBT t_R =3,72 хвил.

Приклад 177

2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота



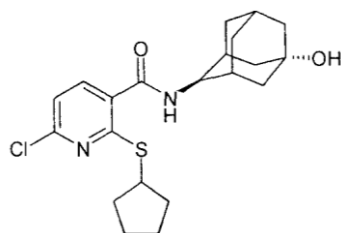
До розчину метил 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетату (700 мг, 1,24 ммоль) у метанолі (30 мл) додають 2М гідроксид натрію (6,21 мл, 12,42 ммоль) і суміш перемішують при зовнішній температурі 20 год. Суміш підкислюють 1М лимонною кислотою (30 мл), випарюють до приблизно половини об'єму, потім додають етилацетат (50 мл) і суміш промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи бажаний продукт (560 мг, 82%) як білий порошок.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,42 (2H, d), 1,49-1,75 (7H, m), 1,84-2,25 (14H, m), 2,42 (2H, d), 2,55-2,62 (1H, m), 3,08 (1H, dd), 3,37-3,41 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 3,92-4,05 (2H, m), 6,12 (1H, d), 6,86 (1H, t), 7,58 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,15 (1H, s).

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 550; PXBT t_R =3,01 хвил.

Інтермедіат 84

6-хлор-2-циклопентилсульфаніл-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксамід



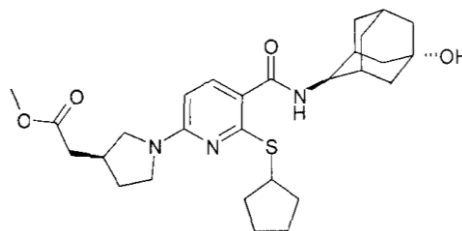
Безводний карбонат натрію (1,104 мл, 26,37 ммоль) додають одною порцією до 2,6-дихлор-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксаміду (3 г, 8,79 ммоль) і циклопентилмеркаптану (0,946 мл, 8,79 ммоль) у ДМФ (50 мл) під нітрогеном. Отриману суспензію перемішують при 60°C 6 год. Реакційну суміш концентрують і розріджують ДХМ (150 мл) і промивають послідовно водою (2x75 мл) і насиченим розсолем (75 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який перетирають з 4:1 ізогексан:EtOAc, отримуючи бажаний продукт (3,2 г, 89%) як білий порошок.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,38 (2H, d), 1,47-1,6 (2H, m), 1,64-1,85 (10H, m), 1,94-2,08 (3H, m), 2,1-2,15 (2H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 3,90-3,97 (2H, m), 4,45 (1H, s), 7,3 (1H, d), 7,70-7,75 (1H, m), 8,28 (1H, d).

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 407; PXBT t_R =2,55 хвил.

Інтермедіат 85

Метил 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетат



Безводний карбонат калію (1,019 г, 7,37 ммоль) додають одною порцією до (S)-метил 2-(піролідін-3-іл)ацетат гідрохлориду (0,441 г, 2,46 ммоль) і 6-хлор-2-циклопентилсульфаніл-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксаміду (1,0 г, 2,46 ммоль) у бутиронітрилі (15 мл). Отриману суспензію перемішують при 115°C протягом 3 днів.

Реакційну суміш охолоджують, розріджують EtOAc (50 мл), промивають водою (2x30 мл) і розсолем (30 мл) і органічну фазу сушать (MgSO_4), фільтрують і випарюють до оранжевого масла. Сирий продукт очищають кремнеземною флеш-хроматографією з EtOAc. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетат (1,0 г, 79%) як біложовту піну.

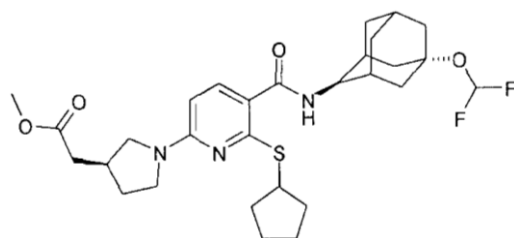
^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,3-1,4 (2H, m), 1,48-1,78 (13H, m), 1,9-2,22 (8H, m), 2,55-2,7 (1H, m), 3,1 (1H, dd), 3,35-3,45 (1H, m), 3,52-3,6 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,68-3,73 (1H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 3,98 - 4,05 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,12 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,64 (1H, d).

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 514; PXBT t_R =2,68 хвил.

Інтермедіат 86

Метил 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-

адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідин-3-іл]ацетат



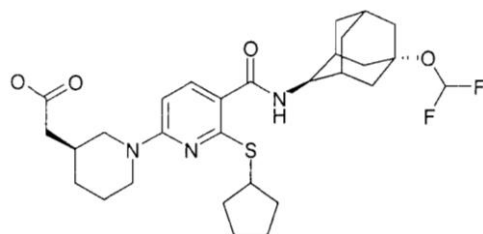
Розчин 2-(флуорсульфоніл)дифлуороцтової кислоти (0,382 мл, 3,70 ммоль) у безводному ацетонітрилі (3 мл) краплями додають до розчину метил 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[[2-(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]піролідин-3-іл]ацетату (950 мг, 1,85 ммоль) і йодиду міді (I) (70,4 мг, 0,37 ммоль) у безводному ацетонітрилі (27 мл) і гріють при 45°C протягом 1 год. під нітрогеном. Отриманий розчин перемішують при 45°C 30 хвил. Реакційну суміш концентрують і розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт як оранжеве масло, яке очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 20→50% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи бажаний продукт (740 мг, 71%) як біложовту піну.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,27-1,36 (2H, m), 1,37-1,65 (7H, m), 1,73-1,82 (5H, m), 1,83-1,92 (5H, m), 1,96-2,1 (6H, m), 2,4-2,57 (1H, m), 3,0 (1H, dd), 3,25-3,35 (1H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,55-3,65 (1H, m), 3,8-3,93 (2H, m), 6,12 (1H, d), 6,57 (1H, t), 7,49 (1H, d), 7,54 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 564; PXBT t_R=3,46 хвил.

Приклад 178

2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[[2-(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота



До розчину метил 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[[2-(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетату (700 мг, 1,21 ммоль) у метанолі (30 мл) додають 2М гідроксид натрію (6,06 мл, 12,12 ммоль) і суміш перемішують при зовнішній температурі 20 год. Суміш підкислюють 1М лимонною кислотою (30 мл), випарюють до приблизно половини об'єму, потім додають етилаце-

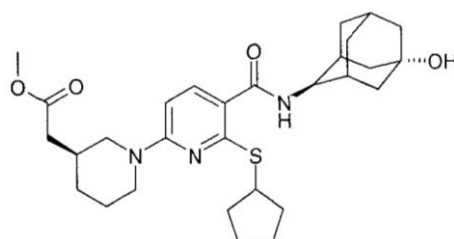
тат (50 мл) і суміш промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи бажаний продукт (620 мг, 91%) як білу піну.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,23-1,35 (1H, m), 1,38-1,75 (10H, m), 1,8-1,93 (6H, m), 1,95-2,06 (4H, m), 2,08-2,27 (7H, m), 2,75 (1H, dd), 2,98 (1H, dd), 3,9-4,03 (2H, m), 4,15-4,23 (1H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 6,49 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,1 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 564; PXBT t_R=3,13 хвил.

Інтермедіат 87

Метил 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[[2-(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат



Безводний карбонат калію (1,019 г, 7,37 ммоль) додають одною порцією до (S)-метил 2-(піперидин-3-іл)ацетат гідрохлорид (0,476 г, 2,46 ммоль) і 6-хлор-2-циклопентилсульфаніл-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)піридин-3-карбоксаміду (1,0 г, 2,46 ммоль) у бутіронітрилі (15 мл). Отриману суспензію перемішують при 115°C 3 дні.

