



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84571 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 211/86 (2006.01)

C07D 241/08 (2006.01)

A61K 31/4412

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ 2-ПІРИДОНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ
(ВАРІАНТИ)

1

2

(21) а200602253

(22) 15.09.2004

(24) 10.11.2008

(86) PCT/SE2004/001335, 15.09.2004

(31) 0302486-6

(32) 18.09.2003

(33) SE

(46) 10.11.2008, Бюл.№ 21, 2008 р.

(72) АНДЕРССОН МАР'ЯНА, ГАНСЕН ПЕТЕР,
ЛЕНН ГАНС, НІКІТІДІС АНТОНІОС, ШЕЛІН ПЕ-
ТЕР

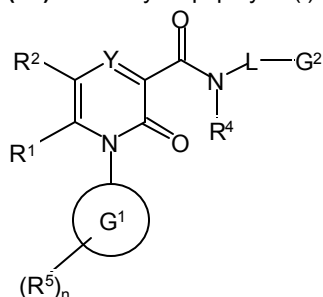
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) WO 02053543 A1, 11.07.2002

US 5521179 A, 28.05.1996

GB 2383326 A, 25.06.2003

(57) 1. Сполука формули (I)



де:

Y - CR³ або N,R¹ - H або C1-6-алкіл;

R² - феніл або 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-4-гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказане ароматичне кільце, як варіант, заміщене 1-3 замісниками, вибраними незалежно з групи: OH, галоген, C1-6-алкіл, C1-6-алкоксил, NR⁵⁸COR⁵⁰, COOR⁵¹, COR⁵², CONR⁵³R⁵⁴ та NR⁴⁷R⁴⁸, вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений групою: OH, C1-6-алкоксил, CN або CO₂R⁴⁹, R⁴⁷ та R⁴⁸ незалежно репрезентують H, C1-6-алкіл або C2-6-алканоліл; R³ - H або F;

G¹ - феніл або 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N;

R⁵ - H, галоген, C1-6-алкіл, CN, C1-6-алкоксил, NO₂, NR¹⁴R¹⁵, C1-3-алкіл, заміщений одним або більше атомами F, або C1-3-алкоксил, заміщений одним або більше атомами F;

R¹⁴ та R¹⁵ незалежно репрезентують H або C1-3-алкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений одним або більше атомами F;

n дорівнює цілому числу 1, 2 або 3, а коли n дорівнює 2 або 3, кожену групу R⁵ вибрано незалежно;

R⁴ - H або C1-6-алкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений OH або C1-6-алкоксил; або R⁴ та L з'єднані разом так, що група -NR⁴L є 5-7-членним азициклічним кільцем, що, як варіант, має в собі ще один гетероатом, вибраний з O, S та NR¹⁶, а

L - зв'язок, O, S(O)_p, NR²⁹ або C1-6-алкіл; вказаний алкіл, як варіант, має в собі гетероатом, вибраний з O, S та NR¹⁶; та вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщено OH або OMe;

G² - моноциклічна кільцева система, вибрана з групи:

i) феніл або феноксил,

ii) 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,

iii) C3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл, або

iv) C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR¹⁷, та, як варіант, крім того має в собі карбоніл; абоG² - дициклічна кільцева система, у котрій кожне з двох кілець незалежно вибрано з групи:

i) феніл,

ii) 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,

iii) C3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл, або

iv) C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гете-

(13) C2

(11) 84571

(19) UA

роатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR¹⁷, та, як варіант, крім того має в собі карбоніл;
а два кільця конденсовані разом, зв'язані безпосередньо або розділені лінкерною групою, вибраною з O, S(O)_q або CH₂,

вказану моноциклічну або дициклічну кільцеву систему крім того, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи: CN, OH, C1-6-алкіл, C1-6-алкоксил, галоген, NR¹⁸R¹⁹, NO₂, OSO₂R³⁸, CO₂R²⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR²¹R²², C(S)NR²³R²⁴, SC(=NH)NH₂, NR³¹C(=NH)NH₂, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, C1-3-алкоксил, заміщений одним або більше атомами F, та C1-3-алкіл, заміщений SO₂R³⁹, NR⁵⁶R⁵⁷, або одним або більше атомами F;

коли L не є зв'язком, G² може також бути H;

у кожному вияві p, q, s та t незалежно дорівнюють цілому числу 0, 1 або 2;

R¹⁸ та R¹⁹ незалежно репрезентують H, C1-6-алкіл, форміл, C2-6-алканоліл, S(O)_tR³² або SO₂NR³³R³⁴, вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений замісником, вибраним з галогену, CN, C1-4-алкоксилу чи CONR⁴¹R⁴²;

R²⁵ - H, C1-6-алкіл або C3-6-циклоалкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними незалежно з групи: OH, CN, CONR³⁵R³⁶, CO₂R³⁷, OCOR⁴⁰, C3-6-циклоалкіл, C4-7-насичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR⁴³, та феніл або 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказане ароматичне кільце крім того, як варіант, заміщене одним або більше замісниками, вибраними незалежно з галогену, CN, C1-4-алкілу, C1-4-алкоксилу, OH, CONR⁴⁴R⁴⁵, CO₂R⁴⁶, S(O)_sR⁵⁵ та NHCOCH₃;

R³² - H, C1-6-алкіл або C3-6-циклоалкіл;
R¹⁶, R¹⁷, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³¹, R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ та R⁵⁸ незалежно репрезентують H або C1-6-алкіл; та її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука формули (I) за п. 1, де Y - CR³.

3. Сполука формули (I) за п. 1 або п. 2, де G¹ - феніл.

4. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, де R⁵ - Cl, CH₃, CN або CF₃.

5. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як медикаменту.

6. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у терапевтично ефективній кількості для лікування чи зменшення ризику хвороби або стану, де гальмування активності еластази нейтрофілів є цілющим.

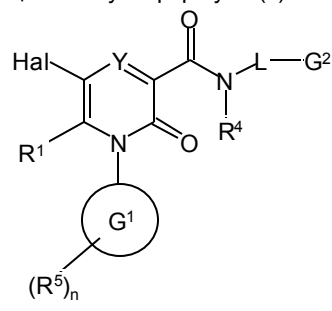
7. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у виробництві медикаменту для лікування чи профілактики хвороби або стану людини, де гальмування активності еластази нейтрофілів є цілющим.

8. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування

у виробництві медикаменту для лікування чи профілактики запальних хвороб або станів.

9. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I), яку визначено у будь-якому з пп. 1-4, або її фармацевтично прийнятну сіль, як варіант, у суміші з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм.

10. Спосіб отримання сполуки формули (I), яку визначено у будь-якому з пп. 1-4, та її оптичних ізомерів, рацематів та таутомерів та фармацевтично прийнятих солей, в якому здійснюють реакцію сполуки формули (II)



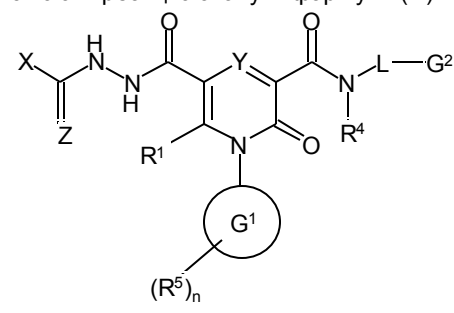
де R¹, R⁴, R⁵, Y, G¹, G², L та n визначені у формулі (I), а Hal - атом галогену, переважно бром або йод; з нуклеофілом R²-M, де R² визначено у формулі (I), а M - група органостануму або органоборонової кислоти,

та, коли потрібно або необхідно, перетворення отриманої сполуки формули (I) або іншої її солі у фармацевтично прийнятну сіль;

або перетворення одної сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I);

та, коли потрібно, перетворення отриманої сполуки формули (I) в її оптичний ізомер.

11. Спосіб отримання сполуки формули (I), яку визначено у будь-якому з пп. 1-4, та її оптичних ізомерів, рацематів та таутомерів та фармацевтично прийнятих солей, в якому, коли R² є 1,3,4-оксадіазол-2-ілом або 1,3,4-тіадіазол-2-ілом, здійснюють реакцію сполуки формули (III)



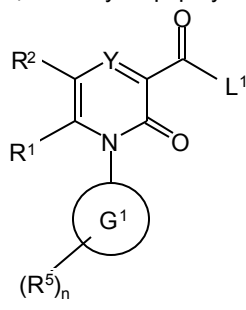
де R¹, R⁴, R⁵, Y, G¹, G², L та n визначені у формулі (I), Z - O або S, а X - C1-6-алкіл або NR⁴⁷R⁴⁸, а R⁴⁷ та R⁴⁸ визначені у формулі (I);

з придатним засобом дегідратування, як-то: фосфорилхлорид або триметилсилілполіфосфат, та, коли потрібно або необхідно, перетворення отриманої сполуки формули (I) або іншої її солі у фармацевтично прийнятну сіль;

або перетворення одної сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I);

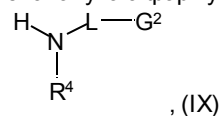
та, коли потрібно, перетворення отриманої сполуки формули (I) в її оптичний ізомер.

12. Спосіб отримання сполуки формули (I), яку визначено у будь-якому з пп. 1-4, та її оптичних ізомерів, рацематів та таутомерів та фармацевтично прийнятних солей, в якому здійснюють реакцію сполуки формули (XV)



де R^1 , R^2 , R^5 , Y , G^1 та n визначені у формулі (I), а L репрезентує відщеплювану групу,

зі сполукою формули (IX) або її сіллю



де R^4 , G^2 та L визначені у формулі (I);
та, коли потрібно або необхідно, перетворення отриманої сполуки формули (I) або іншої її солі у фармацевтично прийнятну сіль;
або перетворення одної сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I);
та, коли потрібно, перетворення отриманої сполуки формули (I) в її оптичний ізомер.

Цей винахід стосується нових похідних 2-пиридону, способів їх отримання, фармацевтичних композицій, що їх містять та їх застосування у терапії.

Еластази є можливо найдеструктивнішими ферментами у тілі, що мають здатність розкласти фактично усі компоненти сполучної тканини. Неконтрольоване протеолітичне розкладання еластазами залучено у ряд патологічних станів. Еластаза нейтрофілів людини (hNE), член хімотрипсинової надродини серинових протеаз є ферментом 33кДа, що зберігається у азурофільних гранулах нейтрофілів. У нейтрофілах концентрація NE перевищувала 5мМ та її загальну клітинну кількість оцінено до 3пг. При активації NE швидко вивільняється з гранул в екстрацелюлярний проміжок з деякою частиною, що залишається зв'язаною з мембраною плазми нейтрофіла [дивись Kawabata et al. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10]. Головною інтрацелюлярною фізіологічною функцією NE є розкладання чужинних органічних молекул, фагоцитованих нейтрофілами, тоді як головною ціллю для екстрацелюлярної еластази є еластин (Janoff & Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155). NE є унікальною у порівнянні з іншими протеазами (наприклад, протеїназою 3) тим, що вона має здатність розкласти майже усі білки екстрацелюлярного матриксу та ключові білки плазми [дивись Kawabata et al, 2002, Eur. J. Pharmacol. 451,1-10]. Вона розкладає багато білків екстрацелюлярного матриксу, як-то еластин, колагени типів 3 та 4, ламінін, фібронектин, цитокіни, тощо. (Ohbayashi, N., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980). NE є головним загальним медіатором багатьох патологічних змін, спостережених у хронічній хворобі легень, охоплюючи пошкодження епітелію (Stockley, I.L.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150,109-113).

Деструктивну роль NE встановили майже 40 років тому, коли Laurell та Eriksson повідомили про асоціацію хронічної обструкції потоку повітря та емфіземи з нестачею α_1 -антитрипсину сироватки (Laurell та Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. invest 15,132-140). Далі було визначено, що α_1 -

антитрипсин є найважливішим ендogenous інгібітором NE людини. Дисбаланс між NE людини та ендogenous антипротеазою, можна вважати, викликає надлишок NE людини у легеневих тканинах, що вважають головним патогенним фактором у хронічній обструктивній хворобі легень (COPD). Надлишкова NE людини показує помітний деструктивний профіль та діяльно приймає участь у деструкції нормальних легеневих структур, а потім незворотному розширенні дихального повітряного простору, як виявлено головним чином при емфіземі. Підвищується приток нейтрофілів у легені, що асоціюється зі збільшеним навантаженням легеневої еластази та емфіземою у мишей з дефіцитом інгібітору α_1 -протеїнази (Cavarra et al., 1996, Lab. Invest 75,273-280). Особи з вищими рівнями комплексу інгібітору з NE- α_1 -протеазою у бронхоальвеолярній промивній рідині показують значно прискорений спад легеневих функцій у порівнянні з особами з нижчими рівнями (Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67,261-267). Уведення NE людини через трахеї щурам викликає легеневу кровотечу, накопичення нейтрофілів при гострій фазі та емфізематозні зміни при хронічній фазі (Karaki et al, 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166,496-500). Дослідження показали, що гостру фазу легеневої емфіземи та легеневу кровотечу, викликану NE у хом'яків, можна інгібувати попереднім лікуванням інгібіторами NE (Fujie et al., 1999, Inflamm. Res. 48,160-167).

Нейтрофіл-домінуюче запалення дихальних шляхів та обструкція повітряних шляхів слизом є головними патологічними особливостями COPD, охоплюючи кістозний фіброз та хронічний бронхіт. NE порушує продукування муцину, призводячи до обструкції повітряних шляхів слизом. NE, як повідомлено, підвищує експресію головного гена дихального муцину, MUC5AC (Fischer, Bivf & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26,447-452). Аерозольне застосування NE до морських свинок продукує поширене пошкодження епітелію в межах 20 хвилин контакту (Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit Care Med., 153,1405-1411). Крім того NE зменшує частоту циліарного ритму дихального епіте-

люди в *in vitro* (Smallman et al., 1984, *Thorax*, 39,663-667), що погоджується зі зменшенням мукоциліарним кліренсом, що виявлено у пацієнтів COPD (Carrie et al., 1984, *Thorax*, 42,126-130). Уведення NE у дихальні шляхи призводить до гіперплазії слизових залоз у хом'яків (Lucey et al, 1985, *Am. Resp. Crit. Care Med.*, 132,362-366). Роль NE також залучено у гіперсекрецію слизу при астмі. У моделі гострої астми сенсibiliзованих алергеном морських свинок інгібітор NE попереджав деградацію бокаловидних клітин та гіперсекрецію слизу (Nadel et al., 1999, *Bur. Resp. J.*, 13,190-196).

Також показано, що NE грає роль у патогенезі легеневого фіброзу. Комплекс інгібітору з NE- α_1 -протеазою підвищується у сироватці пацієнтів з легенеvim фіброзом, що корелює з клінічними параметрами у цих пацієнтів (Yamanouchi et al., 1998, *Eur. Resp. J.* 11,120-125). У мишачій моделі легеневого фіброзу людини, інгібітор NE зменшував індукований блеоміцином легенеvim фіброз (Taooka et al., 1997, *Am. J. Resp. Crit Care Med.*, 156,260-265). Крім того заявники показали, що миші з дефіцитом NE резистентні до індукованого блеоміцином легеневого фіброзу (Dunsirsoe et al., 2001, *Chest*, 120, 35S-36S). Рівень NE у плазмі було виявлено як підвищений у пацієнтів, у кого прогресує ARDS (респіраторний дистрес-синдром дорослих), що вказує на важливість NE у ранньому патогенезі ARDS. (Donnelly et al., 1995, *Am. J. Res. Crit Care Med.*, 151,428-1433). Антипротеази та комплекси NE з антипротеазою є підвищеними в зоні раку легень (Merchandise et al., 1989, *Eur. Resp. J.* 2,623-629). Нещодавні дослідження показали, що поліморфізм у регіоні промотору гена NE асоціюються з розвитком раку легень (Taniguchi et al., 2002, *Clin. Cancer Res.*, 3,1115-1120).

Гостре поранення легень, викликане ендотоксинами в експериментальних тваринах, асоціюється з підвищеними рівнями NE (Kawabata et al., 1999, *Am. J. Resp. Crit. Care*, 161,2013-2018). Гостре запалення легень, викликане інтратрахеальною ін'єкцією ліпополісахариду у мишей показало підвищення активності NE у бронхоальвеолярній промивній рідині, що значно інгібує інгібітор NE (Fujie et al., 1999, *Eur. J. Pharmacol.*, 374,117-125; Yasui, et al, 1995, *Eur. Resp. J.*, 8,1293-1299). NE також грає важливу роль в індукованому нейтрофілами підвищенні проникності легенеvim мікросудин, спостереженого у моделі гострого поранення легень, викликаного фактором- α некрозу пухлин (TNF α) та форбол-міристат-ацетатом (PMA) у виділених обприсканих легенях кролів (Myazaki et al., 1998, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 157,89-94).

Роль NE також припущено в індукованому монокротоліном ущільненні легенеvim судинних стінок та серцевій гіпертрофії (Molteni et al., 1989,

Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419). Інгібітор серинові еластази реверсує індуковану монокротоліном легенеvu гіпертензію та реконструкцію у легенеvim артеріях щурів (Cowan et al., 20G0₅ *Nature Medicine*, 6,698-702). Нещодавні дослідження показали, що серинова еластаза, якою є NE або судинна еластаза, важлива в індукованому сигаретним димом мускуляризації невеликих легенеvim артерій у морських свинок (Wright et al., 2002, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 166,954-960).

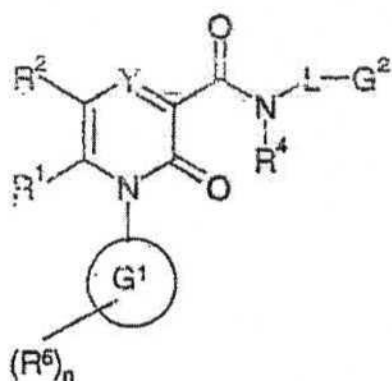
NE грає ключову роль в експериментальному церебральному ішемічному пошкодженні (Shimakora et al., 2000, *Brain Research*, 858,55-60), ішемічно-реперфузійному пошкодженні легень (Kishima et al., 1998, *Ana. Thorac. Surg.* 65,913-918) та міокардальній ішемії у серці щура (Tiefenbacher et al., 1997, *Eur. J. Physiol.*, 433, 563-5701. Рівні NE людини у плазмі значно підвищуються вище нормальних при запальних хворобах кишечника, наприклад, хворобі Крона та виразковому коліті (Adeyemi et al, 1985, *Gut*, 26,1306-1311). На додаток NE, як припускають, залучено у патогенез ревматоїдного артриту (Adeyemi et al., 1986, *Rheumatol. Int.*, 6, 57). Розвиток індукованого колагеном артриту у мишей пригнічують інгібітором NE (Kakimoto et al., 1995, *Cellular Immunol.* 165,26-32)*.

Отже, NE людини є відомою як одна з найдеструктивніших серинових протеаз та є залученою у різні запальні хвороби. Важливим ендогенним інгібітором NE людини є α_1 -антитрипсин. Дисбаланс між NE людини та антипротеазою, можна вважати, підвищує надлишок NE людини, призводячи до неконтрольованої деструкції тканин. Баланс протеаза/антипротеаза може бути порушеним зниженою придатністю α_1 -антитрипсину активацією окисниками як-то сигаретний дим, або у результаті генетичної нездатності продукувати достатні рівні у сироватці. NE людини залучено у стимуляцію або загострення ряду хвороб, як-то легенева емфізема, легенеvim фіброз, синдром дихальної недостатності дорослих (ARDS), ішемічно-реперфузійне пошкодження, ревматоїдний артрит та легенева гіпертензія.

[WO D2/05S543] стосується похідних піридону, що мають спорідненість стосовно канабіноїдного рецептору типу 2.

Заявлений винахід стосується нових похідних 2-піридіону, що є інгібіторами нейтрофільної еластази людини та гомологічної серинові протеази як-то протеїназа 3 та панкреатична еластаза, та є тому корисними у терапії.

Заявлений винахід стосується сполуки формули (I)



(I)

де:

Y репрезентує CR³ або N,R¹ репрезентує N або C1-6-алкіл;

R² репрезентує феніл або 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-4-гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказане ароматичне кільце, як варіант, заміщене 1-3 замісниками, вибраними незалежно з групи: OH, галоген, C1-6-алкіл, C1-6-алкоксил, NR⁵⁸COR⁵⁰, COOR⁵¹, COR⁵², CONR⁵³R⁵⁴ та NR⁴⁷R⁴⁸; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений групою: OH, C1-6-алкоксил, CN або CO₂R⁴⁹;

R⁴⁷ та R⁴⁸ незалежно репрезентують N, C1-6-алкіл або C2-6-алканойл;

R³ репрезентує N або F;

G¹ репрезентує феніл або 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N;

R⁵ репрезентує N, галоген, C1-6-алкіл, CN, C1-6-алкоксил, NO₂, NR¹⁴R¹⁵, C1-3-алкіл, заміщений одним або більше F-атомами або C1-3-алкоксил, заміщений одним або більше F-атомами;

R¹⁴ та R¹⁵ незалежно репрезентують N або C1-3-алкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений одним або більше F-атомами;

n дорівнює цілому числу 1, 2 або 3, а коли n дорівнює 2 або 3, кожну R⁵-групу вибрано незалежно;

R⁴ репрезентує N або C1-6-алкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений OH або C1-6-алкоксил;

або R⁴ та L з'єднані разом так, що група -NR⁴L репрезентує 5-7-членне азіциклічне кільце, що як варіант, має в собі ще один гетероатом, вибраний з O, S та NR¹⁶, а

L репрезентує зв'язок, O, S(O)_p, NR²⁹ або C1-6-алкіл; вказаний алкіл, як варіант, має в собі гетероатом, вибраний з O, S та NR; та вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщено OH або OMe;

G² репрезентує моноциклічну кільцеву систему, вибрану з групи:

i) феніл або феноксил,

ii) 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,

iii) C3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл, або

iv) C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR¹⁷, та як варіант, крім того містить карбоніл; або

G² репрезентує дициклічну кільцеву систему, у котрій кожне з двох кілець незалежно вибрано з групи:

i) феніл,

ii) 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,

iii) C3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл, або

iv) C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR¹⁷, та як варіант, крім того містить карбоніл;

та два кільця конденсовані разом, зв'язані безпосередньо, або розділені лінкерною групою, вибраною з O, S(O)_q або CH₂,

вказану моноциклічну або дициклічну кільцеву систему крім того, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи: CN, OH, C1-6-алкіл, C1-6-алкоксил, галоген, NR¹⁸R¹⁹, NO₂, OSO₂R³⁸, CO₂R²⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR²¹R²², C(S)NR²³R²⁴, SC(=NH)NH₂, NR³¹C(=NH)NH₂, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, C1-3-алкоксил, заміщений одним або більше F-атомами, та C1-3-алкіл, заміщений SO₂R³⁹, NR⁵⁶R⁵⁷, або одним або більше атомами F;

коли L не репрезентує зв'язок, G² може також репрезентувати H;

При кожній появі p, q, s та t незалежно дорівнюють цілому числу 0, 1 або 2;

R¹⁸ та R¹⁹ незалежно репрезентують H, C1-6-алкіл, форміл, C2-6-алканойл, S(O)_tR³² або SC₂NR³³R³⁴; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений замісником, вибраним з групи: галоген, CN, C1-4-алкоксил чи CONR⁴¹R⁴²;

R²⁵ репрезентує H, C1-6-алкіл або C3-6-циклоалкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними незалежно з групи: OH, CN, CONR³⁵R³⁶, CO₂R³⁷, OCOR⁴⁰, C3-6-циклоалкіл, C4-7-насичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR⁴³, та феніл або 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказане ароматичне кільце крім того, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними незалежно з групи: галоген, CN, C1-4-алкіл, C1-4-алкоксил, OH, CONR⁴⁴R⁴⁵, CO₂R⁴⁶, S(O)_sR⁵⁵ та NHCOCH₃;

R³² репрезентує N, C1-6-алкіл або C3-6-циклоалкіл;

R¹⁶, R¹⁷, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³¹, R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, та R⁵⁸ незалежно репрезентують N або C1-6-алкіл;

та її фармацевтично прийнятних солей.

Сполуки формули (I) можуть існувати у енантиомерній та/або таутомерній формі. Зрозуміло, що усі енантиомери, діастереомери, рацемати, таутомери та їх суміші охоплені рамками винаходу.

Якщо не вказане інше, термін "C1-6-алкіл" означає тут алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону. Приклади таких груп охоплюють метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, т-бутил, пентил та гексил. Терміни "C1-3-алкіл" та "C1-4-алкіл" застосовано аналогічно.

Приклади "C1-3-алкілу, заміщеного одним або більше F-атомами", охоплюють флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, 2,2,2-трифлуоретил, 1,1-дифлуоретил, пе-нтафлуоретил та 3,3,3-трифлуорпропіл.

Якщо не вказане інше, термін "C1-6-алкоксил" означає тут оксигеновий замісник, зв'язаний з алкілом з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону. Приклади таких груп охоплюють метоксил, етоксил, н-пропоксил, і-пропоксил, н-бутоксил, і-бутоксил та втор-бутоксил. Терміни "C1-3-алкоксил" та "C1-4-алкоксил" застосовано аналогічно.

Приклади "C1-3-алкоксилу, заміщеного одним або більше F-атомами", охоплюють флуорметоксил, трифлуорметоксил, 2,2,2-трифлуоретокси та 3,3,3-трифлуорпропоксил.

Якщо не вказане інше, термін "C2-6-алканоїл" означає тут алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 5 атомів карбону, зв'язаних з молекулою через карбоніл. Приклади таких груп охоплюють ацетил, пропіоніл та півалоїл.

Якщо не вказане інше, термін "галоген" означає тут флуор; хлор, бром та йод.

Приклади 5-6-членного гетероароматичного кільця, що містить 1-4-гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N, охоплюють фуран, тіофен, пірол, оксазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, ізоксазол, імідазол, піразол, тіазол, триазол, тіадіазол, піридин, піримідин, піразин та тетразол. Приклади 5-6-членного гетероароматичного кільця, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N, охоплюють фуран, тіофен, пірол, оксазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, ізоксазол, імідазол, піразол, тіазол, триазол, тіадіазол, піридин, піримідин та піразин.

Якщо не вказане інше, термін "C3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл" означає тут 3-6-членне неароматичне карбоциклічне кільце, що як варіант, містить один або більше подвійних зв'язків. Приклади охоплюють циклопропіл, циклопен-тил, циклопентеніл, циклогексил та циклогексеніл. Термін "5-6-членне насичене або частково ненасичене циклоалкільне кільце" застосовано аналогічно.

Якщо не вказане інше, термін "C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p, та NR¹⁷, та як варіант, крім того містить карбоніл" означає тут 4-7-членне неароматичне гетероциклічне кільце, що як варіант, містить один або більше подвійних зв'язків, та як варіант, містить карбоніл. Приклади охоплюють тетрагідрофуран, тіолан 1,1-діоксид, тетрагідропіран, 4-оксо-4H-піран, піролідін, піролін, імідазолідин, дигідро-оксазол, дигідропіразол, 1,3-діоксолан, піперидин, піперазин, морфолін, пергідроазепін, піролідон та піперидон. Термін "5-6-

членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один гетероатом, вибраний з O, S та NR¹³ застосовано аналогічно.

Приклади "5-7-членного азациклічного кільця, що як варіант, має в собі ще один гетероатом", вибраний з O, S та NR¹⁶, охоплюють піролідін, піперидин, морфолін, тіоморфолін та піперазин.

У визначенні L, "C1-6-алкіл", вказаний алкіл, як варіант, має в собі гетероатом, вибраний з O, S та NR¹⁶ охоплює систему з лінійним або розгалуженим ланцюгом з 1-6 атомами карбону, у котрій будь-які два атоми карбону, як варіант, розділені O, S або NR¹⁶. Визначення отже охоплює, наприклад, метилен, етилен, пропілен, гексаметилен, етилетилен, -CH₂CH₂O-CH₂-, -CH₂CH₂O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂S- та -CH₂CH₂S-NR¹⁶.

Приклади дициклічної кільцевої системи, у котрій два кільця конденсовані разом, зв'язані безпосередньо, або розділені лінкерною групою, вибраною з O, S(O)_q або CH₂, охоплюють дифеніл, тієнілфеніл, піразолілфеніл, феноксифеніл, фенілциклопропіл, на-фтил, інданіл, хіноліл, тетрагідрохіноліл, бензофураніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, бензофураніл, бензотієніл, індазоліл, бензимидазоліл, бензтіазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хроманіл, інденіл, хіназоліл, хіноксаліл, хроманіл, ізохроманіл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, хінуклідил, тетрагідронафтил, дигідробензорораніл, морфолін-4-ілфеніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієніл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, 1,3-бензодіоксиніл та 3,4-дигідрізохроменіл.

В одному втіленні Y у формулі (I) репрезентує CR³. У ще одному втіленні Y репрезентує N.

В одному втіленні R¹ у формулі (I) репрезентує C1-4-алкіл. У ще одному втіленні R¹ репрезентує CH₃.

В одному втіленні R² у формулі (I) репрезентує, як варіант, заміщений феніл. У ще одному втіленні R² у формулі (I) репрезентує, як варіант, заміщене 5-6-членне гетеро-ароматичне кільце, що містить 1-4-гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N. У ще одному втіленні R² у формулі (I) репрезентує, як варіант, заміщене 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N. У ще одному втіленні R² у формулі (I) репрезентує, як варіант, заміщене 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N. У ще одному втіленні R² у формулі (I) репрезентує, як варіант, заміщені фуран, піридин, піримідин, пірол, тіофен, тіазол, ізоксазол, оксадіазол або тіадіазол. У ще одному втіленні R² у формулі (I) репрезентує, як варіант, заміщений ізоксазол.

В одному втіленні R³ у формулі (I) репрезентує H.

В одному втіленні G¹ у формулі (I) репрезентує феніл або піридил. У ще одному втіленні G¹ у формулі (I) репрезентує феніл.

В одному втіленні R⁵ у формулі (I) репрезентує галоген, C1-6-алкіл, CN або C1-3-алкіл, заміщений одним або більше F-атомами, у ще одному втіленні R⁵ у формулі (I) репрезентує Cl, CH₃, CN або CF₃.

В одному втіленні n дорівнює цілому числу 1.

У ще одному втіленні G^1 у формулі (I) репрезентує феніл, R^5 репрезентує CF_3 , а n дорівнює цілому числу 1.

В одному втіленні R^4 репрезентує H.

В одному втіленні L репрезентує C1-6-алкіл. У ще одному втіленні L репрезентує $-CH_2-$. У ще одному втіленні L репрезентує NR^{29} , а R^{29} репрезентує H.

В одному втіленні G^2 репрезентує, як варіант, заміщену моноциклічну кільцеву систему, вибрану з групи:

- i) феніл,
- ii) 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,
- iii) 3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл, або
- iv) C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR^{17} , та як варіант, крім того містить карбоніл.

У ще одному втіленні G^2 репрезентує, як варіант, заміщений феніл. У ще одному втіленні G^2 репрезентує феніл, заміщений OSO_2R^{38} , $S(O)_sR^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, $NR^{18}R^{19}$ (де принаймні один з R^{18} та R^{19} репрезентує $S(O)_iR^{32}$ чи $SO_2NR^{33}R^{34}$), або C1-3-алкіл, заміщений SO_2R^{39} . У ще одному втіленні G^2 репрезентує феніл, заміщений $S(O)_sR^{25}$, а R^{25} репрезентує C1-6-алкіл чи C3-6-циклоалкіл, а s дорівнює цілому числу 2.

У ще одному втіленні G^2 репрезентує, як варіант, заміщену дициклічну кільцеву систему, у якій кожне з двох кілець незалежно вибрано з групи:

- i) феніл,
- ii) 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,
- iii) C3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл, або
- iv) C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR, та як варіант, крім того містить карбоніл;

та два кільця конденсовані разом, зв'язані безпосередньо, або розділені лінкерною групою, вибраною з O, S(O)_q або CH_2 .

В одному втіленні Y у формулі (I) репрезентує CR^3 , а R^3 репрезентує H; R^1 репрезентує C1-6-алкіл; R^2 репрезентує, як варіант, заміщене 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; G^1 репрезентує феніл; R^5 репрезентує галоген, C1-6-алкіл, CN або C1-3-алкіл заміщений одним або більше F-атомами; R^4 репрезентує H; L репрезентує C1-6-алкіл; а G^2 репрезентує, як варіант, заміщену моноциклічну кільцеву систему, вибрану з групи:

- i) феніл,
- ii) 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,
- iii) C3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл, або

iv) C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR^{17} , та як варіант, крім того містить карбоніл.