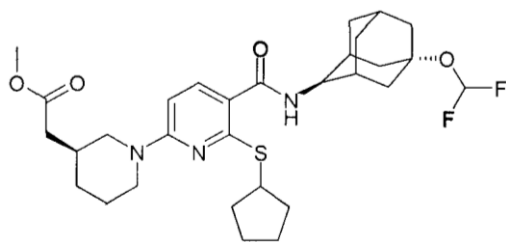
Реакційну суміш охолоджують, розріджують EtOAc (50 мл), промивають водою (2x30 мл) і розсолем (30 мл) і органічну фазу сушать (MgSO₄), фільтрують і випарюють до оранжевого масла. Сирий продукт очищають кремнеземною флеш-хроматографією з EtOAc. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[[2-(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат (1,15 г, 89%) як білу піну.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,28-1,75 (17H, m), 1,79-2,2 (9H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,77 (1H, dd), 2,92-3,02 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,84-3,87 (1H, m), 3,92-4,0 (1H, m), 4,12-4,18 (1H, m), 4,24-4,30 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,49 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,61 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 528; PXBT t_R=2,86 хвил.

Інтермедіат 88

Метил 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[[2-(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат



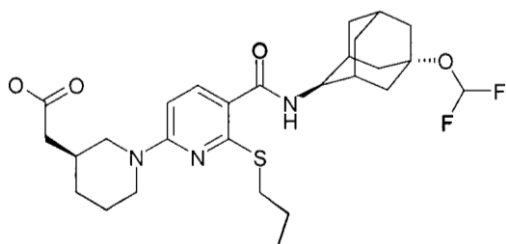
Розчин 2-(флуорсульфоніл)дифлуороцтової кислоти (0,431 мл, 4,17 ммоль) у безводному ацетонітрилі (3 мл) краплями додають до розчину метил 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетату (1,1 г, 2,08 ммоль) і йодиду міді (I) (0,079 г, 0,42 ммоль) у безводному ацетонітрилі (27 мл) і гріють при 45°C протягом 1 год. під нітрогеном. Отриманий розчин перемішують при 45°C 30 хвил. Реакційну суміш концентрують і розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт як оранжеве масло, яке очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 20→50% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи бажаний продукт (750 мг, 62%) як білоджовту піну.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,24-1,34 (1H, m), 1,40-1,74 (10H, m), 1,81-1,94 (6H, m), 1,95-2,21 (9H, m), 2,23-2,37 (2H, m), 2,78 (1H, dd), 2,94-3,01 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,90-4,00 (2H, m), 4,16-4,19 (1H, m), 4,27-4,32 (1H, m), 6,49 (1H, d), 6,89 (1H, t), 7,61-7,63 (1H, d), 7,67 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 578; PXBT t_R=3,55 хвил.

Приклад 179

2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота



До розчину метил 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетату (850 мг, 1,54 ммоль) у метанолі (30 мл) додають 2М гідроксид натрію (7,70 мл, 15,41 ммоль) і суміш перемішують при зовнішній температурі 20 год. Суміш підкислюють 1М лимонною кислотою (30 мл), випарюють до приблизно половини об'єму, потім додають етилацетат (50 мл) і суміш промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випа-

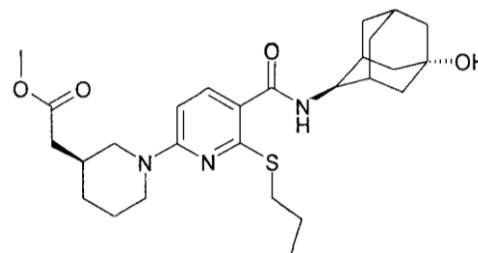
рюють, отримуючи бажаний продукт (750 мг, 91%) як білу піну.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,22-1,33 (1H, m), 1,40-1,52 (3H, m), 1,58-1,7 (3H, m), 1,8-1,94 (6H, m), 1,95-2,07 (4H, m), 2,11-2,3 (5H, m), 2,80 (1H, dd), 2,9-3,1 (3H, m), 3,9-3,98 (1H, m), 4,17-4,25 (1H, m), 4,27-4,32 (1H, m), 6,49 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,68 (1H, d), 12,09 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 538; PXBT t_R=2,96 хвил.

Інтермедіат 89

Метил 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат



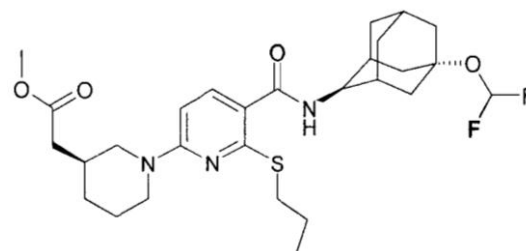
Безводний карбонат калію (1,088 г, 7,88 ммоль) додають одною порцією до (S)-метил 2-(піперидин-3-іл)ацетат гідрохлориду (0,508 г, 2,63 ммоль) і 6-хлор-N-(5-гідрокси-2-адамантил)-2-пропілсульфаніл-піридин-3-карбоксаміду (1 г, 2,63 ммоль) у бутіронітрилі (15 мл). Отриману суспензію перемішують при 115°C 3 дні. Реакційну суміш охолоджують, розріджують EtOAc (50 мл), промивають водою (2x30 мл) і розсолем (30 мл), органічну фазу сушать (MgSO₄), фільтрують і випарюють до оранжевого масла. Сирий продукт очищають кремнеземною флеш-хроматографією з EtOAc. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат (1,11 г, 84%) як білоджовту піну.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,25-1,36 (3H, m), 1,40-1,46 (1H, m), 1,57-1,77 (9H, m), 1,79-2,1 (7H, m), 2,24-2,38 (2H, m), 2,7 (1H, dd), 2,93-3,06 (3H, m), 3,62 (3H, s), 3,82-3,9 (1H, m), 4,13-4,21 (1H, m), 4,24-4,3 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,50 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,62 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 502; PXBT t_R=2,64 хвил.

Інтермедіат 90

Метил 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропіл-сульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат



Розчин 2-(флуорсульфоніл)дифлуороцтової кислоти (0,453 мл, 4,39 ммоль) у безводному ацетонітрилі (3 мл) краплями додають до розчину метил

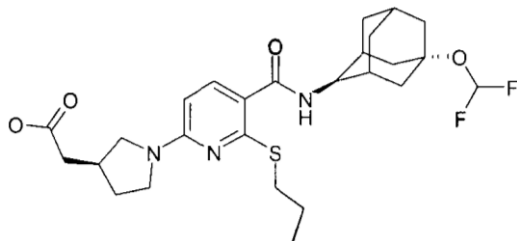
2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетату (1,1 г, 2,19 ммоль) і йодиду міді (I) (0,084 г, 0,44 ммоль) у безводному ацетонітрилі (27 мл) і гріють при 45°C протягом 1 год. під нітрогеном. Отриманий розчин перемішують при 45°C 30 хвил. Реакційну суміш концентрують і розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт як оранжеве масло, яке очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 20→50% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи бажаний продукт (875 мг, 72%) як біложовту піну.

1H ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0,96 (3H, t), 1,24-1,34 (1H, m), 1,38-1,5 (3H, m), 1,58-1,71 (3H, m), 1,76-2,08 (10H, m), 2,09-2,2 (3H, m), 2,24-2,35 (2H, m), 2,81 (1H, dd), 2,91-3,08 (3H, m), 3,62 (3H, s), 3,92-3,98 (1H, m), 4,15-4,22 (1H, m), 4,24-4,32 (1H, m), 6,50 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,69 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 552; PXBT t_R =3,39 хвил.

Приклад 180

2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-(Дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота



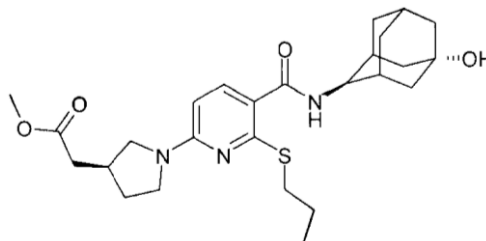
До розчину метил 2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетату (760 мг, 1,41 ммоль) у метанолі (30 мл) додають 2M гідроксид натрію (7,07 мл, 14,14 ммоль) і суміш перемішують при зовнішній температурі 20 год. Суміш підкислюють 1M лимонною кислотою (30 мл), випарюють до приблизно половини об'єму, потім додають етилацетат (50 мл) і суміш промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують і випарюють, отримуючи бажаний продукт (670 мг, 91%) як біложовтий порошок.