В одному втіленні Y у формулі (I) репрезентує CR^3 , а R^3 репрезентує H; R^1 репрезентує C1-6-алкіл; R^2 репрезентує, як варіант, заміщене 5-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; G^1 репрезентує феніл; R^5 репрезентує галоген, C1-6-алкіл, CN або C1-3-алкіл заміщений одним або більше F-атомами; R^4 репрезентує H; L репрезентує C1-6-алкіл; та G^2 репрезентує феніл, заміщений OSO_2R^{38} , $S(O)_sR^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, $NR^{18}R^{19}$ (де принаймні один з R^{18} та R^{19} репрезентує $S(O)_iR^{32}$ чи $SO_2NR^{33}R^{34}$), або C1-3-алкіл, заміщений SO_2R^{39} .

В одному втіленні Y у формулі (I) репрезентує CR^3 , а R^3 репрезентує H; R^1 репрезентує метил; R^2 репрезентує, як варіант, заміщене 5-членне гетероароматичне кільце, що містить 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; G^1 репрезентує феніл; R^5 репрезентує Cl, CH_3 , CN або CF_3 ; R^4 репрезентує H; L репрезентує C1-6-алкіл; а G^2 репрезентує феніл, заміщений OSO_2R^{38} , $S(O)_sR^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, $NR^{18}R^{19}$ (де принаймні один з R^{18} та R^{19} репрезентує $S(O)_iR^{32}$ чи $SO_2NR^{33}R^{34}$), або C1-3-алкіл, заміщений SO_2R^{39} .

В одному втіленні Y у формулі (I) репрезентує CR^3 , а R^3 репрезентує H; R^1 репрезентує метил; R^2 репрезентує, як варіант, заміщене ізоксазоліне кільце; G^1 репрезентує феніл; R^5 репрезентує Cl, CH_3 , CN або CF_3 ; R^4 репрезентує H; L репрезентує C1-3-алкіл; а G^2 репрезентує феніл, заміщений OSO_2R^{38} , $S(O)_sR^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, $NR^{18}R^{19}$ (де принаймні один з R^{18} та R^{19} репрезентує $S(O)_iR^{32}$ чи $SO_2NR^{33}R^{34}$), або C1-3-алкіл, заміщений SO_2R^{39} .

В одному втіленні Y у формулі (I) репрезентує CR^3 , а R^3 репрезентує H; R^1 репрезентує метил; R^2 репрезентує, як варіант, заміщене 5-членне гетероароматичне кільце, що містить 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; G^1 репрезентує феніл; R^5 репрезентує Cl, CH_3 , CN або CF_3 ; R^4 репрезентує H; L репрезентує C1-6-алкіл; а G репрезентує феніл, заміщений $S(O)_sR^{25}$, а R^{25} репрезентує C1-6-алкіл або C3-6-циклоалкіл, а s дорівнює цілому числу 2.

В одному втіленні Y у формулі (I) репрезентує CR^3 , а R^3 репрезентує H; R^1 репрезентує метил; R^2 репрезентує, як варіант, заміщене ізоксазоліне кільце; G^1 репрезентує феніл; R^5 репрезентує Cl, CH_3 , CN або CF_3 ; R^4 репрезентує H; L репрезентує C1-3-алкіл; а G^2 репрезентує феніл, заміщений $S(O)_sR^{25}$, а R^{25} репрезентує C1-6-алкіл або C3-6-циклоалкіл, а s дорівнює цілому числу 2.

В одному втіленні Y у формулі (I) репрезентує CR^3 або N; R^1 репрезентує N або C1-6-алкіл; R^2 репрезентує феніл або 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказане ароматичне кільце, як варіант, заміщене 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи: OH, галоген, C1-6-алкіл, C1-6-алкоксил, $NCOR^{50}$, $COOR^{51}$, COR^{52} , $CONR^{53}R^{54}$, а

NR⁴⁷R⁴⁸, вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений OH, CN або CO₂R; R⁴⁷ та R⁴⁸ незалежно репрезентують H, C1-6-алкіл або C2-6-алканоїл; R³ репрезентує N або F; G¹ репрезентує феніл або 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; R⁵ репрезентує H, галоген, C1-6-алкіл, CN, C1-6-алкоксил, NO₂, NR¹⁴R¹⁵, C1-3-алкіл, заміщений одним або більше F-атомами або C1-3-алкоксид, заміщений одним або більше F-атомами; NR¹⁴ та R¹⁵ незалежно репрезентують N або C1-3-алкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений одним або більше F-атомами; n дорівнює цілому числу 1, 2 або 3, а коли n репрезентує 2 або 3, кожний R⁵ вибрано незалежно; R⁴ репрезентує N або C1-6-алкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений групою: OH або C1-3-алкоксил; або R⁴ та L з'єднані разом так, що група -NR⁴ L репрезентує 5-7-членне азіациклічне кільце, що як варіант, має в собі гетероатом, вибраний з O, S та NR¹⁶; L репрезентує зв'язок O, NR²⁹ або C1-6-алкіл; вказаний алкіл, як варіант, має в собі гетероатом, вибраний з O, S та NR¹⁶; та вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений групою: OH або OMe; G² репрезентує моноциклічну кільцеву систему, вибрану з групи:

- i) феніл або феноксил,
- ii) 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,
- iii) C3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл, або
- iv) C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR¹⁷, та як варіант, крім того містить карбоніл; або

G² репрезентує дициклічну кільцеву систему, у котрій кожне з двох кілець незалежно вибрано з групи:

- i) феніл,
- ii) 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,
- iii) C3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл, або
- iv) C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR¹⁷,

та як варіант, крім того містить карбоніл; а два кільця конденсовані разом, зв'язані безпосередньо, або розділені лінкерною групою, вибраною з O, S(O)_q або CH₂; вказану моноциклічну або дициклічну кільцеву систему крім того, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи: CN, OH, C1-6-алкіл, C1-6-алкоксил, галоген, NR¹⁸R¹⁹, NO₂, OSO₂R³⁸, CO₂R²⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR²¹R²², C(S)NR²³R²⁴, SC(=NH)NH₂, NR³¹C(=NH)NH₂, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, C1-3-алкоксил, заміщений одним або більше F-атомами, та C1-3-алкіл, заміщений SO₂R³⁹ або одним або більше F-атомами; або, коли L не репрезентує зв'язок, G² може також репрезентувати H; p, q, s та t незалежно дорівнюють цілому числу 0, 1 або 2; R¹⁸ та R¹⁹ незалежно репрезентують H, C1-6-алкіл, форміл, C2-6-алканоїл, S(O)_rR³² або

SO₂R³³R³⁴, вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений замісником, вибраним з групи: галоген, CN, C1-4-алкоксил або CONR⁴¹R⁴²; R²⁵ репрезентує H, C1-6-алкіл або C3-6-циклоалкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними незалежно з групи: OH, CN, CONR³⁵R³⁶, CO₂R³⁷, OCOR⁴⁰, C3-6-циклоалкіл, C4-7 насичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR⁴³, та феніл або 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказане ароматичне кільце крім того, як варіант, заміщене одним або більше замісниками, вибраними незалежно з групи: галоген, CN, C1-4-алкіл, C1-4-алкоксил, OH, CONR⁴⁴R⁴⁵, CO₂R⁴⁶, S(O)_sR⁵⁵ та NHCOCH₃; R³² репрезентує N, C1-6-алкіл або C3-6-циклоалкіл; а R¹⁶, R¹⁷, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³¹, R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴ та R⁵⁵ незалежно репрезентують N або C1-6-алкіл.

Згідно з ще одним аспектом винахід зокрема стосується будь-якої сполуки, яку описано тут у прикладах, її вільної основи або її фармацевтично прийнятної солі.

Конкретні сполуки охоплюють:

- 6-метил-N-4-(метилсульфоніл)бензил-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 5-[4-(гідроксометил)феніл]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 5-фуран-3-іл-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
- 6'-метокси-2-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметилфеніл)-1,6-дигідро-3,3-біпіридин-5-карбоксамід;
- 5-(2-метоксипіримідин-5-іл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 5-[4-(ацетиламіно)феніл]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 6-метил-2-оксо-5-(1H-пірол-3-іл)-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
- 5-фуран-2-іл-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
- 6-метил-2-оксо-5-тіофен-3-іл-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метанолсульфонілбензиламід;
- 6-метил-2-оксо-5-тіофен-2-іл-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
- 5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
- 5-{2,4-диметоксипіримідин-5-іл}-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-

(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-{трифлуорметил}феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-[4-(етилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-[4-{циклопропілсульфоніл}бензил]-5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
1-(3-ціанофеніл)-5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
1-(3-хлорфеніл)-5-(3,5-диметил-диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-м-толіл-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід.
5-(5-ізопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
6-метил-5-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-піридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
5-(5-гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
6-метил-5-(5-метил-4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метилсульфонілбензиламід;
5-{4,5-диметил}-4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл)-6-метил-2-оксо-1-{3-трифлуорметилфеніл}-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
5-(5-метоксиметил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2-оксо-1-{3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-[4(етилсульфоніл)бензил]-6-метил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-[4-(циклопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2-оксо-1-[3-{трифлуорметил}феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-5-[1,3,4]оксадіазол-2-іл-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-{пропан-2-сульфоніл}-бензиламід;
6-метил-5-[1,3,4]оксадіазол-2-іл-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-

карбонової кислоти 4-
циклопропансульфонілбензиламід;
6-метил-5-(2-метил-1,3-оксазол-4-іл)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-5-(1,3-оксазол-4-іл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
5-(2-аміно-тіазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
5-(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-іл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-5-(5-метил-1,3-оксазол-4-іл)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
5-(2-аміно-5-метил-тіазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
5-(2-гідроксиметил-5-метилтіазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
6-метил-5-(5-метил-1,2,4]оксадіазол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
6-метил-5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
6-метил-2-оксо-5-(1H-тетразол-5-іл)-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
6-метил-5-(4-метил-оксазол-2-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
5-(4,5-диметил-оксазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;
N-(циклогексилметил)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-N-{2-морфолін-4-ілетил}-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-5-фент-N-1H-1,2,4-триазол-3-іл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-[2-(1H-індол-3-іл)етил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-5-феніл-N-(1-фенілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-5-феніл-N-(2-фенілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-5-феніл-N-[(2R)-2-фенілциклопропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

N-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-[(1-етилпіролідін-2-іл)метил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-N-(1-нафтилметил)-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-(2-хлор-4-флуорбензил)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-5-феніл-N-(2-тієнілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-(2-циклогекс-1-ен-1-ілетил)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-N-(4-феноксibenзил)-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-[(2,5-диметил-3-фурил)метил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-{2-[4-(аміносульфоніл)феніл]етил}-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-5-феніл-N-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-N-фенокси-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-[(6-флуор-4H-1,3-бензодіоксин-8-іл)метил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-5-феніл-N-[2-(тетрагідро-2H-піран-4-етил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-5-феніл-N-[3-(1H-піразол-1-іл)пропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-N-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-5-феніл-N-[(1-феніл-1H-піразол-4-іл)метил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-[(5-метокси-4-оксо-4H-піран-2-іл)метил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-(3-азепан-1-ілпропіл)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
N-(4-ціанобензил)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
6-метил-2-оксо-N-[3-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразол-4-іл)пропіл]-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

6-метил-5-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (3-метил-ізоксазол-5-ілметил)-амід;

6-метил-5-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (5-метансульфонілметил-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил)-амід;

6-метил-5-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти ([1,2,4]оксадіазол-3-ілметил)-амід;

6-метил-5-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-N-[[5-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

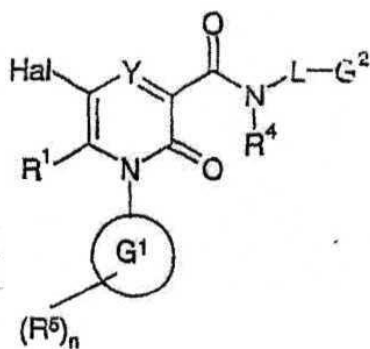
5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-N-[[5-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

їх прийнятні солі.

Заявлений винахід стосується сполуки формули (I) у формі солей, зокрема, кислотно-адитивних солей. Придатні солі охоплюють солі з органічними та неорганічними кислотами. Такі кислотно-адитивні солі повинні звичайно бути фармацевтично прийнятними, хоча солі фармацевтично неприйнятних кислот можна застосовувати в отриманні та очистці потрібної сполуки. Отже, переважні солі охоплюють утворені хлоридною, бромідною, сульфатною, фосфатною, лимонною, винною, молочною, піровиноградною, оцтовою, бурштиною, фумаровою, малеїною, метансульфоною та бензолсульфоною кислотами.

Згідно з ще одним аспектом винахід стосується способу отримання сполуки формули (I), котрий полягає у:

а) реакції сполуки формули (II)

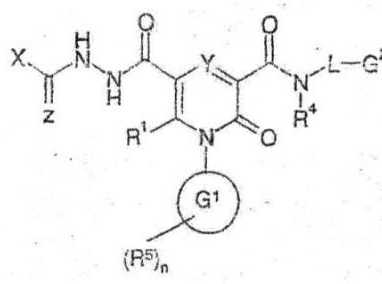


(II)

де R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L та n визначені у формулі (I), а Hal репрезентує атом галогену, переважно бром або йод;

з нуклеофілом R^2-M де R^2 визначено у формулі (I), а M репрезентує групу органостануму або органоборонової кислоти; або

б) коли R^2 репрезентує 1,3,4-оксадіазол-2-іл або 1,3,4-тіадіазол-2-іл, реакції сполуки формули (III)

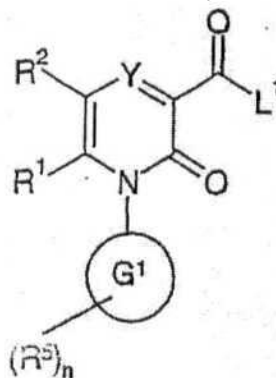


(III)

де R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L та n визначені у формулі (I), Z репрезентує O або S , а X репрезентує $C1-6$ -алкіл або $NR^{47}R^{48}$, а R^{47} та R^{48} визначені у формулі (I);

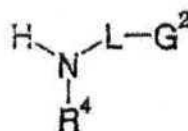
з придатним засобом дегідратування як-то фосфорилхлорид або триметилсилілполіфосфат: або

с) реакцію сполуки формули (XV)



(XV)

де R^1 , R^2 , R^5 , Y , G^1 та n визначені у формулі (I), а L репрезентує відщеплювану групу, зі сполукою формули (IX) або її сіллю



(IX)

де R^4 , G^2 та L визначені у формулі (I);

та коли потрібно або необхідно, перетворення отриманої сполуки формули (I) або іншої її солі у фармацевтично прийнятну сіль; або перетворення одної сполук формули (I) в іншу сполуку формули (I); та коли потрібно, перетворення отриманої сполуки формули (I) в її оптичний ізомер.

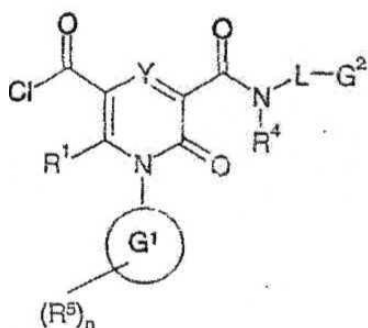
На етапі (а) реакцію проводять при придатній температурі, загалом між $50^\circ C$ та $150^\circ C$ у придатному розчиннику, як-то толуол, у присутності каталізатору на базі перехідного металу, як-то паладій, як варіант, реакцію можна проводити у присутності основи, як-то калій карбонат.

На етапі (б) реакцію проводять при придатній температурі, загалом між $20^\circ C$ та $100^\circ C$ у придатному розчиннику, як-то дихлорметан, якщо необхідно, застосовуючи герметичну посудину.