1H ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0,96 (3H, t), 1,40-1,47 (2H, m), 1,59-1,75 (3H, m), 1,85-2,24 (12H, s), 2,41-2,47 (2H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,1 (1H, dd), 3,37-3,41 (1H, m), 3,52-3,6 (1H, m), 3,7-3,78 (1H, m), 3,92-3,98 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,15 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 524; PXBT t_R =2,86 хвил.

Інтермедіат 91

Метил 2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетат



Безводний карбонат калію (1,088 г, 7,88 ммоль) додають одною порцією до (S)-метил 2-(піролідін-3-іл)ацетат гідрохлориду (0,472 г, 2,63 ммоль) і 6-хлор-N-((2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил)-2-пропілсульфаніл-піридин-3-карбоксаміду (1,0 г, 2,63 ммоль) у бутиронітрилі (15 мл). Отриману суспензію перемішують при 115°C 3 дні.

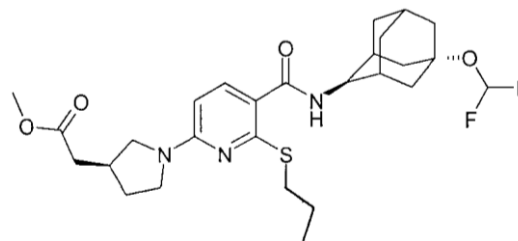
Реакційну суміш охолоджують, розріджують EtOAc (50 мл), промивають водою (2x30 мл) і розсолем (30 мл), органічну фазу сушать ($MgSO_4$), фільтрують і випарюють до оранжевого масла. Сирий продукт очищають кремнеземною флеш-хроматографією з EtOAc. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил 2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетат (980 мг, 77%) як біложовту тверду речовину.

1H ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0,96 (3H, t), 1,33-1,36 (2H, m), 1,59-1,75 (9H, m), 1,92-2,08 (5H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 2,53-2,7 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,08-3,13 (1H, m), 3,39-3,41 (1H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,69-3,74 (1H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 4,37 (1H, s), 6,13 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,64 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 488; PXBT t_R =2,52 хвил.

Інтермедіат 92

Метил 2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетат



Розчин 2-(флуорсульфоніл)дифлуороцтової кислоти (0,411 мл, 3,98 ммоль) у безводному ацетонітрилі (3 мл) краплями додають до розчину метил 2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетату (970 мг, 1,99 ммоль) і йодиду міді (I) (76 мг, 0,40 ммоль) у без-

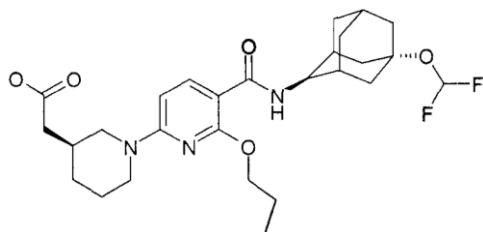
водному ацетонітрилі (27 мл) і гріють при 45°C протягом 1 год. під нітрогеном. Отриманий розчин перемішують при 45°C 30 хвил. Реакційну суміш концентрують і розріджують EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (2x25 мл) і насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт як оранжеве масло, яке очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 20→50% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи бажаний продукт (790 мг, 74%) як білодожовту піну.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,39-1,48 (2H, m), 1,59-1,78 (3H, m), 1,84-1,95 (4H, m), 1,96-2,06 (5H, s), 2,07-2,22 (5H, t), 2,53-2,7 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,1 (1H, dd), 3,33-3,46 (1H, m), 3,52-3,6 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,70-3,77 (1H, m), 3,91-3,97 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,88 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,64 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 538; PXBT t_R=3,29 хвил.

Приклад 181

2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтова кислота



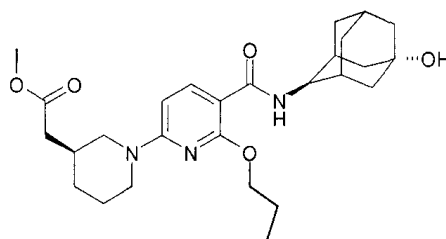
До розчину метил 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетату (120 мг, 0,22 ммоль) у MeOH (5 мл) додають 2М гідроксид натрію (1 мл, 2,00 ммоль). Отриманий розчин перемішують при зовнішній температурі 24 год. Суміш випарюють до приблизно чверті об'єму, додають воду (5 мл) і суміш підкислюють 1М лимонною кислотою (2 мл) і отримують білий осад. Суміш перемішують 30 хвил., фільтрують, промивають водою і сушать in vacuo при 50°C, отримуючи 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтову кислоту (110 мг, 94%).

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,00 (3H, t), 1,2-1,35 (1H, m), 1,37-1,49 (1H, m), 1,5-1,6 (2H, m), 1,61-1,96 (11H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,1-2,3 (5H, m), 2,82 (1H, dd), 2,95-3,06 (1H, m), 4,03-4,09 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,25-4,28 (1H, m), 4,31-4,41 (2H, m), 6,45 (1H, d), 6,9 (1H, t), 7,97 (1H, d), 8,02 (1H, d), 12,2 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 522; PXBT t_R=2,97 хвил.

Інтермедіат 93

Метил 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат



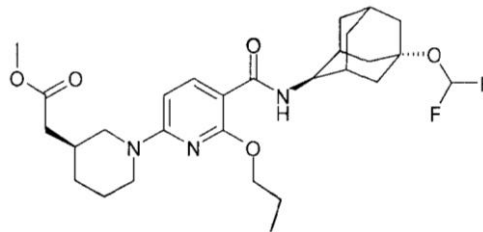
Розчин триметилсилілдіазометан (2М розчин в етері) (0,329 мл, 0,66 ммоль) краплями додають з перемішуванням до розчину 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]оцтової кислоти (207 мг, 0,44 ммоль) у 3:2 толуол:метанолі (5 мл) при 22°C протягом 1 хвил. Отриманий розчин перемішують при зовнішній температурі 1 год. Краплями додають ще 200 мкл 2М триметилсилілдіазометану і суміш перемішують при зовнішній температурі 1 год. Суміш випарюють і сирий продукт очищають кремнеземною флеш-хроматографією з EtOAc. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи метил 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат (210 мг, 99%) як безбарвне масло, яке після відстоювання кристалізуються у білу тверду речовину.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,00 (3H, t), 1,18-1,45 (4H, m), 57-1,9 (13H, m), 1,93-2,05 (3H, m), 2,2-2,32 (2H, m), 2,79 (1H, dd), 2,9-3,0 (1H, m), 3,6 (3H, s), 3,92-3,98 (1H, m), 4,04-4,1 (1H, m), 4,17-4,23 (1H, m), 4,26-4,35 (1H, m), 4,4 (1H, s), 6,4 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,0 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 486; PXBT t_R=2,63 хвил.

Інтермедіат 94

Метил 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат



Розчин 2-(флуорсульфоніл)дифлуороцтової кислоти (0,128 мл, 1,24 ммоль) у безводному ацетонітрилі (1 мл) краплями додають до розчину метил 2-[(3S)-1-[5-[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]карбамоїл]-6-пропокси-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетату (200 мг, 0,41 ммоль) і йодиду міді (I) (15,69 мг, 0,08 ммоль) у безводному ацетонітрилі (5 мл) і гріють при 45°C протягом 1 год. під нітрогеном. Отриманий розчин перемішують при 45°C 30 хвил. Реакційну суміш концентрують і розріджують EtOAc (25 мл) і промивають послідовно водою (2x10 мл) і насиченим розсолем (10 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт як оранжеве масло, яке очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюент-

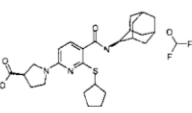
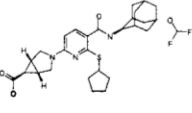
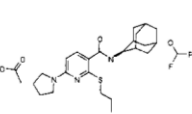
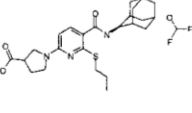
ним градієнтом 20→50% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи бажаний продукт (120 мг, 54%) як біложовту піну.