Фахівцю ясно, що сполуки формули (I), де R^2 репрезентує 5-членне гетероароматичне кільце, що не є 1,3,4-оксадіазол-2-ілом або 1,3,4-тіадіазол-2-ілом, можна також отримувати способами, у котрій кінцевим етапом є замикання 5-членного гетероароматичного кільця. Конкретні приклади таких способів описані у нижченаведених прикладах. Такі способи утворюють ще один аспект заявленого винаходу.

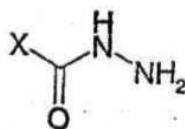
На етапі (с) реакцію проводять при придатній температурі, загалом між 0°C та температурою кипіння розчинника, у придатному розчиннику, як-то дихлорметан або N-метилпіролідінон. Процес, як варіант, проводять у присутності основи та/або реагенту сполучення, як-то NATU, HOAT, HOBT чи DIEA. Придатні відщеплювані групи L^1 охоплюють OH та галоген.

Сполуки формули (III) можна отримувати реакцією сполуки формули (IV)



(IV)

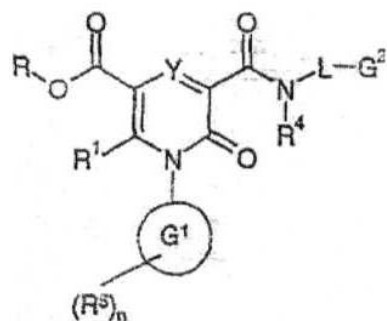
де R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L та n визначені у формулі (I), зі сполукою загальної формули (V)



(V)

де X визначено у формулі (III). Цю реакцію можна проводити при придатній температурі, загалом між 0°C та 50°C у придатному розчиннику, як-то 1,4-діоксан.

Сполуки формули (IV) можна отримувати реакцією сполуки формули (VI)

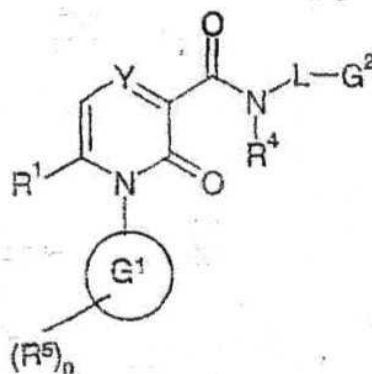


(VI)

де R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L та n визначені у формулі (I) а R репрезентує C1-6-алкіл; з водною основою, як-то натрій гідроксид, а потім обробкою продукту хлорувальним засобом, як-то тіонілхлорид. Це можна проводити при придатній температурі, загалом між 10°C та 50°C у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран або дихлорметан.

Сполуки формули (VI) можна отримувати реакцією сполуки формули (II) з карбон монооксидом у присутності спирту, як-то метанол або етанол, у присутності придатного каталізатору на базі перехідного металу. Це можна проводити при придатній температурі, загалом між 50°C та 150°C у придатному розчиннику так метанол або етанол в атмосфері карбон монооксиду при підвищеному тиску загалом між 2 та 10 атмосфер. Реакцію проводять у присутності каталізатору на базі перехідного металу, як-то паладій.

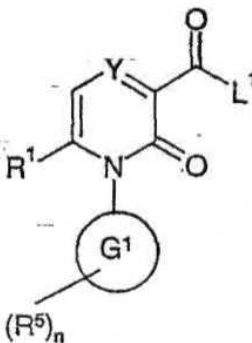
Сполуки формули (H) можна отримувати реакцією сполуки формули (VII)



(VII)

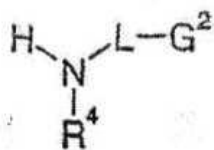
де R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L та n визначені у формулі (I), із засобом галогенування, як-то N-Йодсукцинімід. Це проводять при придатній температурі, загалом між 0 та 50°C у придатному розчиннику, як-то ацетонітрил, у присутності кислоти, як-то трифлуорметан-сульфонова кислота.

Сполуки формули (VII) можна отримувати реакцією сполуки формули (VIII)



(VIII)

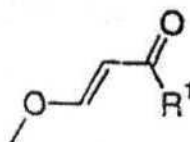
де R^1 , R^5 , Y , G^1 та n визначені у формулі (I), а L репрезентує відщеплювану групу, з аміном формули (IX) або його сіллю



(IX)

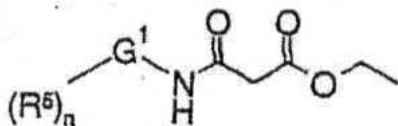
де R^4 , G^2 та L визначені у формулі (I). Це проводять при придатній температурі загалом між 0°C та температурою кипіння розчиннику, у придатному розчиннику як-то дихлорметан або N -метилпіролідіон. Процес, як варіант, проводять у присутності основи та/або реагенту сполучення, як-то HATU , HOAT , HOBT або DIEA . Придатні відщеплювані групи L^1 охоплюють OH та галоген.

Сполуки формули (VIII) де $\text{Y} - \text{CR}^3$, $\text{L}^1 - \text{OH}$, а $\text{R}^3 - \text{гідроген}$, можна отримувати конденсацією сполуки формули (X)



(X)

де R^1 визначено у формулі (I); зі сполукою формули (XI)

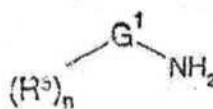


(XI)

де G^1 , R^5 та n визначені у формулі (I), у присутності придатної основи, як-то натрій метоксид, у придатному розчиннику, як-то етанол, а потім гідролізом придатною основою, як-то натрій гідроксид.

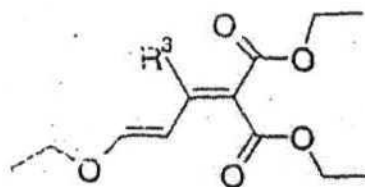
Взагалі, сполуки формул (X) та (XI) відомі, або їх можна отримувати способами, відомими фахівцю. Наприклад, сполуки формули (X) можна отримувати способами S.M Brombridge et al., Synthetic Communications, 1993,23,487-494. Сполуки формули (XI) можна отримувати способами Igor V. Ukrainets et al., Tetrahedron, 1994,50,10331-10338.

Сполуки формули (VIII) де $\text{Y} - \text{CR}^3$, $\text{L}^1 - \text{OH}$, а $\text{R}^1 - \text{гідроген}$ можна отримувати реакцією сполуки формули (XII)



(XII)

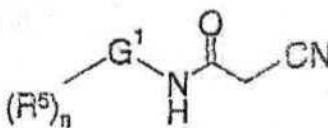
де G^1 , R^5 та n визначені у формулі (I), зі сполукою формули (XIII).



(XIII)

де R^3 визначено у формулі (I), при придатній температурі, як-то 160°C , а потім ініційованою основою циклізацією та гідролізом кислотою. Сполуки формули (XIII) можна отримувати як у [US 3838155].

Сполуки формули (VIII) де $\text{Y} - \text{CR}^3$, $\text{L}^1 - \text{OH}$, а $\text{R}^1 - \text{метил}$, а $\text{R}^3 - \text{гідроген}$ можна отримувати конденсацією сполуки формули (XIV)



(XIV)

де G^1 , R^5 та n визначені у формулі (I), з 4-метокси-3-бутен-2-он у присутності придатної основи, як-то 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан, при придатній температурі у придатному розчиннику, як-то діетиленгліколю монометилловий етер, а потім гідролізом кислотою.

Солі сполук формули (I) можна отримувати реакцією вільної основи або солі, енантіомеру, таутомеру або їх захищеного похідного, з одним або більше еквівалентами прийнятної кислоти. Реакцію можна проводити у розчиннику або середовищі, у котрих сіль є нерозчинною, або у розчиннику, у котрому сіль є розчинною, а потім видаляти розчинник у вакуумі або сублімаційною сушкою. Придатні розчинники охоплюють, наприклад, воду, діоксан, 1,2-пропанол, тетрагідрофуран або діетиловий етер чи їх суміші. Реакція може бути обмінною або її можна проводити на іонообмінній смолі.

Сполуки формули (I) та їх інтермедіати можна отримувати у захищеній формі. Захист та зняття захисту з функціональних груп, наприклад, описано у [Protective Groups in Organic Chemistry, edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), та 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition,

T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)].

Сполуки винаходу та інтермедіати можна виділяти з їх реакційної суміші, а якщо необхідно - очищати стандартними способами.

Сполуки формули (I) можуть існувати у енантіомерних або діастереоізомерних формах або як їх суміші, усі вони охоплені рамками винаходу. Різні оптичні ізомери можна виділяти розділенням рацемічної суміші сполук звичайними способами, наприклад, фракційною кристалізацією або ВЕРХ. Альтернативно, індивідуальні енантіомери можна отримувати реакцією прийнятних оптично активних вихідних матеріалів в умовах реакції, що не викликають рацемізації.

Інтермедіати можуть також існувати в енантіомерних формах та їх можна використовувати як очищені енантіомери, діастереомери, рацемати або їх суміші.

Згідно з ще одним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування як медикаменту.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі, є корисними внаслідок вони виявляють фармакологічну активність у тваринах. Сполуки формули (I) мають активність як фармацевтичні засоби, зокрема, як модулятори еластази нейтрофілів людини та гомологічних серинових протеаз, як-то протеїназа 3 та панкреатична еластаза, і як такі є прогностичними як корисні у терапії. Сполуки формули (I) є особливо корисними як інгібітори еластази нейтрофілів людини. Вони можуть отже бути застосовуваними у лікуванні чи профілактиці запальних хвороб та станів.

Прикладами цих станів є: синдром дихальної недостатності дорослих (ARDS), кістозний фіброз, легенева емфізема, хронічна обструктивна хвороба легень (COPD) та ішемічно-реперфузійні пошкодження. Сполуки цього винаходу можуть також бути корисними у модуляції ендогенних та/або екзогенних біологічних подразників, котрі викликають та/або посилюють атеросклероз, діабет, інфаркт міокарду, гепатичні розлади, охоплюючи, але без обмеження, цироз, системний червоний вовчак, запальну хворобу лімфоїдного походження, охоплюючи, але без обмеження, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, тимоцити; аутоімунні хвороби, кістковий мозок, запалення суглобу (особливо ревматоїдний артрит, остеоартрит та подагра); запалення шлунково-кишкового тракту (особливо запальна хвороба кишечника, виразковий коліт, панкреатит та гастрит); запалення шкіри (особливо псоріаз, екзема, дерматит); при метастазах чи інвазії пухлин; при хворобі, асоційованій з неконтрольованим розкладанням екстрацелюлярного матриксу, як-то остеоартрит; при хворобі резорбції кісток (як-то остеопороз та хвороба Педжета); хворобах, асоційованих з порушенням ангіогенезом; посиленою реконструкцією колагену, асоційованою з діабетом, періодонтальною хворобою (як-то гінгівіт), корнеальне укривання виразками, укривання виразками шкіри, пост-оперативні стани (як-то анастомоз ободової кишки) та загоєння поранень шкіри; демієлінізуювальні хвороби центральної та

периферійної нервової системи (як-то розсіяний склероз); спорідненій з віком хворобі, як-то деменція, запальних хворобах серцево-судинного походження; грануломатозних хворобах; ниркових хворобах, охоплюючи, але без обмеження, нефрит та поліартеріїт; раку; легеневої гіпертензії, отруєнні, контактах шкіри, укусах комах, укусах; астмі; риніті; хворобах прогресу ВІЛ; для мінімізації дії відторгнення органу при трансплантації органів, охоплюючи, але без обмеження, органів людини; та заміщувальній терапії інгібіторів протеїнази.

Отже, згідно з ще одним аспектом винахід стосується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для лікування чи профілактики хвороб або станів, де корисним є інгібування активності еластази нейтрофілів; та спосіб лікування або зменшення ризику хвороби або стану, де корисним є інгібування активності еластази нейтрофілів, що полягає у застосуванні до особи, яка потерпає від вказаної хвороби або стану або при їх ризику, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з ще одним аспектом винахід стосується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, у виробництві медикаменту для лікування чи профілактики запальних хвороб або станів; та спосіб лікування або зменшення ризику запальної хвороби або стану, що полягає у застосуванні до особи, яка потерпає від вказаної хвороби або стану або при їх ризику, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Загалом, сполуки цього винаходу можна використовувати у лікуванні синдрому дихальної недостатності дорослих (ARDS), кістозного фіброзу, легеневої емфіземи, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD), легеневої гіпертензії, астми, риніту, ішемічно-реперфузійного пошкодження, ревматоїдного артрит, остеоартриту, раку, атеросклерозу та пошкодження слизової шлунка.

Профілактика, як очікувано, буде особливо доречною для лікування осіб, які постраждали раніше або, як вважають інакше, мають підвищений ризик стосовно розглянутої хвороби або стану. Особи при ризику розвитку конкретної хвороби або стану загалом охоплюють тих, які мають історію хвороби або стану родини, або які ідентифіковані генетичним тестуванням чи скринінгом як особливо чутливі до розвитку хвороби або стану.

Для вищезгаданих терапевтичних показань, доза застосовуваної сполуки залежатиме від застосовуваної сполуки, хвороби, яку лікують, режиму застосування, віку, маси та статі пацієнта. Такі фактори може визначити лікар. Однак, загалом, задовільні результати отримують, коли сполуки застосовують до людини при добовому дозуванні між 0,1мг/кг до 100мг/кг (вимірюваному стосовно активного інгредієнту).

Сполуки формули (I) можна використовувати самі по собі або у формі прийнятних фармацевтичних композицій, що містять сполуку винаходу у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем, ад'ювантом або носієм. Особливо переважними є композиції, що не містять матеріалу, зда-

тного викликати шкідливу реакцію, наприклад, алергічну реакцію. Звичайні способи вибору та отримання придатних фармацевтичних композицій описані, наприклад, у ["Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988].

Згідно з винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, що містить переважно менше, ніж 95мас%, а краще менше, ніж 50мас% сполуки формули (I) у суміші з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Нами також запропоновано спосіб отримання таких фармацевтичних композицій, що містять змішані інгредієнти.

Сполуки можна застосовувати місцево, наприклад, до легень та/або дихальних шляхів, у формі розчинів, суспензій, ГФА-аерозолів або композицій сухого порошку, наприклад, композицій у пристрої для інгаляції, відомому як Turbuhaler®; або систематично, наприклад, пероральним застосуванням у формі таблеток, пілюль, капсул, сиропів, порошоків або гранул; або парентеральним застосуванням, наприклад, у формі стерильних парентеральних розчинів або суспензій; або ректальним застосуванням, наприклад, у формі супозиторіїв.

Сухі порошкові композиції та стиснені ГФА-аерозолі сполук винаходу можна застосовувати пероральною або назальною інгаляцією. Для інгаляції сполуку бажано мілко подрібнити. Мілко подрібнена сполука переважно має середній діаметр частинок менше 10мкм, та може бути суспендованою у суміші пропеленту з диспергатором, як-то C8-C20-жирна кислота або її сіль, (наприклад, олеїнова кислота), жовчна сіль, фосфоліпід, алкілсахарид, перфлуорований або поліетоксирований сурфактант, або інший фармацевтично прийнятний диспергатор.

Сполуки винаходу можна також застосовувати інгалятором сухого порошку. Інгалятор може бути одиночно- чи багатодозовим інгалятором, та може бути активованим вдихом інгалятором сухого порошку.

Одна можливість полягає у суміші мілко подрібненої сполуки з носієм, наприклад, моно-, ди- або полісахарид, цукровий спирт, або інший поліол. Придатними носіями є цукри, наприклад, лактоза, глюкоза, рафіноза, мелецитоza, лактитол, мальтитол, трегалоза, сахароза, манітол; та крохмаль. Альтернативно мілко подрібнена сполука може бути покритою ще одною речовиною. Суміш порошку можна також розподіляти у тверді желатинові капсули, кожна з яких містить потрібну дозу активної сполуки.

Ще одна можливість полягає в обробці мілко подрібненого порошку у сфери, котрі руйнуються при інгаляції. Цим сферонизованим порошком можна заповнювати резервуар для ліків багатодозового інгалятора, наприклад, відомого як Turbuhaler®, у котрій дозувальний елемент вимірює потрібну дозу, котра тоді інгалюється пацієнтом. З цієї системи активну сполуку, з носієм чи без нього, уводять пацієнту.

Для перорального застосування активну сполуку можна змішувати з ад'ювантом або носієм, як-то, лактоза, сахароза, сорбітом, манітол; крох-

маль, наприклад, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль або амілопектин; похідне целюлози; зв'язуюче, наприклад, желатин або полівінілпіролідон; та/або змашувач, наприклад, магній стеарат, кальцій стеарат, поліетиленгліколь, віск, парафін, тощо, та тоді пресувати у таблетки. Якщо потрібні покриті таблетки, серцевини, виготовлені як вищезазначено, можуть бути покритими концентрованим цукровим розчин, котрий може містити, наприклад, гуміарабік, желатин, тальк, титан діоксид, тощо. Альтернативно, таблетки можуть бути покритими придатним полімером, розчиненим у легко летючому органічному розчиннику.

Для отримання м'яких желатинових капсул сполуку можна змішувати, наприклад, з рослинною олією або поліетиленгліколем. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули сполуки з будь-якими вищезазначеними ексципієнтами для таблеток. Також рідкими або напівтвердими композиціями ліків можна заповнювати тверді желатинові капсули.

Рідкі препарати для перорального застосування можуть бути у формі сиропів або суспензій, наприклад, розчинів, що містять сполуку з цукром та суміш етанолу, води, гліцерину та пропіленгліколю, як варіант, такі рідкі препарати можуть містити барвники, ароматизатори, сахарин та/або карбоксиметилцелюлозу як ущільнювач або інші ексципієнти, відомі фахівцям.

Сполуки винаходу можна також застосовувати разом з іншими сполуками, застосовуваними для лікування вищенаведених станів.

Наступні приклади ілюструють, але без обмеження, винахід.

Сpektри ^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР реєстрували на спектрометрі Varian Inova 400МГц або Varian Mercury-VX 300МГц. Центральні піки хлороформу-d (δ_{H} 7,27млн $^{-1}$), диметилсульфоксиду-d₆ (δ_{H} 2,50млн $^{-1}$), ацетонітрилу-d₃ (δ_{H} 1,95млн $^{-1}$) чи метанолу-d₄ (δ_{H} 3,31млн $^{-1}$) були використані як внутрішній стандарт. Хроматографію на колонці проводили, застосовуючи силікагель (0,040-0,063, мм, Merck). Якщо не вказане інше, вихідні матеріали були комерційно доступними. Усі розчинники та комерційні реагенти були лабораторного ґатунку та були застосовані як отримані.

Застосовані такі скорочення:

HBTU O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат;

HATU O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат;

HOBT 1-Гідроксибензотриазол;

HOAT 1-Гідрокси-7-азабензотриазол;

DIEAN,N-діізопропілетиламін;

NMP 1-N-Метил-2-піролідинон;

DME 1,2-Диметоксіетан;

ТГФ Тетрагідрофуран;

ТФОК Трифлуороцтова кислота;

ДМФ N,N-диметилформамід;

ДХМ Дихлорметан.

Наступний спосіб застосовували для РХ/МС-аналізу:

Інструмент Agilent, 1100; Колонка Waters Symmetry 2,1×30мм; Mass APCІ; Швидкість потоку

0,7мл/хвилини; довжина хвилі 254нм; Розчинник А: вода + 0,1% ТФОК; Розчинник В: ацетонітрил + 0,1% ТФОК; Градієнт 15-95%/В 8 хвилини, 95%В 1 хвилину. Аналітичну хроматографію проводили на колонці Symmetry C₁₈, 2,1×30мм з розміром частинок 3,5мкм, з сумішшю ацетонітрил/вода/0,1% трифлуороцтова кислота як мобільною фазою з градієнтом від 5% до 95% ацетонітрилу протягом 8 хвилин при швидкості потоку 0,7мл/хвил.

Приклад 1 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-феніл-1-[3-{трифлуорметил}феніл]-1,2-дигідропіридин-5-карбоксамід

а) Етил 3-оксо-3-{[3-(трифлуорметил)феніл]аміно}пропаноат

До охолодженого льодом розчину 3-трифлуорметиланіліну (64,5г, 0,40моль) та триетиламіну (60мл) в ацетоні (700мл) додавали краплями етил 3-хлор-3-оксопропаноат (63,6г, 0,42моль) в ацетоні (50мл). Після додавання (приблизно 30 хвилин) перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинники видаляли та додавали воду (1200мл). Утворений осад відфільтровували, ретельно промивали двічі водою та тоді сушили, отримуючи заголовну сполуку як жовтий порошок (109г, 99%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,52 (1H, s); 7,87 (1H, s); 7,78 (1H, d); 7,46 (1H, t); 7,39 (1H, d); 4,29 (2H, q); 3,50 (2H, s); 1,35 (3H, t).

ХІАТ-МС m/z: 276,1 [M⁺].

б) 6-Метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота
До розчину етил 3-оксо-3-{[3-(трифлуорметил)феніл]аміно}пропаноату (19,2г, 70ммоль) та натрій метоксиду (7,6г, 140ммоль) у EtOH (250мл) додавали 4-метоксибут-3-ен-2-он (90%) (7,72г, 77ммоль). Після додавання реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 2 годин та тоді охолоджували. Воду (50мл) та 2М NaOH додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Органічні розчинники видаляли та реакційну суміш екстрагували (промивали) EtOAc. Водні фази підкислювали гідрохлоридною кислотою до pH 3-4, оранжевий осад, що виникав, відфільтровували, промивали водою та сушили. Перекристалізація двічі з суміші гептан/EtOAc (4:1), дала заголовну сполуку (12г, 58%) як білий порошок.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 13,68 (1H, s); 8,54 (1H, d); 7,86 (1H, d); 7,79 (1H, t); 7,55 (1H, brs); 7,48 (1H, d); 6,58 (1H, d); 2,16 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 298,1 [M⁺].

с) 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (7,43г, 25ммоль), HATU (10,5г, 27,5ммоль), HOAT (3,75г, 27,5ммоль) та DIEA (14,2мл, 82,5ммоль) у NMP (65мл) реагувала протягом 1 години, тоді додавали 4-метилсульфонілбензиламіну гідрохлорид (5,8г, 26ммоль). Через 1 годину реакційну суміш повільно виливали у суміш лід-вода з перемішуванням (1л). Отримували порошок, та водну суміш підкислювали до pH 3 лимонною кислотою (0,5М), та перемішування продовжували протягом

1 години. Осад відфільтровували, промивали водою та сушили у вакуумі протягом ночі. Перекристалізація з EtOAc дала 8,1г (70%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,00 (1H, brt); 8,60 (1H, d); 7,88 (2H, d); 7,83 (1H, d); 7,76 (1H, t); 7,53 (3H, m); 7,46 (1H, d); 6,49 (1H, d); 4,68 (2H, m); 3,03 (3H, s); 2,10 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 465,1 [M⁺].

д) 5-Йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

До розчину 6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (200мг, 0,43ммоль) у MeCN (1,5мл) при кімнатній температурі та під аргонем додавали трифлуорметансульфонову кислоту (1мл), а потім N-йодсукцинімід (97мг, 0,43ммоль). Через 45 хвилин реакційну суміш розбавляли ДХМ, промивали водним NaHCO₃, водним Na₂S₂O₃ та водою, сушили натрій сульфатом, та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (200мг).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,85 (1H, brt); δ 9,85 (1H, d); 7,88 (2H, d); 7,76 (2H, m); 7,50 (2H, d); 7,48 (1H, s); 7,40 (1H, d); 4,65 (2H, m); 3,03 (3H, s); 2,32 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 591,0 (M⁺)

е) 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-феніл-1-[3-{трифлуорметил}феніл]-1,2-дигідропіридин-5-карбоксамід

Суміш фенілборонової кислоти (25мг, 0,20ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладію (II) (4мг, 0,005ммоль), 5-Йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (100мг, 0,17ммоль), толуолу (1мл), етанолу (99%, 0,25мл) та Na₂CO₃ (2М, 0,25мл) перемішували при 80°C протягом ночі, концентрували та залишок очищали флеш-хроматографією, отримуючи заголовну сполуку (70мг, 76%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,04 (1H, brt); 8,64 (1H, s); 7,88 (2H, d); 7,82 (1H, d); 7,76 (1H, t); 7,58 (1H, s); 7,54-7,39 (6H, m); 7,31 (2H, d); 4,69 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,03 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 541 [M⁺].

Приклад 2 5-Фуран-3-іл-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Суміш 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 1 (d), 0,0413г, 0,07ммоль), фуран-3-боронової кислоти (0,009г, 0,08ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,004г, 3,46ммоль), ДМЕ (2мл) та Na₂CO₃ (2мл, 2М) енергійно перемішували під азотом у герметичній посудині при 80°C протягом 2 годин. Ще одну порцію фуран-3-боронової кислоти (0,004г) та Pd(PPh₃)₄ (0,001г) додавали та реакції давали йти протягом ще одної години. Суміші давали охолонути та тоді розподіляли між EtOAc та водою. Органічну фазу збирали та водну фазу екстрагували ще одною порцією EtOAc (10мл). Комбіновані органічні фази промивали водою, розсолем та сушили натрій сульфатом. Фільтрування та випарювання дали сире масло, котре очищали на силікагелі (гептан: EtOAc 2:1 до 1:1 до 1:2), що після випарювання чистих

фракцій дало 0,023г (62%) заголовної сполуки як білий твердий продукт.

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,94 (1H, t, J 6,0Гц); 8,36 (1H, s); 7,96-7,73 (7H, m); 7,54 (2H, d, J 8,14Гц); 7,46 (1H, d, J 7,4Гц); 6,73 (1H, s); 4,59 (2H, d, J 6,13Гц); 3,17 (3H, s); 2,06 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 5313 [MH^+].

Загальним способом з прикладу 1 були отримані сполуки з прикладів 3-6:

Приклад 3 5-[4-(гідроксиметил)феніл]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,04 (1H, brs); 8,64 (1H, brs); 7,88-7,77 (4H, m); 7,38-7,47 (6H, m); 7,32 (2H, brs); 4,78 (2H, s); 4,70 (2H, brs); 3,02 (3H, s); 2,03 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 571 [MH^+].

Приклад 4 6'-Метокси-2-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідро-3,3'-біпіридин-карбоксамід

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,00 (1H, t); 8,58 (1H, s); 8,12 (1H, d); 7,89-7,74 (4H, m); 7,58-7,49 (5H, m); 6,85 (1H, d); 4,69 (2H, m); 4,00 (3H, s); 3,02 (3H, s); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 572 [MH^+].

Приклад 5 5-(2-Метоксипіримідин-5-іл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,93 (1H, brt); 8,56 (1H, s); 8,51 (2H, s); 7,89-7,75 (4H, m); 7,57-7,48 (4H, m); 4,69 (2H, m); 4,07 (3H, s); 3,02 (3H, s); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 573 [MH^+].

Приклад 6 5-[4-(Ацетиламіно)феніл]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,05 (1H, brt); 8,61 (1H, s); 7,89-7,73 (4H, m); 7,61-7,49 (6H, m); 7,39 (1H, s); 7,24 (1H, s); 4,69 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,21 (3H, s); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 598 [MH^+].

Приклад 7 6-Метил-2-оксо-5-(1H-пірол-3-іл)-4-[3-трифлуорметилфеніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Суміш 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (0,080г, 0,10ммоль), 1-триметилсиліл-1H-пірол-3-іл-боронової кислоти (0,033г, 0,12ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,005г, 4,34ммоль) $_3$ ДМЕ (2мл) та Na_2CO_3 (2мл, 2М) енергійно перемішували під азотом у герметичній посудині при 80°C протягом 2 годин. Ще одну порцію 1-триметилсиліл-1H-пірол-3-іл-боронової кислоти (0,005г) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,004г) додавали та реакції давали йти протягом ще однієї години. Суміші давали охолонути та розподіляли між EtOAc та водою. Органічну фазу збирали та водну фазу екстрагували ще одною порцією EtOAc . Комбіновані органічні фази промивали водою та розсоллом, та тоді сушили натрій сульфатом. Фільтрування та випарювання дали сире масло, котре очищали на силікагелі (гептан : EtOAc 2:1→1:1→1:2), що після

випарювання чистих фракцій дало 0,08г (80%) інтермедіату як білий твердий продукт. Розчин цього твердого продукту у ТГФ (10мл), що містив тетрабутиламоній флуорид тригідрат (0,025г, 0,08ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Випарювання та очистка на силікагелі (гептан: EtOAc 2:1→1:1→1:2) дали 0,02г (47%) заголовної сполуки як білий твердий продукт, котрий темнів при стоянні.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,12 (1H, t, J 5,5Гц); 8,68 (1H, s); 8,53 (1H, bs); 7,86 (2H, d, J 8,3 m); 1,19 (1H, d, J 7,8Гц); 7,73 (1H, t, J 7,8Гц); 7,55 (1H, s); 7,52 (2H, d, J 8,3Гц); 7,47 (1H, d, J 7,8Гц); 6,87-6,82 (2H, m); 6,28-6,24 (1H, m); 4,74-4,70 (2H, m); 3,00 (3H, s); 2,14 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 530,1 [MH^+].

Загальним способом з прикладу 2 були отримані сполуки з прикладів 8-12:

Приклад 8 5-Фуран-2-іл-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,96 (1H, t, J 5,8Гц); 8,85 (1H, s); 7,89 (2H, d, J 8,7Гц); 7,84 (1H, d, J 7,7Гц); 7,77 (1H, t, J 7,7Гц); 7,56 (1H, s); 7,54 (2H, d, J 8,0Гц); 7,48 (1H, d, J 7,7Гц); 6,55-6,49 (2H, t); 4,764,64 (2H, m); 3,03 (3H, s); 2,23 (3H, s).

Приклад 9 6-Метил-2-оксо-5-тіофен-3-іл-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,02 (1H, t, J 5,3Гц); 8,65 (1H, s); 7,88 (2H, d, J 8,2Гц); 7,82 (1H, d, J 7,8Гц); 7,76 (1H, t, J 7,8Гц); 7,57 (1H, s); 7,53 (2H, d, J 8,2Гц); 7,49 (1H, d, J 7,8Гц); 7,46-7,42 (1H, m); 121-125 (1H, m); 7,10 (1H, dd, J 5,0Гц та 1,2Гц); 4,75-4,62 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,07 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 347 [MH^+].

Приклад 10 6-Метил-2-оксо-5-тіофен-2-іл-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,95 (1H, t, J 5,8Гц); 8,68 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,5Гц); 7,83 (1H, d, J 7,8Гц); 7,75 (1H, t, J 7,8Гц); 7,56 (1H, s); 7,51 (2H, d, J 8,5Гц); 7,48 (1H, d, J 8,5Гц); 7,42-7,39 (1H, m); 7,12-7,08 (1H, m); 7,04-7,01 (1H, m); 4,74-4,62 (2H, m); 3,01 (3H, s); 2,11 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 547 [MH^+].

Приклад 11 5-(3,5-Диметил-ізоксазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,93 (1H, t, J 5,8Гц); 8,41 (1H, s); 7,86 (2H, d, J 8,7Гц); 7,82 (1H, d, J 7,7Гц); 7,76 (1H, t, J 7,7Гц); 7,54 (1H, bs); 7,50 (2H, d, J 8,7Гц); 7,49-7,44 (1H, m); 4,73-4,60 (2H, m); 3,01 (3H, s); 2,34-2,28 (3H, ds); 2,20-2,14 (3H, ds); 1,90 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 560,1 [MH^+].

Приклад 12 5-(2,4-Диметоксипіримідин-5-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,98 (1H, t, J 5,8Гц); 8,49 (1H, s); 8,16 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,8Гц); 7,83 (1H, d, J 7,8Гц); 7,76 (1H, t, J 7,7Гц); 7,58 (1H, s); 7,52

(2H, d, J 8,2Гц); 7,49 (1H, s); 4,76-4,60 (2H, m); 4,07 (3H, s); 4,02 (3H, s); 3,02 (3H, s); 1,91 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 603,1 [M⁺].