^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) δ 1,06 (3H, t), 1,24-1,38 (1H, m), 1,5-1,64 (4H, m), 1,7-1,8 (1H, m), 1,82-2,18 (11H, m), 2,2-2,32 (5H, m), 2,81 (1H, dd), 3,00-3,07 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,10-4,15 (1H, m),

4,24,3 (2H, m), 4,36-4,42 (2H, m), 6,28 (1H, d), 6,37 (1H, t), 8,10 (1H, d), 8,26 (1H, d).

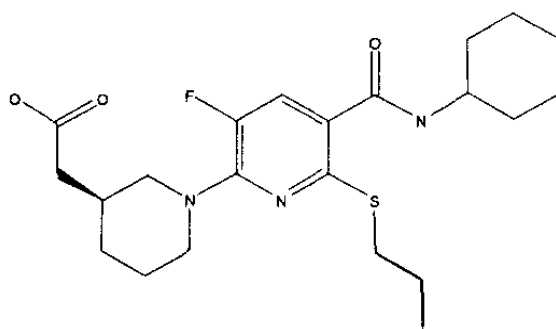
m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 536; PXBT t_R =3,46 хвил.

Наведені далі Приклади приготують подібно до Прикладу 175 з відповідних кислотних сполук.

Сполука	Пр.	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	182	(3R)-1-[6-циклопентил-сульфаніл-5-[[2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]-карбамоїл]піридин-2-іл]піролідін-3-карбонова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 1,36-1,44 (2H, m), 1,45-1,73 (6H, m), 1,88-1,91 (4H, m), 1,92-2,06 (4H, m), 2,07 - 2,3 (7H, m), 3,13-3,27 (1H, m), 3,43 - 3,58 (2H, m), 3,60 - 3,72 (2H, m), 3,89-3,95 (1H, m), 3,96 - 4,04 (1H, m), 6,17 (1H, d), 6,9 (1H, t), 7,64 (1H, d), 7,69 (1H, d), 12,5 (1H, s).	536; PXBT t_R = 2,92 хвил.
	183	(1R,5S)-3-[6-циклопентил-сульфаніл-5-[[2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]-карбамоїл]піридин-2-іл]-3-азабіцикло-[3,1,0]гексан-6-карбонова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 1,32-1,44 (2H, m), 1,45-1,74 (7H, m), 1,83 - 1,90 (4H, m), 1,92-2,01 (4H, m), 2,05-2,21 (7H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,72 - 3,85 (2H, m), 3,88-4,02 (2H, m), 6,14 (1H, d), 6,89 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,69 (1H, d), 12,3 (1H, s).	548; PXBT t_R = 2,92 хвил.
	184	2-[(3R)-1-[5-[[2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-іл]оцтова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 0,96 (3H, t), 1,37 - 1,45 (2H, m), 1,57-1,77 (3H, m), 1,83 - 1,90 (4H, m), 1,93-2,04 (4H, m), 2,08-2,22 (4H, m), 2,39 - 2,49 (2H, m), 2,53 - 2,62 (1H, m), 3,01 (2H, t), 3,05-3,14 (1H, m), 3,3-3,43 (1H, m), 3,5-3,62 (1H, m), 3,65-3,78 (1H, m), 3,9-3,98 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,9 (1H, t), 7,65 (1H, d), 7,67 (1H, d), 12,20 (1H, s).	524; PXBT t_R = 2,84 хвил.
	185	1-[5-[[2R,5S)-5-(дифлуорметокси)-2-адамантил]-карбамоїл]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідін-3-карбонова кислота	^1H ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 0,9 (3H, t), 1,3-1,4 (2H, m), 1,5 - 1,62 (2H, m), 1,77-1,89 (4H, m), 1,9-2,0 (4H, m), 2,03-2,24 (5H, m), 2,96 (2H, t), 3,1-3,22 (1H, m), 3,37-3,48 (2H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,83-3,9 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,84 (1H, t), 7,6 (1H, d), 7,64 (1H, d), 12,5 (1H, s).	510; PXBT t_R = 2,77 хвил.

Приклад 186

(S)-2-(1-(5-(циклогексил-карбамоїл)-3-флуор-6-(пропілтіо)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



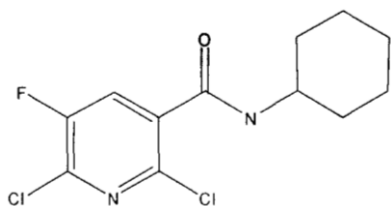
Розчин водного 2N гідроксиду натрію (1,6 мл, 3,19 ммоль) додають з перемішуванням до розчину (S)-метил 2-(1-(5-(циклогексил-карбамоїл)-3-флуор-6-(пропілтіо)-піридин-2-іл)піперидин-3-іл)ацетату (240 мг, 0,53 ммоль) у метанолі (10 мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішують при 20°C 18 год. Реакційну суміш випарюють до сухості і розчиняють у EtOAc (25 мл) і промивають послідовно 2M HCl (2 мл) і насиченим розсолем (10 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи (S)-2-(1-(5-(циклогексил-карбамоїл)-3-флуор-6-(пропілтіо)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтову кислоту (225 мг, 97 %) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,13-1,18 (1H, m), 1,22-1,30 (6H, m), 1,55-1,65 (4H, m), 1,70-1,84 (5H, m), 1,93-2,00 (1H, m), 2,13-2,24 (2H, m), 2,80 (1H, t), 2,93-3,02 (3H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 4,03 (1H, d), 4,11 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,95 (1H, d), 12,17 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 438; PXBT t_R=2,83хвил.

Інтермедіат 95

2,6-дихлор-N-циклогексил-5-флуорнікотинамід



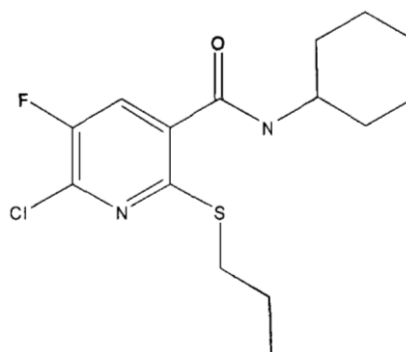
Оксалілхлорид (3,74 мл, 42,86 ммоль) додають порціями до 2,6-дихлор-5-флуорнікотинової кислоти (3,00 г, 14,29 ммоль) у ДХМ (40 мл) при 20°C. Отриману суспензію перемішують при 20°C 1 год. Реакційну суміш випарюють до сухості і розчиняють у ДХМ (10 мл), після чого додають порціями з перемішуванням до розчину циклогексиламіну (2,45 мл, 21,4 ммоль) у ДХМ (40 мл) при 20°C. Отриманий розчин перемішують при 20°C 5 год. Реакційну суміш розріджують ДХМ (50 мл) і промивають послідовно 1N HCl (10 мл), водою (10 мл), насиченим NaHCO₃ (10 мл) і насиченим розсолем (10 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирій продукт.

¹H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆) δ 1,28 (5H, t), 1,57 (1H, m), 1,70 (2H, m), 1,84 (2H, m), 3,72 (1H, m), 8,21-8,23 (1H, d), 8,54-8,58 (1H, d).

m/z (ESI+) M+Ацетонітрил = 332; PXBT t_R=2,33 хвил.

Інтермедіат 96

6-хлор-N-циклогексил-5-флуор-2-(пропілтіо)нікотинамід

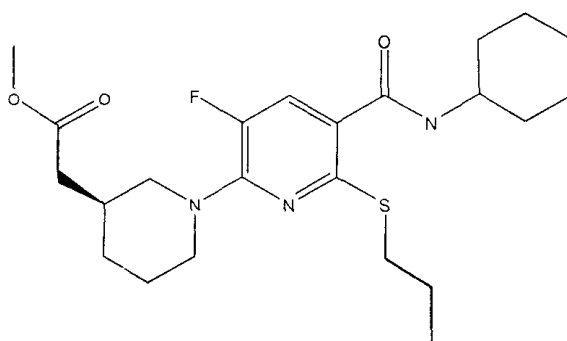


Розчин натрій біс (триметилсиліл)аміду (8,24 мл, 8,24 ммоль) у ТГФ (1М) додають з перемішуванням до розчину 1-пропантіолу (0,622 мл, 6,87 ммоль) у ДМФ (30 мл) при 5°C протягом 3 хвил. під повітрям. Отриману суспензію перемішують при 20°C 15 хвил. Додають 2,6-дихлор-N-циклогексил-5-флуорнікотинамід (2,0 г, 6,87 ммоль) у ДМФ (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш випарюють до сухості і розчиняють у EtOAc (75 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і насиченим розсолем (15 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирій продукт, який очищують кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→30% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи 6-хлор-N-циклогексил-5-флуор-2-(пропілтіо)нікотинамід (0,900 г, 40 %) як білу тверду речовину.