Приклад 13 5-(2,4-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідро-піридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Суміш 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (0,075г, 0,127ммоль), 2,4-ди-трет-бутилокси-піримідин-5-боронової кислоти (0,044г, 0,152ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,010г, 8,69ммоль), ДМЕ (2мл) та натрій карбонату (2мл, 2М водний розчин) енергійно перемішували під азотом у герметичній посудині при 80°C протягом 2 годин. Тоді ще одну порцію 2,4-ди-трет-бутилокси-піримідин-5-боронової кислоти (0,010г) та Pd(PPh₃)₄ (0,004г) додавали. Ще через годину суміші давали охолонути та тоді розподіляли між EtOAc та водою. Органічну фазу збирали та водну фазу екстрагували ще одною порцією EtOAc. Комбіновані органічні фази промивали водою та розсоллом, та сушили натрій сульфатом. Фільтрування та випарювання, а потім очистка на силікагелі (гептан: EtOAc 2:1→1:1→1:2) дали 0,060г (69%) захищеного трет-бутилом інтермедіату як білий твердий продукт. До розчину твердого продукту у ТГФ (5мл), додавали одною порцією ТФОК (5мл) та суміш перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували та додавали до залишку EtOAc. Отриману суспензію перемішували протягом 10 хвилин та заголовну сполуку збирали фільтруванням. Вихід 0,045г (100%) як білуватий твердий продукт.

¹H ЯМР(ДМСО-d₆): δ 11,31 (1H, s); 11,13 (1H, d, J 6,0); 9,91 (1H, t, J 6,2Гц); 8,24 (1H, s); 7,90 (1H, d, J 8,0Гц); 7,86 (2H, d, J 8,4Гц); 7,81 (1H, d, J 7,8Гц); 7,70 (1H, d, J 7,6Гц); 7,65-7,59 (1H, m); 7,3 (2H, d, J 8,4Гц); 7,52 (1H, d, J 6,0Гц); 4,58 (2H, d, J 6,2Гц); 3,17 (3H, s); 1,91 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 575,1 [M⁺].

Приклад 14 6-Метил-5-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідро-піридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

а) Етил 2-метил-5-([4-(метилсульфоніл)бензил]аміно)жарбоніл)-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідро-піридин-3-карбоксилат

В автоклав з нержавіючої сталі (100мл) поміщали 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (108,1мг, 0,28ммоль), паладій(II)ацетат (3,8мг, 0,02ммоль), трифенілфо-сфін (10,3мг, 0,04ммоль), метиламін (2мл, 14,4ммоль) та етанол (6мл). Реакційну суміш перемішували магнітною мішалкою при 100°C під тиском карбон монооксиду 4 атмосфери протягом ночі. Після охолодження розчинник випарювали та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (77,6мг, 79%).

¹H ЯМР(COCl₂): 59,73 (1H, t, J 5,9Гц); 9,20 (1H, m); 7,90 (2H, d; J 8,3Гц); 7,85 (1H, d, J 7,9Гц); 7,78 (1H, t, J 7,8Гц); 7,53 (2H, d, J 8,3Гц); 7,50 (1H, s);

7,42 (1H, d, J 8,0Гц); 4,69 (2H, t, J 5,9Гц); 4,38 (2H, q, J 7,2Гц); 3,03 (1H, s); 2,50 (3H, s); 1,42 (3H, t, J 7,2Гц).

ХІАТ-МС m/z: 537 [M⁺].

б) 5-(4-Метансульфоніл-бензилкарбамоіл)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

До розчину етил 2-метил-5-([4-(метилсульфоніл)бензил]аміно)жарбоніл)-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідро-піридин-3-карбоксилату (0,70г, 1,30ммоль) у ТГФ (10мл) та воді (10мл) додавали NaOH (1М, 2мл, 2ммоль), та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, з моніторингом реакції за допомогою РХ-МС. Спостерігали 20% перетворення та додавали ще одну порцію NaOH (1М, 1мл, 1ммоль), та реакції давали йти протягом ще однієї години. Цей процес повторювали до повного перетворення естеру (звичайно 3-4 години). Наслідком реакції є дві сполуки з однаковою масою, у пропорції 95:5. Головний продукт є підзаголовною сполукою, а інший є регіоізомером. Реакційну суміш випарювали для видалення ТГФ, та залишковий водний розчин підкислювали та тоді екстрагували в EtOAc. Органічну фазу збирали та сушили натрій сульфатом. Фільтрування та випарювання дали сирий продукт: 0,60г (90%) жовтуватого твердого продукту, котрий застосовували далі без очистки. Порцію продукту очищали, застосовуючи препаративну ВЕРХ.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,90 (1H, t, J 6,2Гц); 9,31 (1H, s); 7,89 (2H, s, d, J 8,2Гц); 7,84 (1H, d, J 8,0Гц); 7,77 (1H, t, J 8,0Гц); 7,51 (2H, d, J 8,5Гц); 4,49 (1H, s); 7,41 (1H, d, J 8,0Гц); 4,92 (1H, bs); 4,78-4,63 (2H, m); 3,01 (3H, s); 2,53 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 509,2 [M⁺].

с) 5-(N'-Ацетил-гідразинокарбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Розчин 5-(4-Метансульфоніл-бензилкарбамоіл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (0,071г, 0,14ммоль) у ДХМ (5мл), що містить SOCl₂ (5мл), перемішували у герметичній колбі протягом 2 годин та тоді концентрували. Отриманий твердий продукт у 1,4-діоксані (5мл, що сушили молекулярними ситами) та ацетил гідразид (0,1г, 1,35ммоль) перемішували протягом 10 хвилин та концентрували. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи 0,041г (52%) заголовної сполуки як білий твердий продукт.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,26 (1H, s); 9,95 (1H, s); 9,79 (1H, t, J 6,0Гц); 8,50 (1H, s); 7,93(1H, s); 7,93-7,90 (1H, m); 7,87 (2H, d, J 8,4Гц); 7,82 (1H, d, J 7,7Гц); 7,74 (1H, d, J 8,0Гц); 7,55 (2H, d, J 8,3Гц); 4,59 (2H, d, J 6,2Гц); 3,17 (3H, s); 2,18 (3H, s); 1,91, (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 565,2 [M⁺].

д) 6-Метил-5-[5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-(N'-Ацетил-гідразинокарбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-

дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метанансульфонілбензиламід (0,03г, 0,053ммоль) та TMS-поліфосфат як розчин у ДХМ (отримано як описано у [Synthesis 1982, стосовно 591-592]) (3мл) перемішували у герметичній посудині при 70°C протягом 3 годин. Охолоджений розчин розбавляли ДХМ та промивали водою. Органічну фазу збирали та водну фазу екстрагували ще одною порцією ДХМ. Комбіновану органічну фазу промивали розсоллом, сушили натрій сульфатом, фільтрували, та концентрували. Твердий матеріал очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (0,019г, 66%).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,74 (1H, t, J 6,2Гц); 8,78 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,94 (1H, d, J 7,8Гц); 7,87 (2H, d, J 8,1Гц); 7,82 (1H, t, J 7,7Гц); 7,55 (2H, d, J 8,3Гц); 4,61 (2H, d, J 6,2Гц); 3,13 (3H, s); 2,59 (3H, s); 243 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 547,2 [МН⁺].

Загальним способом з прикладу 14 були отримані сполуки з прикладів 15-19:

Приклад 15 6-Метил-2-оксо-5-{5-пропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл}-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,75 (1H, t, J 6,33Гц); 8,78 (1H, s); 8,00 (1H, s); 7,94 (1H, d, J 8,1Гц); 7,87 (2H, d, J 8,2Гц); 7,86-7,83 (1H, m); 7,82 (1H, t, J 8,4Гц); 7,55 (2H, d, J 8,4); 4,60 (2H, d, J 6,1Гц); 3,17 (3H, s); 2,92 (2H, t, J 7,3Гц); 2,41 (3H, s); 1,78 (2H, секстет, J 7,3Гц); 0,99 (3H, t, J 7,3Гц).

ХІАТ-МС m/z 575,2 [МН⁺]

Приклад 16 {5-[5-(4-Метансульфонілбензилкарбамоіл)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]-[1,3,4]оксадіазол-1-іл}-оцтової кислоти етиловий естер

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,73 (1H, t, J 6,0Гц); 8,77 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,94 (1H, d, J 7,8Гц); 7,87 (2H, d, J 8,1Гц); 7,86-7,80 (2H, m); 7,55 (2H, d, J 8,1); 4,61 (2H, d, J 6,3Гц); 4,30 (2H, s); 4,17 (2H, q, J 7,2Гц); 3,17 (3H, s); 2,44 (3H, s); 1,22 (3H, t, J 7,2Гц).

ХІАТ-МС m/z: 619,2 [МН⁺].

Приклад 17 5-(5-ціанометил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,73 (1H, t, J 6,2Гц); 8,76 (1H, s); 8,02 (1H, s); 7,94 (1H, d, J 7,6Гц); 7,87 (2H, d, J 8,1Гц); 7,86-7,80 (2H, m); 7,55 (2H, d, J 8,3Гц); 4,70 (2H, s); 4,61 (2H, d, J 6,1Гц); 3,17 (3H, s); 2,42 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 572,2 [МН⁺].

Приклад 18 5-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,81 (1H, L J 6,1Гц); 8,71 (1H, s); 8,00 (1H, s); 7,94 (1H, d, J 3,0Гц); 7,88 (2H, d, J 6,0Гц); 7,86-7,82 (1H, m); 7,80 (1H, J, 8,3Гц); 7,56 (2H, m, J 8,2Гц); 7,29 (2H, s); 4,62 (2H, 6,09Гц); 3,18 (3H, s); 2,40 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 548,2 [МН⁺].

Приклад 19 5-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,83 (1H, t, J 6,2Гц); 8,46 (1H, s); 7,99 (1H, s); 7,92 (1H, d, J 7,4Гц); 7,87 (2H, d, J 8,2); 7,83 (1H, d, J 7,6Гц); 7,79 (1H, d, J 8,0Гц); 7,55 (2H, d, J 8,3Гц); 7,42 (2H, s); 4,60 (2H, d, J 6,1Гц); 3,17 (3H, s); 2,21 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 564,1 [МН⁺].

Приклад 20 5-(5-Етиламіно-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

а) 5-Гідазинокарбоніл-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Заголовну сполуку було отримано як описано у прикладах 14 (с) та 38 (а).

ХІАТ-МС m/z: 523,2 [МН⁺]. Час утримання 1,72 хвилин.

б) 5-({2-[(Етиламіно)карбоніл]гідазино}карбоніл)-6-метил-N-[4-метилсульфоніл]бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

До 5-гідазинокарбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід у 1,4-діоксані (10мл) додавали етилізоціанат (0,016г, 0,23ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш випаровували та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи 0,015г (44%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,96-9,87 (1H, m); 8,82 (1H, s); 7,88 (1H, d, J 8,2Гц); 7,84 (2H, d, J 7,8Гц); 7,83-7,80 (1H, m); 7,77 (1H, t, J 7,9Гц); 7,52 (1H, s); 7,47 (2H, d, J 8,2Гц); 7,47-7,41 (1H, m); 4,70-4,55 (2H, m); 3,23 (2H, q, J 6,8Гц); 3,01 (3H, s); 2,31 (3H, s); 1,11 (3H, t, J 7,1Гц).

ХІАТ-МС m/z: 594,2 [МН⁺].

с) 5-(5-Етиламіно-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Заголовну сполуку було отримано з 5-({2-[(етиламіно)карбоніл]гідазино}карбоніл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному у прикладі 14 (d).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,78 (1H, t, J 6,0Гц); 8,69 (1H, a); 7,99 (1H, s); 7,93 (1H, d, J 7,5Гц); 7,87 (2H, d, J 8,5Гц); 7,84 (1H, d, J 8,0Гц); 7,81-7,75 (2H, m); 7,55 (2H, d, J 8,1Гц); 4,60 (2H, d, J 6,4Гц); 3,26 (2H, p, J 6,6Гц); 3,17 (3H, s); 2,3,8 (3H, s); 1,18 (3H, t, J 7,1Гц).

ХІАТ-МС m/z: 5763 [МН⁺].

Приклад 21 5-(5-N,N-Диметиламіно-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

а) 5-({2-[(N,N-Диметиламіно)карбоніл]гідро(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-

(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

До 5-гідразинокарбоніл-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід (0,030г, 0,057ммоль) у ТГФ (10мл) додавали N,N-диметилкарбамоїлхлорид (0,0247г, 0,23ммоль) та суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин. Суміш випарювали та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи 0,020г (60%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,92 (1H, bs); 9,80 (1H, t, 6,2Гц); 8,50 (1H, s); 8,48 (1H, s); 7,94-7,89 (2H, m); 7,87 (2H, d, J 8,5Гц); 7,82 (1H, d, J 8,2Гц); 7,73 (1H, d, J 7,8Гц); 7,55 (2H, d, J 8,5Гц); 4,59 (2H, d, J 6,0Гц); 3,27 (3H, s); 2,8 (6H, s); 2,19 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 594,1 [M $^+$].

б) 5-(5-N,N-Диметиламіно-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Заголовну сполуку було отримано з 5-({2-[(N,N-диметиламінокарбоніл)гідразино}карбоніл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-4-[3-трифлуорметилфеніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду, застосовуючи загальний спосіб, описаний у прикладі 14 (d).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,79 (1H, t, J 6,2Гц); 8,69 (1H, s); 8,00 (1H, s); 7,93 (1H, d, J 7,9Гц); 7,87 (2H, d, J 8,4Гц); 7,85 (1H, t, J 7,7Гц); 7,80 (1H, d, J 7,7Гц); 7,55 (2H, d, J 8,4Гц); 4,39 (2H, d, J 6,2Гц); 3,17 (3H, s); 3,06 (6H, s); 2,36 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 576,3 [M $^+$].

Приклад 22 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-(піразин-2-іл)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Трис(дibenзиліденацетон)дипаладій(0) (1мг) додавали до 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 1 (d), 20мг, 0,034ммоль), 2-(трибутилстаніл)піразину (25мг, 0,068ммоль) та трифенілфосфін (1,6мг, 0,006ммоль) у толуолі (1,5мл) під аргоном та суміш перемішували у герметичній посудині при 100°C протягом ночі. Після охолодження суміш фільтрували через броунмилерит та випарювали. Залишок розчиняли у толуолі та додавали етер. Осад відфільтровували та сушили у вакуумі (5мг, 27%).

^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 9,93-9,85 (1H, m); 8,32-8,77 (2H, m); 8,68-8,64 (1H, m); 8,60 (1H, d, J 14,0Гц); 7,91-7,73 (4H, m); 7,59-7,46 (4H, m); 4,76-4,62 (2H, m); 3,01 (3H, s); 2,18 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 543,3 [M $^+$].

Приклад 23 6-Метил-5-оксазол-2-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-Йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (0,10г, 0,169ммоль), 2-трибутилстаніл-оксазол (0,12г, 0,33ммоль, що отримували способами з літератури), Pd(PPh $_3$) $_4$ (0,015г, 0,012ммоль) та диметоксіетан (ДМЕ, 2,5мл) та пруток магнітної мішалки поміщали у

склянку. Суспензію дегазували та посудину герметизували і далі гріли (100°C) з перемішуванням протягом 4 годин. РХ-МС підтвердила перетворення йодиду у потрібний продукт, та розчинники видаляли у вакуумі. Очистка препаративною ВЕРХ дала заголовну сполуку (0,06г, 67%) як білий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,79 (1H, t, J 6,2Гц); 8,91 (1H, s); 8,28 (1H, s); 7,99-91 (1H, s); 7,93 (1H, d, J 7,9Гц); 7,87 (2H, d, J 8,2Гц); 7,85 (1H, t, J 7,9Гц); 7,80 (1H, d, J 7,8Гц); 7,55 (2H, d, J 8,2Гц); 7,42 (1H, s); 4,67-4,55 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,46 (1H, s).

ХІАТ-МС m/z: 532,2 [M $^+$].

Приклад 25 6-Метил-5-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-Йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (0,06г, 0,1ммоль), 1-метил-2-трибутилстаніл-1Н-імідазол (0,11г, 0,5ммоль, що отримували способами з літератури), Pd(PPh $_3$) $_4$ (0,015г, 0,012ммоль), ДМЕ (2мл) та пруток магнітної мішалки поміщали у склянку. Суспензію дегазували та посудину герметизували та далі гріли (100°C) з перемішуванням протягом ночі. РХ-МС підтвердила перетворення йодиду у потрібний продукт, та розчинники видаляли у вакуумі. Очистка препаративною ВЕРХ, дала заголовну сполуку (0,005г, 10%) як білий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,88 (1H, t, J 6,2Гц); 8,30 (1H, s); 8,03 (1H, s); 7,94-7,89 (1H, m); 7,87 (2H, d, J 8,5Гц); 7,85-7,81 (2H, m); 7,55 (2H, d, J 8,5Гц); 7,31 (1H, s); 7,06 (1H, s); 4,66-4,55 (2H, m); 3,58 (3H, s); 3,17 (3H, s); 1,85 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 545,2 [M $^+$].

Приклад 26 6-Метил-2-оксо-5-(1Н-піразол-4-іл)-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-Йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (0,080г, 0,135ммоль), 4-трибутилстаніл-1-третил-1Н-піразол (0,08г, 0,13ммоль), що отримували способами з літератури, Pd(PPh $_3$) $_4$ (0,020г, 0,017ммоль), ДМЕ (3мл) та пруток магнітної мішалки поміщали у склянку. Реактор дегазували, посудину герметизували та реакцію гріли (95°C) з перемішуванням протягом ночі. РХ-МС показала, що майже увесь вихідний йодид витрачено, отримуючи головний продукт; Сиру суміш випарювали та залишкове масло очищали на силікагелі (гептан: EtOAc 1:2), отримуючи 0,060г захищеного трилом інтермедіату. Інтермедіат розчиняли у ДХМ (3мл) та додавали ТФОК (3мл). Суміш гріли (50°C) з перемішуванням протягом 30 хвилин. Реакцію гасили додаванням метанолу (5мл). Очистка препаративною ВЕРХ дала заголовну сполуку (0,016г, 22%) як білий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,98 (1H, t, J 6,2Гц); 8,38 (1H, s); 7,94 (1H, s); 7,91 (1H, d, J 8,1Гц); 7,87 (2H,

d, 18,3Гц); 7,84-7,30 (2H, m); 7,75 (1H, d, J 7,9Гц); 7,55 (2H, d, J 8,4Гц); 5,76 (1H, s); 4,64-4,55 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,06 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 531,1 [M⁺].

Приклад 27 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-піримідин-2-іл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Трис(дибензиліденацетон)-дипаладій(0) (1мг) додавали до 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (20мг, 0,034ммоль), 2-(трибутилстаніл)піримідину (25мг, 0,068ммоль) та трифенілфосфіну (1,9мг, 0,007ммоль) у толуолі (1,6мл) під аргоном та суміш перемішували при 100°C протягом ночі. Після охолодження суміш фільтрували через бромлітерит та випарювали. Залишок очищали препаративною ВЕРХ. Чисті фракції сублімаційно сушили, отримуючи заголовну сполуку (5мг, 27%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,91-9,85 (1H, m); 9,28 (1H, m); 8,84 (2H, d, J 5,2Гц); 7,90-7,73 (4H, m); 7,57-7,45 (4H, m); 7,29-7,25 (1H, m); 4,76-4,62 (2H, m); 3,01 (3H, s); 2,40 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 543,1 [M⁺].

Приклад 28 6-Метил-5-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфоніл-бензиламід

5-Йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (0,06г, 0,1ммоль), 1-метил-5-триметилстаніл-1H-піразол (0,07г, 0,3ммоль, що отримували способами з літератури), Pd(PPh₃)₄ (0,015г, 0,012ммоль), ДМЕ (2мл) та прутки магнітної мішалки поміщали у склянку. Суспензію дегазували та посудину герметизували, та дали гріти (100°C) з перемішуванням протягом ночі. РХ-МС підтвердила перетворення йодиду у потрібний продукт та розчинники видаляли у вакуумі. Очищення на силікагелі (гептан: EtOAc 1:2→1:3), дала заголовну сполуку (0,040г, 75%) як білий твердий продукт, котрий далі сублімаційно сушили.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,89 (1H, t, J 6,2Гц); 8,21 (1H, s); 7,92 (1H, d, J 7,31Гц); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,85-7,80 (2H, m); 7,54 (2H, d, J 8,3Гц); 7,53 (1H, d, J 7,8Гц); 6,33 (1H, d, J 7,8Гц); 4,66-4,55 (2H, m); 3,72 (3H, s); 3,17 (3H, s); 1,82 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 545,2 [M⁺].

Приклад 29 6-Метил-5-(3-метил-1H-оксазол-4-іл)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

5-Йод-6-метил-N-[4-[(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (25мг, 0,042ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (2,5мг, 0,0022ммоль) та 3-метил-4-(трибутилстаніл)ізоксазол синтезовано, як [описано D. Uchiyama у Heterocycles, 43, 6,1301,1996] (32мг, 0,086ммоль) перемішували у ДМЕ (0,45мл) у заповненій аргоном посудині. Посудину закривали та гріли з перемішуванням при 100°C протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали у суміш ети-

лацетату та води. Суміш струшували, водну фазу видаляли та органічну фазу сушили натрій сульфатом. Продукт очищали препаративною ВЕРХ. Вихід: 12мг, 0,022ммоль (52%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,91 (1H, t, J 6,0Гц); 8,24 (1H, s); 8,96 (1H, s); 7,98-7,77 (6H, m); 7,54 (2H, d, J 8,4Гц); 4,59 (2H, d, J 6,2Гц); 3,17 (3H, s); 2,21 (3H, s); 1,88 (3H, s).

44 ХІАТ-МС m/z: 546,5 [M⁺].

Приклад 30 6-Метил-5-(3-метил-[1,3,4]оксадіазол-5-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (0,236г, 0,4ммоль), ацетамід оксим (0,088г, 1,2ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,014г, 0,020ммоль), триетиламін (0,081г, 0,8ммоль), толуол (15мл) та прутки магнітної мішалки завантажували у сталевий реактор для підвищеного тиску. Реактор дегазували CO, а коли все повітря видалили, створили 4 атмосфери тиску CO та реактор гріли до 95°C. Реакції давали йти протягом ночі. РХ-МС показала, що майже увесь вихідний йодид витрачено, отримуючи головний продукт. Сиру суміш випарювали та залишкове масло розподіляли між EtOAc та водою. Органічну фазу збирали та сушили і випарювали. Очищення на силікагелі (гептан чи EtOAc 1:2) дала чистий матеріал (0,083г, 38%) як білий твердий продукт.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,68 (1H, t, J 6,2Гц); 8,91 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,95 (1H, d, J 8,1Гц); 7,87 (2H, d, J 8,02Гц); 7,86 (1H, t, J 7,16Гц); 7,81 (1H, d, J 7,86Гц); 7,55 (2H, d, J 8,3Гц); 4,67-4,55 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,47 (3H, s); 2,41 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 547,0 [M⁺].

Приклад 31 6-Метил-5-[3-метилізоксазол-5-іл)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-(3-трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку було синтезовано способом з прикладу 29 але починаючи з 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (50мг, 0,085ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (5мг, 0,0043ммоль) та 3-метил-5-(трибутилстаніл)ізоксазолу синтезовано, як [описано у Tetrahedron, 47, 28, 5111,1991] (63мг, 0,169ммоль) у ДМЕ (0,85мл). Вихід: 15мг, 0,033ммоль (39%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,79 (1H, t, J=6,0Гц); 8,57 (1H, s); 7,99 (1H, s); 7,94-7,79 (5H, m); 7,55 (2H, d, J=8,4Гц); 6,67 (1H, s); 4,60 (2H, d, J=6,2Гц); 3,17 (3R s); 2,30 (3H, s); 2,17 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 546,4 [M⁺].

Сполуки з прикладів 32 до 37 були отримані, застосовуючи способи, аналогічні описаним у прикладах 1 (а) - 1 (d) та 2.

Приклад 32 5-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,12 (1H, bt); 8,44 (1H, s); 7,86-7,67 (4H, m); 7,56 (1H, bs); 7,51-7,47 (3H, m); 4,76-4,66 (2H, m); 3,21-3,11 (1H, m); 2,34 (3H, d, J

6,8Гц); 2,20 (3H, d, J 6,8Гц); 1,93 (3H, s); 1,27 (6H, d, J 7,0Гц).

ХІАТ-МС m/z: 588; [M⁺]

Приклад 33 5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-[4-(етилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,15 (1H, bt); 8,43 (1H, s); 7,86-7,83 (3H, m); 7,78 (1H, bt); 7,57 (1H, bs); 7,53-7,47 (3H, m); 4,73-4,69 (2H, m); 3,09 (2H, q, J 7,4Гц); 2,34 (3H, d, J 6,9Гц); 2,20 (3H, d, J 6,9Гц); 1,94 (3H, s); 1,26 (3H, t, J 7,4Гц).

ХІАТ-МС m/z: 574 [M⁺].

Приклад 34 N-[4-(Циклопропілсульфоніл)бензил]-5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,06 (1H, bt); 3,43 (1H, s); 7,88-7,76 (4H, s); 7,56 (1H, bs); 7,51-7,47 (3H, m); 4,74-4,63 (2H, m); 2,45-2,38 (1H, m); 2,33 (3H, d, J 6,7-Гц); 2,19 (3H, d, J 6,7Гц); 1,92 (3H, s); 1,35-1,30 (2H, m); 1,07-0,99 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z: 586 [M⁺].

Приклад 35 1-(3-ціанофеніл)-5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,88 (1H, bt); 8,44 (1H, s); 7,90-7,86 (3H, m); 7,77 (1H, bt); 7,62-7,51 (4H, m); 4,74-4,63 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,33 (3H, d, J 5,7Гц); 2,19 (3H, d, J 5,5Гц); 1,93 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 517 [M⁺].

Приклад 36 1-(3-Хлорфеніл)-5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,98 (1H, bt); 8,42 (1H, s); 7,88 (2H, d, J 8,4Гц); 1,51-1,52 (4H, m); 7,30-7,29 (1H, m); 7,19-7,17 (1H, m); 4,68 (2H, d, J 5,6Гц); 3,02 (3H, s); 2,32 (3H, d, J 4,0Гц); 2,18 (3H, d, J 4,2Гц); 1,95 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 526 [M⁺].

Приклад 37 5-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-м-толіл-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфоніл-бензиламід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,11 (1H, bt); 8,40 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,4Гц); 7,54-7,47 (3H, m); 7,35 (1H, d, J 7,7Гц); 7,06-7,03 (2H, m); 4,67 (2H, d, J 5,9Гц); 3,02 (3H, s); 2,46 (3H, s); 2,32 (3H, d, J 2,5Гц); 2,18 (3H, d, J 3,0Гц); 1,93 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 506 [M⁺].

Приклад 38 5-(5-ізопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-[3-трифлуорметилфеніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

а) 5-Гідразинокарбоніл-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Сполуку, отриману у прикладі 14 (b), (0,051г, 0,14ммоль) у ДХМ (5мл) обробляли SOCl₂ (5мл), та колбу герметизували і перемішували магнітною мішалкою протягом 2 годин, коли РХ-МС показала, що реакція завершилася. Сиру суміш випарювали у вакуумі, отримуючи інтермедіатний хлорангідрид

як жовтий твердий продукт. Твердий продукт розчиняли у 1,4-діоксані (5мл, сушили молекулярними ситами) та додавали гідразин гідрат (0,05г, 1,0ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин та РХ-МС показала повне утворення заголовної сполуки. Суміш концентрували у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (0,036г, 70%) як білий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

ХІАТ-МС m/z: 523,2 [M⁺].

5-(N¹-ізобутирил-гідразинокарбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Сполуку, отриману на етапі (a) (0,025г, 0,047ммоль) у сухому ТГФ (10мл) перемішували та додавали ізомасляний ангідрид (0,040г, 0,25ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин, та РХ-МС показала повне перетворення вихідного матеріалу у потрібний амід. Розчинник випарювали та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи підзаголовну сполуку (0,024г, 85%) як білий порошок після сублімаційної сушки чистих фракцій..

¹H ЯМР (fMCO-d₆): δ 10,25 (1H, bs); 9,89 (1H, bs); 9,79 (1H, t, J 6,2Гц); 8,50 (1H, s); 7,93 (1H, a); 7,94-7,90 (1H, m); 7,87 (2H, d, J 8,5Гц); 7,84 (1H, t, J 7,7Гц); 7,74 (1H, d, J 7,7Гц); 7,55 (2H, d, J 8,3Гц); 4,63-4,56 (2H, m); 3,18 (3H, s); 2,55-2,49 (1H, p, J 6,8Гц); 2,13 (3H, s); 1,08 (6H, d, J 6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z: 593,2 [M⁺].

с) 5-(5-Ізопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Сполуку, отриману на етапі (b) (0,02г, 0,034ммоль) у ТМС-поліфосфаті (3мл, PPSE у ДХМ, Synthesis 1982, ст. 591-592) перемішували у герметичній посудині та гріли при 70°C протягом 3 годин. РХ-МС показала повне перетворення лінійного вихідного матеріалу у сполуку з очікуваною молекулярною масою. Охолоджений розчин розбавляли ДХМ (10мл) та промивали водою (10мл). Органічну фазу збирали та водну фазу екстрагували ще одною порцією ДХМ (10мл). Комбіновану органічну фазу промивали розсолом та тоді сушили натрій сульфатом. Фільтрування та випарювання розчину дали білий твердий продукт. Очистка цього матеріалу препаративною ВЕРХ дала чисті фракції, котрі сублімаційно сушили. Заголовну сполуку отримували як білий твердий продукт (0,015г, 77%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,76 (1H, t, J=6,29Гц); 8,77 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,94 (1H, d, J 7,6Гц); 7,87 (2H, d, J 8,6Гц); 7,84-7,78 (2H, m); 7,55 (2H, d, J 8,4Гц); 4,65-4,56 (2H, m); 3,30 (1H, p, J 6,3Гц); 3,18 (3H, s); 2,41 (3H, s); 1,36 (6H, d, J 7,0Гц).

ХІАТ-МС m/z: 575,2 [M⁺].

Приклад 39 6-Метил-5-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

а) 5-[N¹-(Форміл-гідразинокарбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-

дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Сполуку, отриману у прикладі 38 (а) (0,025г, 0,048ммоль) у сухому ТГФ (10мл) перемішували та додавали змішаний формілацетил-ангідрид (0,06г, 0,68ммоль; що отримували способами з літератури). Суміш перемішували протягом 20 хвилин та РХ-МС показала повне перетворення вихідного матеріалу. Випарювання та очистка препаративною ВЕРХ, та далі сублімаційна сушка, дали підзаголовну сполуку (0,022г, 83%) як білий порошок.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,43 (1H, s); 10,13 (1H, s); 9,79 (1H, t, J 6,2Гц); 8,52 (1H, s); 8,11 (1H, s); 7,93 (1H, s); 7,94-7,89 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,65Гц); 7,87 (1H, d, J 8,21); 7,74 (1H, d, J 8,21Гц); 7,55 (2H, d, J 8,21Гц); 4,63-4,54 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,18 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 551,2 [MH $^+$].

б) 6-Метил-5-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Заголовну сполуку було отримано способами, описаними у прикладі 33 (с), починаючи з 0,020г (0,036ммоль) сполуки, отриманої на етапі (а). Заголовну сполуку отримували як білий твердий продукт (0,010г, 52%) після очистки препаративною ВЕРХ та сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,74 (1H, t, J 63Гц); 9,38 (1H, s); 8,32 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,94 (1H, d, J 7,7Гц); 7,87 (2H, d, J 8,0Гц); 7,87-7,84 (1H, m); 7,81 (1H, d, J 7,3Гц); 7,55 (2H, d, J 8,0Гц); 4,65-4,55 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,45 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 533,2 [MH $^+$].

Приклад 40 5-(5-Гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфоніл-бензиламід

а) N 1 -[5-(4-Метансульфоніл-бензилкарбамоїл)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,6-дигідропіридин-3-карбоніл]-гідразінокарбонової кислоти етиловий естер

Сполуку, отриману у прикладі 38 (а) (0,025г, 0,048ммоль) у сухому ТГФ (2мл) перемішували та додавали діетил пірокарбонат (0,023г, 0,14ммоль). Посудину герметизували та перемішували при 40°C протягом 3 годин, з моніторингом реакції за допомогою РХ-МС. Суміш випарювали та тоді очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи підзаголовну сполуку, (0,023г, 80%) як білий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,23 (1H, s); 9,79 (1H, t, J 6,1Гц); 9,23 (1H, s); 8,47 (1H, s); 7,94 (1H, s); 7,94-7,89 (1H, d, J 8,2Гц); 7,87 (2H, d, J 8,4Гц); 7,82 (1H, d, J 7,7Гц); 7,74 (1H, d, J 7,8Гц); 7,54 (1H, d, J 8,4Гц); 4,65-4,55 (2H, m); 4,14-4,01 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,16 (3H, s); 1,25-1,15 (3H, m).