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 331; PXBT t_R=2,98 хвил.

Інтермедіат 97

(S)-метил 2-(1-(5-(циклогексил-карбамоїл)-3-флуор-6-(пропілтіо)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)ацетат



(S)-метил 2-(піперидин-3-іл)ацетат гідрохлорид (263 мг, 1,36 ммоль) додають до 6-хлор-N-циклогексил-5-флуор-2-(пропілтіо)нікотинаміду (500 мг, 1,51 ммоль) і карбонату калію (418 мкл, 3,02 ммоль) у бутіронітрилі (20 мл) при кімнатній температурі під повітрям. Отриману суспензію перемішують при 120°C 80 год. Реакційну суміш випарюють до сухості, розчиняють у EtOAc (50 мл) і промивають послідовно водою (20 мл) і насиченим розсолон (10 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→50% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи (S)-

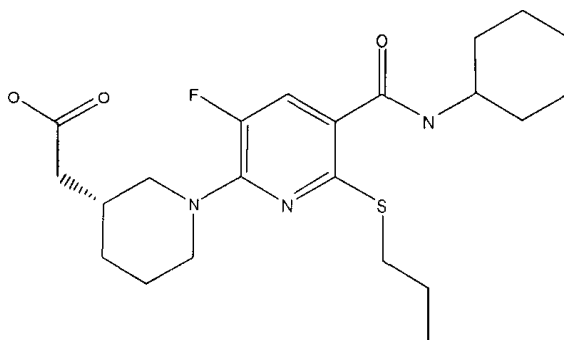
метил 2-(1-(5-(циклогексил-карбамоїл)-3-флуор-6-(пропілтіо)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)ацетат (240 мг, 35 %) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,96 (3H, t), 1,10-1,17 (1H, m), 1,24-1,32 (5H, m), 1,54-1,64 (4H, m), 1,70-1,73 (3H, m), 1,80-1,84 (3H, m), 1,97-2,02 (1H, m), 2,26-2,31 (2H, m), 2,82 (1H, t), 2,96 (2H, t), 3,02 (1H, t), 3,61 (3H, s), 3,60-3,66 (1H, m), 4,02 (1H, d), 4,08 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,91 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 452; PXBT t_R=3,29 хвил.

Приклад 187

(R)-2-(1-(5-(циклогексил-карбамоїл)-3-флуор-6-(пропілтіо)піридин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



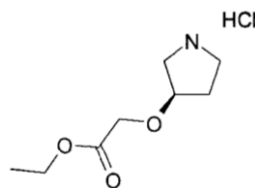
Приготовляють, як це було описано вище з 6-хлор-N-циклогексил-5-флуор-2-(пропілтіо)нікотинаміду використовуючи (S)-метил 2-(піперидин-3-іл)ацетат гідрохлорид, з подальшим гідролізом естеру (як це було описано вище), і отримують бажану сполуку (190 мг) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,08-1,22 (2H, m), 1,26-1,30 (5H, m), 1,55-1,65 (4H, m), 1,70-1,84 (5H, m), 1,93-1,98 (1H, m), 2,16-2,21 (2H, m), 2,80 (1H, t), 2,93-3,00 (3H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,02 (1H, d), 4,11 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,95 (1H, d), 12,17 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 438; PXBT t_R=2,81 хвил.

Як частина описаної роботи були приготовлені численні аміноестерні вихідні матеріали з використанням описаних далі процедур.

(R)-етил 2-(піролідін-3-ілокси)ацетат гідрохлорид



Трет-бутил

(3R)-3-(етоксикарбонілметокси)піролідін-1-карбоксилат (4,0 г, 15,42 ммоль) розчиняють у 4N HCl у 1,4-діоксані (50 мл), перемішують при зовнішній температурі протягом 3 год., випарюють, співвипарюють з 1,4-діоксаном (3x50 мл) і сушать у високому вакуумі, отримуючи (R)-етил 2-(піролідін-3-ілокси)ацетат гідрохлорид як оранжеве масло, яке твердіє після відстоювання (3,2 г, 100%).

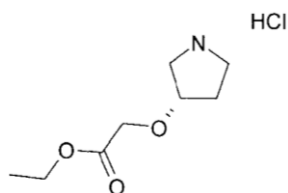
¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,21 (3H, t), 1,89-1,98 (1H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 3,14-3,4 (4H, m), 4,14 (2H, q), 4,18 (2H, s), 4,29-4,33 (1H, m), 9,29 (1H, broad s), 9,65 (1H, broad s).

Трет-бутил (3R)-3-(етоксикарбонілметокси)піролідин-1-карбоксилат використовують як вихідний матеріал і приготавляють, як описано нтжче.

Розчин натрій біс (триметилсиліл)аміду у ТГФ (58,7 мл, 58,75 ммоль) краплями додають з перемішуванням до розчину (R)-трет-бутил 3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (10 г, 53,41 ммоль) у ДМФ (100 мл) протягом 10 хвил. під нітрогеном. Отриманий розчин перемішують при зовнішній температурі 10 хвил. Краплями додають етил-бромацетат (8,92 г, 53,41 ммоль) протягом 10 хвил. (температуру підтримують нижче 30°C, використовуючи холодну водяну ванну) і реакцію перемішують при зовнішній температурі 20 год. Реакційну суміш випарюють, додають EtOAc (200 мл) і промивають послідовно водою (4x50 мл) і насиченим розсолон (50 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт (14 г) як оранжеве масло, яке очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 20→50% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи продукт (4,0 г, 28%) як блідожовте масло.

¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,21 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,83-2,01 (2H, m), 3,2-3,32 (4H, m), 4,12 (2H, s), 4,1-4,2 (5H, m).

(S)-етил 2-(піролідин-3-ілокси)ацетат гідроклорид



Приготовляють, як описано вище, з (S)-трет-бутил 3-(2-етокси-2-оксоетокси)піролідин-1-карбоксилату (4,7 г, 17,2 ммоль), отримуючи бажаний продукт (3,6 г, 100%) як масло, що твердіє після відстоювання.

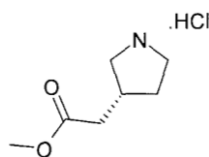
¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,21 (3H, t), 1,86-1,97 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 3,1-3,3 (4H, m), 4,12 (2H, q), 4,17 (2H, s), 4,27-4,33 (1H, m), 9,3 (1H, broad s), 9,55 (1H, broad s).

(S)-трет-бутил 3-(2-етокси-2-оксоетокси)піролідин-1-карбоксилат використовують як вихідний матеріал і приготовляють, як описано нижче.

Приготовляють, як описано вище, з (S)-трет-бутил 3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (10 г, 53,41 ммоль), отримуючи бажаний продукт (4,7 г, 32%) як блідожовте масло.

¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,21 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,83-2,01 (2H, m), 3,2-3,32 (4H, m), 4,12 (2H, s), 4,1-4,2 (5H, m).

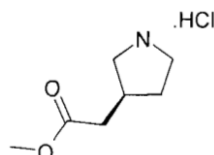
(R)-метил 2-(піролідин-3-іл)ацетат гідроклорид



(R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)оцтову кислоту (5,0 г, 21,81 ммоль) у 4N HCl у діоксані (50 мл) перемішують при зовнішній температурі 20 год. Суміш випарюють, співвипарюють з діоксаном (3x30 мл) і сушать у високому вакуумі, отримуючи жовте масло, яке розчиняють у метанолі (50 мл) при 10°C і розчин насичують газом HCl. Реакційну суміш залишають нагрітись до зовнішньої температури і випарюють. Залишок співвипарюють з метанолом (2x30 мл) і толуолом (3x30 мл) і сушать у високому вакуумі, отримуючи жовте масло (4,0 г).

¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,52-1,57 (1H, m), 2,063-2,13 (1H, m), 2,47-2,59 (3H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 3,03-3,12 (1H, m), 3,14-3,25 (1H, m), 3,27-3,48 (3H, m), 3,61 (3H, s), 9,42 (2H, s).

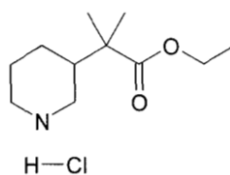
(S)-метил 2-(піролідин-3-іл)ацетат гідроклорид



Приготовляють, як описано вище, з (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)оцтової кислоти (5,0 г, 21,81 ммоль), отримуючи бажану сполуку (4,0 г, 100%) як жовте масло.

¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,52-1,57 (1H, m), 2,063-2,13 (1H, m), 2,47-2,59 (3H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 3,03-3,12 (1H, m), 3,14-3,25 (1H, m), 3,27-3,48 (3H, m), 3,61 (3H, s), 9,42 (2H, s).

Етил 2-метил-2-(3-піперидил)пропаноат гідроклорид



Етил 2-метил-2-піридин-3-іл-пропаноат (1,80 г, 9,3 ммоль) в етанолі (100 мл) і 5% родію на алюмінії (180 мг, 0,09 ммоль) перемішують під гідрогеном при тиску 4 бар і температурі 25°C протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрують через Celite для видалення каталізатора. Додають 10 мл 4N HCl у діоксані для отримання гідроклоридної солі і розчинник випарюють під зниженим тиском, отримуючи етил 2-метил-2-(3-піперидил)пропаноат гідроклорид як коричневе масло (2,19 г, 100%).

¹H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,07-1,08 (6H, m), 1,20 (3H, t), 1,52-1,70 (2H, m), 1,80 (1H,

m), 1,96-2,04 (1H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 3,05-3,19 (2H, m), 4,08 (2H, q), 8,75-9,35 (2H, m).

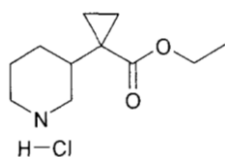
Етил 2-метил-2-піридин-3-іл-пропаноат використовують як вихідний матеріал і приготровляють, як описано нижче.

До розчину етил 3-піридилацетату (3,30 г, 20,0 ммоль) у ДМФ (30,0 мл) додають 0,5М розчин калій біс(триметилсиліл)аміду у толуолі (80,0 мл, 40 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 30 хвил. і потім додають MeI (3,99 мл, 64,0 ммоль) одною порцією. Реакційну суміш потім перемішують при кімнатній температурі 18 год., після чого випарюють до сухості, розчиняють у ДХМ (150 мл) і промивають послідовно насиченим NH_4Cl (25 мл), водою (50 мл) і насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→50% EtOAc в ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи етил 2-метил-2-піридин-3-іл-пропаноат (1,80 г, 9,3 ммоль, 47%) як оранжеве масло.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,14 (3H, t), 1,55 (6H, s), 4,08 (2H, q), 7,35-7,39 (1H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 8,46-8,48 (1H, m), 8,56 (1H, d).

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 194; PXBT t_R = 0,71 хвил.

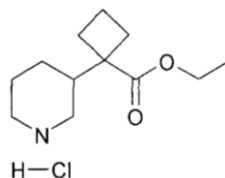
Етил 1-(3-піперидил)циклопропан-1-карбоксилат гідрохлорид



Приготовляють, як описано вище, реакцією етил 2-піридин-3-ілацетату з 1,2-дибромметаном, отримуючи етил 1-піридин-3-ілциклопропан-1-карбоксилат, який потім гідрогенують, отримуючи бажану сполуку як коричневе масло (кількісний вихід).

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,03-1,22 (5H, m), 1,23-1,28 (2H, m), 1,45-1,83 (5H, m), 2,67-2,93 (2H, m), 3,02-3,36 (2H, m), 4,01-4,08 (2H, m), 8,75-9,35 (2H, m).

Етил 1-(3-піперидил)циклобутан-1-карбоксилат гідрохлорид

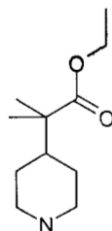


Приготовляють, як описано вище, реакцією етил 2-піридин-3-ілацетату з 1,3-дибромпропаном, отримуючи етил 1-піридин-3-ілциклобутан-1-карбоксилат, який потім гідрогенують, отримуючи бажану сполуку як коричневе масло (кількісний вихід).

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6) δ 1,11-1,18 (1H, m), 1,20-1,26 (3H, t), 1,62-1,79 (5H, m), 2,03-

2,31 (5H, m), 2,58-2,78 (2H, m), 3,19 (2H, d), 4,13 (2H, q), 8,90-9,42 (2H, d).

Етил 2-метил-2-(4-піперидил)пропаноат



Етил 2-метил-2-піридин-4-іл-пропаноат (1,50 г, 7,77 ммоль) в етанолі (100 мл) і 5% родію на алюмінії (150 мг, 0,075 ммоль) перемішують під гідроеном при тиску 4 бар і температурі 25°C протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрують через Celite для видалення каталізатора. Розчинник випарюють під зниженим тиском, отримуючи етил 2-метил-2-(4-піперидил)пропаноат як чорне масло (кількісний вихід).

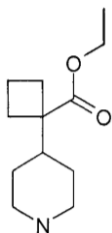
^1H ЯМР (300,073 МГц, DMCO-d_6) δ 1,04 (6H, s), 1,17 (3H, t), 1,25-1,33 (2H, m), 1,48 (1H, d), 1,52-1,64 (2H, m), 1,80 (1H, s), 2,55-2,61 (2H, m), 3,09 (2H, d), 4,05 (2H, q).

Етил 2-метил-2-піридин-4-іл-пропаноат використовують як вихідний матеріал і приготровляють, як описано нижче.

До розчину етил 4-піридилацетату (1,855 мл, 12,12 ммоль) у ДМФ (30,0 мл) додають LiHMDS (15,15 мл, 15,15 ммоль). Реакцію перемішують при кімнатній температурі 30 хвил. і потім додають метилйодид (1,21 мл, 19,4 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1 год. і потім додають ще LiHMDS (15,15 мл, 15,15 ммоль). Реакцію перемішують ще 1 год. при кімнатній температурі і потім додають ще метилйодиду (1,21 мл, 19,4 ммоль). Реакцію перемішують при кімнатній температурі протягом двох год. Реакційну суміш випарюють до сухості і розчиняють у ДХМ (150 мл) і промивають послідовно насиченим NH_4Cl (25 мл), водою (50 мл) і насиченим розсолем (25 мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють, отримуючи сирий продукт, який вносять на Celite і очищають кремнеземною флеш-хроматографією з елюентним градієнтом 0→50% EtOAc у ізогексані. Чисті фракції випарюють до сухості, отримуючи етил 2-метил-2-піридин-4-іл-пропаноат (1,061 г, 5,50 ммоль, 45%) як жовте масло.

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 194; PXBT t_R = 2,44 хвил.

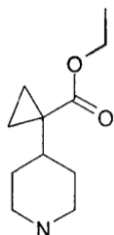
Етил 1-(4-піперидил)циклобутан-1-карбоксилат



Приготовляють, як описано вище, реакцією етил 4-піридил-ацетату з 1,3-дибромпропаном, отримуючи етил 1-піридин-4-ілциклобутан-1-карбоксилат, який потім гідрогенують, отримуючи бажану сполуку як чорне масло (кількісний вихід).

^1H ЯМР (300,073 МГц, DMSO-d_6) δ 1,06 (2H, t), 1,10-1,23 (5H, m), 1,50-1,54 (2H, m), 1,63-1,75 (3H, m), 1,83 (1H, s), 1,95-2,01 (2H, m), 2,22-2,28 (2H, m), 2,42 (1H, d), 2,99 (1H, d), 4,07 (2H, q).

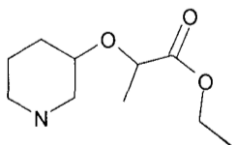
Етил 1-(4-піперидил)циклопропан-1-карбоксилат



Приготовляють, як описано вище, реакцією етил 4-піридил-ацетату з 1,3-диброметаном, отримуючи етил 1-піридин-4-ілциклопропан-1-карбоксилат, який потім гідрогенують, отримуючи бажану сполуку як чорне масло (кількісний вихід).

^1H ЯМР (300,073 МГц, DMSO-d_6) δ 0,73-0,78 (2H, m), 0,92-0,98 (2H, m), 1,14 (3H, t), 1,23-1,32 (2H, m), 1,42-1,50 (2H, m), 2,38 (2H, t), 2,89-2,93 (4H, m), 4,01 (2H, q).

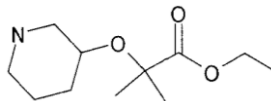
Етил 2-(3-піперидилокси)пропаноат



Приготовляють, як описано вище, з етил 2-піридин-3-ілоксипропаноату, отримуючи бажану сполуку як чорну гуму (кількісний вихід).

^1H ЯМР (300,073 МГц, DMSO-d_6) δ 1,17-1,22 (5H, m), 1,25-1,27 (2H, m), 1,38 (2H, d), 1,64-1,68 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,76-3,05 (2H, m), 3,36-3,42 (1H, m), 4,03-4,18 (3H, m).

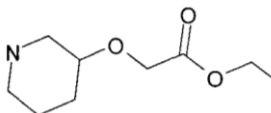
Етил 2-метил-2-(3-піперидилокси)пропаноат



Приготовляють, як описано вище, з етил 2-метил-2-піридин-3-ілокси-пропаноату, отримуючи бажану сполуку як чорну гуму (кількісний вихід).

^1H ЯМР (300,073 МГц, DMSO-d_6) δ 1,20 (3H, t), 1,23-1,28 (2H, m), 1,30 (6H, s), 1,54-1,59 (1H, m), 1,82-1,91 (1H, m), 2,20-2,29 (2H, m), 2,69 (1H, d), 2,95-2,97 (2H, m), 3,17-3,28 (1H, m), 4,10 (2H, q).

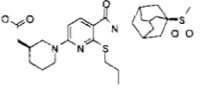
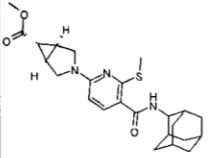
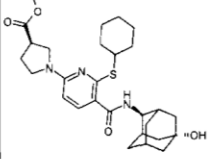
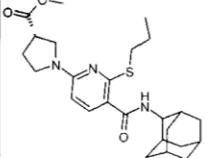
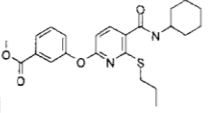
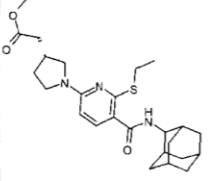
Етил 2-(3-піперидилокси)ацетат

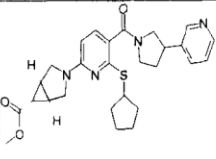
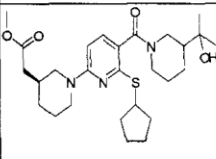
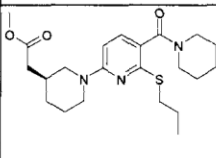
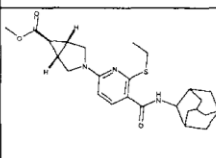
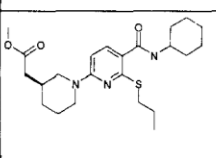
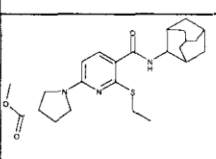


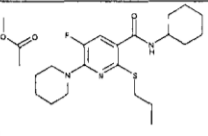
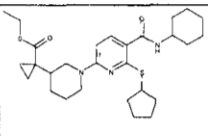
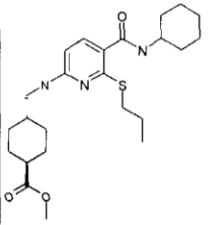
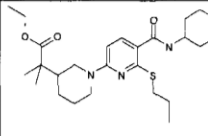
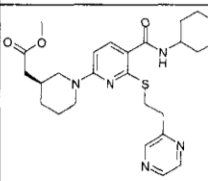
Приготовляють, як описано вище, з етил 2-(2-хлорпіридин-3-іл)оксиацетат, отримуючи бажану сполуку як коричневу гуму (кількісний вихід).

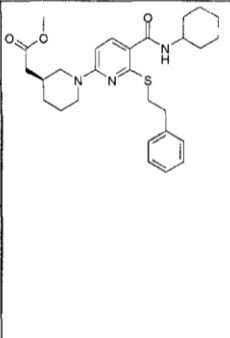
^1H ЯМР (300,073 МГц, DMSO-d_6) δ 1,20 (3H, t), 1,54-1,65 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 2,89-2,95 (4H, m), 3,13-3,19 (1H, m), 3,68-3,76 (1H, m), 4,12 (2H, q), 4,20 (2H, s).

Як частина роботи ряд естерних інтермедіатів кінцевих продуктів були характеризовані. Типові приклади наведено нижче.

Естер	Назва	^1H ЯМР δ	МС m/e MH $^+$
	Метил 2-[(3S)-1-[5-[[[(2R,5S)-5-метилсульфоніл-2-адамантил]-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат	^1H ЯМР (300,13 МГц, CDCl_3) 0,97 (3H, t), 1,15 - 1,35 (2H, m), 1,55 - 1,75 (5H, m), 1,82 - 1,87 (1H, m), 1,94 - 2,26 (14H, m), 2,70 - 2,80 (4H, m), 2,92 - 3,01 (1H, m), 3,07 - 3,18 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,11 - 4,25 (3H, m), 6,32 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,84 (1H, d)	564; PXBT t_R = 2,72 хвил.
	Метил (1R,5S)-3-[5-(2-адамантил-карбамоїл)-6-метилсульфаніл-піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,59 (t, 1H), 1,64 - 1,81 (m, 4H), 1,82 - 2,07 (m, 10H), 2,24 - 2,29 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,87 (d, 2H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,82 - 6,93 (m, 1H), 7,84 (d, 1H)	442; PXBT t_R = 3,09 хвил.
	Метил (3R)-1-[6-циклогексилсульфаніл-5-[[[(2R,5S)-5-гідрокси-2-адамантил]-карбамоїл]піридин-2-іл]піролідин-3-карбоксилат	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,29 - 2,38 (m, 26H), 3,23 (quintet, 1H), 3,47 - 3,58 (m, 1H), 3,59 - 3,70 (m, 1H), 3,72 - 3,81 (m, 5H), 3,94 - 4,05 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 1H), 6,11 (d, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,92 (d, 1H)	514; PXBT t_R = 2,65 хвил.
	Метил (3S)-1-[(2R,5S)-5-(2-адамантилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-карбоксилат	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,03 (t, 3H), 1,61 - 2,09 (m, 16H), 2,31 (q, 2H), 3,15 - 3,28 (m, 3H), 3,45 - 3,87 (m, 7H), 4,22 - 4,32 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 7,04 - 7,13 (m, 1H), 7,90 (d, 1H)	458; PXBT t_R = 3,33 хвил.
	Метил 3-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]оксибензоат	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 0,70 (t, 3H), 1,20 - 1,52 (m, 7H), 1,58 - 1,69 (m, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 2H), 1,95 - 2,09 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,96 - 4,08 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (d, 1H)	429; PXBT t_R = 3,06 хвил.
	Метил 2-[(3R)-1-[5-(2-адамантилкарбамоїл)-6-етилсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-іл]ацетат	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,38 (t, 3H), 1,61 - 1,81 (m, 5H), 1,81 - 2,08 (m, 10H), 2,24 (q, 1H), 2,49 (d, 2H), 2,65 - 2,79 (m, 1H), 3,10 - 3,21 (m, 1H), 3,23 (q, 2H), 3,48 (q, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,79 (t, 1H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,99 - 7,05 (m, 1H), 7,88 (d, 1H)	458; PXBT t_R = 3,28 хвил.

	Метил (1R,5S)-3-[6-циклопентилсульфаніл-5-(3-піридин-3-іл піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат	^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) 1,63 (4H, m), 1,69 - 1,80 (3H, m), 2,11 - 2,20 (3H, m), 2,25 (2H, s), 2,36 (1H, s), 3,52 - 3,60 (4H, m), 3,69 (4H, s), 3,74 - 3,87 (4H, m), 4,05 - 4,12 (2H, m), 5,99 (1H, d), 7,21 - 7,29 (2H, m), 7,57 (1H, s), 8,41 - 8,47 (1H, m)	493
	Метил 2-[(3S)-1-[6-циклопентилсульфаніл-5-[3-(2-гідроксипропан-2-іл)піперидин-1-карбоніл]піридин-2-іл]-3-піперидил]-ацетат	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,10 - 1,40 (10H, m), 1,52 - 1,80 (12H, m), 1,86 - 1,95 (2H, m), 2,08 - 2,16 (3H, m), 2,26 - 2,29 (2H, m), 2,60 (1H, s), 2,72 - 2,79 (2H, m), 2,92 - 3,01 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,03 - 4,16 (2H, m), 4,24 (1H, d), 6,31 (1H, d), 7,19 (1H, d)	504
	Метил 2-[(3S)-1-[5-(піперидин-1-карбоніл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат	^1H ЯМР (300,072 МГц, CDCl_3) 1,01 (3H, t), 1,22 - 1,35 (1H, m), 1,62 - 1,78 (11H, m), 1,87 - 1,93 (1H, m), 2,03 - 2,13 (1H, m), 2,22 - 2,35 (2H, m), 2,71 - 2,80 (1H, m), 2,92 - 3,02 (1H, m), 3,05 - 3,17 (2H, m), 3,43 - 3,65 (3H, m), 3,69 (3H, s), 4,13 - 4,25 (2H, m), 6,32 (1H, d), 7,21 (1H, d)	420
	Метил (1S,5R)-3-[5-(2-адамантилкарбамоїл)-6-етилсульфаніл-піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]-гексан-6-карбоксилат	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,26 (3H, t), 1,49 - 1,54 (3H, m), 1,71 (2H, s), 1,77 - 1,81 (5H, m), 1,84 (1H, s), 1,91 (2H, s), 2,05 - 2,08 (2H, m), 2,23 - 2,24 (2H, m), 3,03 (2H, q), 3,51 (2H, d), 3,62 (2H, s), 3,81 (2H, d), 3,92 - 3,97 (1H, m), 4,01 - 4,09 (1H, m), 6,15 (1H, d), 7,62 - 7,67 (2H, m)	456; PXBT t_R = 3,31 хвил.
	Метил 2-[(3S)-1-[5-(циклогексилкарбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 0,95 (3H, t), 1,10 - 1,18 (1H, m), 1,20 - 1,30 (5H, m), 1,42 (1H, d), 1,60 (3H, m), 1,64 - 1,69 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,79 (3H, t), 1,85 - 1,90 (1H, m), 2,29 (2H, m), 2,73 - 2,79 (1H, m), 2,86 - 3,00 (3H, m), 3,63 (4H, d), 4,18 (1H, d), 4,27 (1H, d), 6,48 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,79 (1H, d)	434; PXBT t_R = 3,14 хвил.
	Метил (3S)-1-[5-(2-адамантилкарбамоїл)-6-етилсульфаніл-піридин-2-іл]піролідин-3-карбоксилат	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6) 1,27 (3H, t), 1,52 (2H, d), 1,72 (2H, s), 1,78 - 1,86 (6H, m), 1,92 (2H, s), 2,08 (2H, d), 2,15 - 2,21 (1H, m), 2,24 - 2,30 (1H, m), 3,06 (2H, q), 3,27 - 3,36 (2H, m), 3,48 - 3,58 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,70 - 3,75 (1H, m), 3,94 - 3,99 (1H, m), 6,19 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,67 (1H, d)	444; PXBT t_R = 3,25 хвил.

	Метил 2-[(3R)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-3-флуор-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат	^1H ЯМР (500,13 МГц, ДМСО- d_6) 0,96 (3H, t), 1,06 - 1,11 (1H, m), 1,24 - 1,32 (5H, m), 1,54 - 1,64 (4H, m), 1,70 - 1,73 (3H, m), 1,80 - 1,84 (3H, m), 1,97 - 2,02 (1H, m), 2,26 - 2,31 (2H, m), 2,82 (1H, t), 2,96 (2H, t), 3,02 (1H, t), 3,61 (3H, s), 3,60 - 3,66 (1H, m), 4,02 (1H, d), 4,08 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,91 (1H, d)	452; PXBT t_R = 3,29 хвил.
	Етил 1-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-циклопентил-сульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-циклопропан-1-карбоксилат	^1H ЯМР (300,073 МГц, ДМСО- d_6) 0,81 - 0,88 (2H, m), 1,00 - 1,08 (2H, m), 1,15 (3H, t), 1,25 (3H, m), 1,35 - 1,41 (1H, m), 1,44 - 1,50 (5H, m), 1,48 - 1,74 (10H, m), 1,75 - 1,82 (2H, m), 2,03 - 2,11 (2H, m), 2,71 - 2,89 (2H, m), 3,60 - 3,65 (1H, m), 3,87 - 3,93 (1H, m), 3,98 - 4,07 (2H, q), 4,32 - 4,45 (2H, m), 6,47 (1H, d), 7,57 - 7,60 (1H, d), 7,72 (1H, d)	500; PXBT t_R = 3,71 хвил.
	Метил 4-[[[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]аміно]метил]-циклогексан-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) 0,87 - 0,98 (5H, m), 1,12 - 1,25 (3H, m), 1,29 - 1,41 (4H, m), 1,49 - 1,55 (2H, m), 1,61 - 1,70 (4H, m), 1,83 (2H, d), 1,92 - 1,97 (4H, m), 2,14 - 2,22 (1H, m), 3,06 (2H, t), 3,15 (2H, t), 3,59 (3H, s), 3,82 - 3,83 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,01 (1H, d), 6,43 (1H, d), 7,62 (1H, d)	448; PXBT t_R = 3,09 хвил.
	Етил 2-[1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-пропілсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]-2-метил-пропаноат	^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) 0,96 (3H, t), 1,12 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,17 - 1,22 (4H, m), 1,23 (1H, d), 1,30 - 1,38 (2H, m), 1,45 - 1,55 (2H, m), 1,58 - 1,75 (9H, m), 1,92 - 1,96 (2H, m), 2,59 - 2,65 (1H, m), 2,70 - 2,74 (1H, m), 2,96 - 3,03 (1H, m), 3,12 - 3,19 (1H, m), 3,88 - 3,95 (1H, m), 4,09 (2H, q), 4,33 (2H, d), 6,25 (1H, d), 6,38 (1H, d), 7,70 (1H, d)	476; PXBT t_R = 3,48 хвил.
	Метил 2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-(2-піразин-2-ілетилсульфаніл)-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат	^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) 1,09 - 1,15 (1H, m), 1,21 - 1,31 (5H, m), 1,40 - 1,48 (1H, m), 1,57 - 1,65 (2H, m), 1,69 - 1,75 (4H, m), 1,81 - 1,91 (1H, m), 2,19 - 2,32 (2H, m), 2,73 - 2,79 (1H, m), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,12 (2H, t), 3,35 (2H, t), 3,39 - 3,46 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,58 - 3,63 (1H, m), 4,22 (1H, d), 4,32 (1H, d), 6,52 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,52 - 8,55 (2H, m)	498

	<p>Метил 2-[(3S)-1-[5-(циклогексил-карбамоїл)-6-фенетилсульфаніл-піридин-2-іл]-3-піперидил]ацетат</p>	<p>¹H ЯМР (400,13 МГц, CDCl₃) 1,21 - 1,33 (3H, m), 1,41 - 1,50 (3H, m), 1,53 - 1,63 (2H, m), 1,68 - 1,73 (3H, m), 1,88 - 1,92 (1H, m), 1,96 - 2,00 (2H, m), 2,03 - 2,09 (1H, m), 2,22 (2H, d), 2,75 - 2,81 (1H, m), 2,98 - 3,04 (3H, m), 3,36 - 3,47 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,90 - 4,03 (1H, m), 4,23 - 4,30 (2H, m), 6,33 - 6,43 (2H, m), 7,19 - 7,32 (5H, m), 7,78 (1H, d)</p>	<p>496</p>
---	---	--	------------