ХІАТ-МС m/z: 595,2 [MH $^+$].

б) 5-(5-Гідрокси-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Заголовну сполуку було отримано способами, описаними у прикладі 33 (с), починаючи з 0,015г (0,025ммоль) сполуки, отриманої на етапі (а). Час реакції 4 доби. Продукт отримували як білий твер-

дий продукт (0-008г, 58%) після очистки препаративною ВЕРХ та сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,61 (1H, bs); 9,73 (1H, t, J 6,2Гц); 8,63 (1H, s); 7,99 (1H, s); 7,93 (1H, d, J 8,0Гц); 7,87 (2H, d, J 8,2Гц); 7,85 (1H, t, J 7,8Гц); 7,78 (1H, d, J 7,8Гц); 7,55 (2H, d, J 8,2Гц); 4,64-4,55 (2H, t); 3,17 (3H, s); 2,30 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 549,1 [MH $^+$].

Приклад 41 6-Метил-5-{5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метилсульфонілбензиламід

Сполуку з прикладу 38 (а) (0,017г, 0,0325ммоль), толуол (1мл), NMP (0,5мл), триетиламін (0,5мл), етилацетамідат гідрохлорид (0,030г, 0,24ммоль) та пруток магнітної мішалки поміщали у скляну посудину. Посудину герметизували та суміш гріли з перемішуванням при 100°C протягом ночі. Суміші давали охолонути та тоді концентрували у вакуумі. Очистка препаративною ВЕРХ та далі сублімаційна сушка чистих фракцій, дали заголовну сполуку (0,005г, 28%) як білий твердий продукт.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 13,79 (1H, bs); 9,89 (1H, t, J 6,0Гц); 8,99 (1H, s); 7,97 (1H, s); 7,90 (1H, d, J 8,0Гц); 7,87 (2H, d, J 8,2Гц); 7,83 (1H, t, J 7,9Гц); 7,78 (1H, d, J 7,9Гц); 7,55 (2H, d, J 8,3Гц); 4,67-4,55 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,41 (3H, s); 2,41 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 546,2 [MH $^+$].

Приклад 42 5-(4,5-Диметил-4Н-[1,3,4]триазол-3-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Розчин POCl_3 (0,030г, 0,2ммоль) у CHCl_3 (1мл) та піридині (1мл) додавали до N-метилацетаміду (0,015г, 0,2ммоль) та суміш охолоджували у бані лід-вода та перемішували протягом 90 хвилин. До цього розчину додавали розчин 5-гідразінокарбоніл-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід (Приклад 38 (а), 0,040г, 0,076ммоль) у CHCl_3 (2мл) та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Очистка препаративною ВЕРХ дала лінійний інтермедіат (0,020г). Цей матеріал суспендували у EtOAc (2мл) та гріли (90°C) з перемішуванням протягом 4 годин, отримуючи суміш трьох компонентів. Цю суміш очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (0,003г, 7%) після сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,89 (1H, t, J 6,1Гц); 8,29 (1H, s); 8,04 (1H, m); 7,94-7,89 (1H, m); 7,87 (2H, d, J 8,6Гц); 7,87-7,83 (2H, m); 7,55 (2H, d, J 8,3Гц); 4,66-4,55 (2H, m); 3,45 (3H, s); 3,17 (3H, s); 2,39 (3H, s); 1,87 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 560,2 [MH $^+$].

Приклад 43 5-(5-метоксиметил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-[N 1 -(2-метоксіяцетил)-гідразінокарбоніл]-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Сполуку, отриману у прикладі 38 (а) (0,028г, 0,053ммоль) у сухому ТГФ (2мл) обробляли триетиламіном (0,020г, 0,20ммоль) та 2-метоксіяцетилхлоридом (0,02 г, 0,18ммоль). Суміш перемішували протягом 5 хвилин та РХ-МС показала повне перетворення вихідного матеріалу у суміш трьох сполук. Реакцію гасили додаванням MeOH, та далі випарювання та очистка препаративною ВЕРХ, дали підзаголовну сполуку (0,015г, 47%) як білий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 1,0,29 (1H, s); 9,95 (1H, s); 9,79 (1H, t, J 63Гц); 8,51 (1H, s); 7,93 (1H, s); 7,94-7,89 (1H, m), 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,82 (1H, d, J 7,8Гц); 7,74 (1H, d, J 7,1Гц); 7,55 (2H, d, J 7,7Гц); 4,65-4,55 (2H, m); 3,97 (2H, s); 3,36 (3H, s); 3,17 (3H, s); 2,18 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 595,2 [MH^+].

б) 5-(5-метоксиметил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Отримано способами, описаними у прикладі 38 (с), починаючи з 0,015г (0,025ммоль) сполуки, отриманої на етапі (а). Заголовну сполуку (0,011г, 80%) отримували як білий твердий продукт після очистки препаративною ВЕРХ та сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,73 (1H, t, J 76,1Гц); 8,79 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,94 (2H, d, J 7,9Гц); 7,87 (2H, d, J 8,14Гц); 7,86-7,84 (1H, m); 7,71 (1H, d, J 7,9Гц); 7,56 (2H, d, J 8,1Гц); 4,75 (2H, s); 4,65-4,55 (2H, m); 3,39 (3H, s); 3,17 (3H, s); 2,45 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 577,2 [MH^+].

Приклад 44 N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано способом, аналогічним описаному у прикладі 14.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,96 (1H, m); 9,08 (1H, s); 7,89-7,78 (4H, m); 7,55-7,45 (4H, m); 4,78-4,65 (2H, m); 3,20-3,13 (1H, m); 2,68 (3H, s); 2,62 (3H, s); 1,28 (6H, d, J 63Гц).

ХІАТ-МС m/z: 575 [MH^+].

Приклад 45 N-[4-(Етилсульфоніл)бензил]-6-метил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил) феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано способом, аналогічним описаному у прикладі 14.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,80-9,71 (1H, m); 9,09 (1H, s); 7,90-7,74 (4H, m); 7,56-7,42 (4H, m); 4,79-4,63 (2H, m); 3,08 (2H, q, J 7,5Гц); 2,64 (3H, s); 2,62 (3H, s); 1,27 (3H, t, J 7,4Гц).

ХІАТ-МС m/z: 561,1 [MH^+].

Приклад 46 N-[4-(Циклопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-5-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано способом, аналогічним описаному у прикладі 14.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,74 (1H, bt); 9,09 (1H, s); 7,87-7,77 (4H, m); 7,54-7,45 (4H, m); 4,75-4,64 (2H,

m); 2,64 (3H, s); 2,62 (3H, s); 2,46-2,39 (1H, m); 1,35-1,31 (2H, m); 1,04-0,99 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z: 573 [MH^+].

Приклад 47 6-Метил-5-[1,3,4]оксадіазол-2-іл-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-(пропан-2-сульфоніл)-бензиламід

Заголовну сполуку (0,025г, 64%) було отримано способом, аналогічним описаному у прикладі 39.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,75 (1H, t, J 6,2Гц); 9,38 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,02 (1H, s); 7,94 (1H, d, J 7,5Гц); 7,89-7,82 (2H, m); 7,80 (2H, d, J 8,2Гц); 7,56 (2H, d, J 8,2Гц); 4,68-4,56 (2H, m); 3,37 (1H, p, J 6,8Гц); 2,45 (3H, s); 1,13 (6H, d, J 6,2Гц).

ХІАТ-МС m/z: 561,2 [MH^+].

Приклад 48 6-метил-5-[1,3,4]оксадіазол-2-іл-2-оксо-1-[3-(трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти циклопропансульфонілбензиламід

Заголовну сполуку (0,023г, 80%) отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 39.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,74 (1H, t, J 6,2Гц); 9,38 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,94 (1H, d, J 7,7Гц); 7,89-7,80 (2H, m); 7,84 (2H, d, J 8,2Гц); 7,55 (2H, d, J 8,2Гц); 4,66-4,56 (2H, m); 2,84-2,77 (1H, m); 2,44 (3H, s); 1,12-1,05 (2H, m); 1,05-0,97 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z: 559,2 [MH^+].

Приклад 50 6-метил-5-(2-метил-1,3-оксазол-4-іл)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

а) 5-(1-Бутоксивініл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

5-Йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (Приклад 1 (d), 101,5мг, 0,17ммоль), біс[1,2-біс(дифенілфосфіно)етан]-паладій (0) (16,5мг, 18,3ммоль), н-бутил-вініловий етер (60мкл, 0,46ммоль), триетиламін (0,5мл, 3,6ммоль) та ДМФ (6мл) поміщали у посудину Шленка з прутком для магнітного перемішування. Посудину продували аргоном, герметизували, та гріли при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували та розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (27,3мг, 28%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,96 (1H, t, J 5,8Гц); 8,64 (1H, s); 7,89 (2H, d, J 8,3Гц); 7,82 (1H, d, J 8,0Гц); 7,75 (1H, t, J 7,8Гц); 7,56-7,50 (3H, m); 7,46 (1H, d, J 7,8Гц); 4,69 (2H, ddd, J 22,1,15,7, 6,2Гц); 4,43 (1H, d, J 2,6Гц); 4,26 (1H, d, J 2,6Гц); 3,83 (2H, t, J 6,5Гц); 3,03 (3H, s); 2,11 (3H, s); 1,74 (2H, квінтет, J 9,2Гц); 1,46 (2H, секстет, J 9,1Гц) 0,98 (3H, t, J 7,4Гц).

ХІАТ-МС m/z: 563 [MH^+].

б) 5-Ацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-

(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Водну гідрохлоридну кислоту (2,0М, 50мкл) додавали до розчину 5-(1-бутоксивініл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (38мг, 67,5ммоль) у ДХМ (0,5мл). Після 20 хвилин розчин нейтралізували водним натрій гідрокарбонатом. Реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (17,6мг, 51%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,75 (1H, t, J 5,7Гц); 9,08 (1H, s); 7,90 (2H, d, J 8,3Гц); 7,85 (1H, d, J 7,9Гц); 7,78 (1H, t, J 7,9Гц); 7,54 (2H, d, J 8,3Гц); 7,50 (1H, s); 7,42 (1H, d, J 8,0Гц); 4,70 (2H, t, J 6,0Гц); 3,03 (3H, s); 2,66 (3H, s); 2,43 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 507 [MH^+].

с) 5-Бромацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Бром (34мкл, 0,66ммоль) у ТГФ (5мл) додавали до розчину 5-ацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (320мг, 0,63ммоль) у ТГФ (10мл). Через 2 години жовтий колір зник. Реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом, органічну фазу відокремлювали, випарювали, та залишок хроматографували на силікагелі, застосовуючи етилацетат/гептан (1/1,2/1,4/1) як елюент. Фракції, що містять продукт, комбінували та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (150мг, 41%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,67 (1H, t); 9,00 (1H, s); 7,89 (2H, d); 7,86 (1H, d); 7,76 (1H, t); 7,52 (2H, d); 7,50 (1H, s); 7,42 (1H, d); 4,69 (2H, m); 4,41 (2H, s); 3,02 (3H, s); 2,42 (3H, s).

д) 6-метил-5-(2-метил-1,3-оксазол-4-іл)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 5-(бромацетил)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (90мг, 0,15ммоль) та ацетаміду (44мг, 0,75ммоль), ксилолу (300мкл) та концентрованої сульфатної кислоти (10мкл) гріли з перемішуванням протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою та CH_3CN та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (37мг, 45%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,08 (1H, t); 8,67 (1H, s); 7,88 (2H, d); 7,82 (1H, d); 7,76 (1H, t); 7,72 (1H, s); 7,54 (1H, s); 7,52 (2H, d); 7,46 (1H, d); 4,69 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,56 (3H, s); 2,19 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 546,4 [MH^+].

Приклад 51 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-5-(1,3-оксазол-4-іл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 5-(бромацетил)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 50 (с), 100мг, 0,17ммоль), формаміду (135мкл, 3,4ммоль), ксилолу (300мкл)

та концентрованої сульфатної кислоти (10мкл) гріли з перемішуванням протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою та CH_3CN та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (23мг, 31%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,95 (1H, t); 8,75 (1H, s); 7,99 (1H, d); 7,88 (2H, d); 7,86 (1H, d); 7,83 (1H, d); 7,76 (1H, t); 7,72 (1H, s); 7,52 (2H, d); 7,47 (1H, d); 4,69 (2H, m); 3,03 (3H, s); 2,24 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 523,3 [MH^+].

Приклад 52 5-(2-Аміно-тіазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-Бромацетил-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід (Приклад 50 (с), 0,04г, 0,067ммоль), тіосечовину (0,0067г, 0,086ммоль), NaOAc (0,011г, 0,136ммоль), EtOH (2мл) та пруток магнітної мішалки поміщали у тубу, призначену для мікрохвильового синтезу. Посудину герметизували та суміш гріли у мікрохвильовому пристрої CEM Discover (100W, 90°C) протягом 20 хвилин, отримуючи повне перетворення вихідного матеріалу у єдиний продукт за даними до РХ-МС. Розчинники випарювали, отримуючи сиру суміш, котру очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (0,026г, 66%) як слабо жовтуватий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,92 (1H, t, J 6,1Гц); 8,64 (1H, s); 7,94 (1H, s); 7,90 (1H, d, J 3,0Гц); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,81 (1H, d, J 7,7Гц); 7,75 (1H, d, J 7,75Гц); 7,54 (2H, d, J 8,2Гц); 7,11 (2H, bs); 6,64 (1H, s); 4,65-4,55 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,17 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 563 [MH^+].

Приклад 53 5-(2,5-Диметил-1,3-оксазол-4-іл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

а) 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-пропіоніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Розчин 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 1 (д), 1500мг, 2,5ммоль), біс[1,2-біс(дифенілфосфіно)етан]паладію(0) (230мг, 0,25ммоль), триетиламіну (7,5мл, 54ммоль) та етилпропенілового етеру (900мкл, 7,5ммоль) у ДМФ (45мл) гріли при 100°C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етилацетатом і розчинник видаляли під зменшеним тиском. Сирий продукт тоді розчиняли у ДМФ (25мл) та 2М HCl (25мл), а тоді перемішували протягом 1,5 годин. Реакційну суміш тоді виливали у водний натрій гідрокарбонат та екстрагували етилацетатом. Екстракти відокремлювали, випарювали під зменшеним тиском, та залишок хроматографували на силікагелі, застосовуючи етилацетат/гептан (2/1, 4/1, 10/1) як елюент. Фракції, що містять продукт, комбінували та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (1,3г, >99%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,76 (1H, t); 9,06 (1H, s); 7,39 (2H, d); 7,84 (1H, d); 7,76 (1H, t); 7,52 (2H, d); 7,49 (1H, s); 7,40 (1H, d); 4,68 (2H, m); 3,02 (3H, s); 3,00 (2H, q); 2,39 (3H, s); 1,22 (3H, t).

b) 5-(2-Бромпропаноїл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Бром (84мкл, 1,61ммоль) у ТГФ (5мл) додавали до розчину 6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-пропіоніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (700мг, 1,34ммоль) у ТГФ (10мл). Через 2 години жовтий колір зник. Реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом, органічну фазу відокремлювали, сушили та випарювали під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (800мг, 99%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,71 (1H, t); 8,97 (1H, d); 7,89 (2H, d); 7,35 (1H, d); 7,77 (1H, t); 7,52 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,40 (1H, d); 5,28 (1H, q); 4,69 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,36 (3H, s); 1,90 (3H, d).

c) 5-(2,5-Диметил-1,3-оксазол-4-іл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 5-(2-бромпропаноїл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (130мг, 0,22ммоль), ацетаміду (262мг, 4,4ммоль), ксилолу (300мкл) та концентрованої сульфатної кислоти (10мкл) гріли з перемішуванням протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою та CH₃CN та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (45мг, 36%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,00 (1H, t); 8,54 (1H, s); 7,88 (2H, d); 7,82 (1H, d); 7,75 (1H, t); 7,54 (1H, d); 7,52 (2H, d); 7,47 (1H, d); 4,68 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,51 (3H, s); 2,34 (3H, s); 2,11 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 560,4 [M⁺].

Приклад 54 6-Метил-5-(5-метил-1,3-оксазол-4-іл)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 5-(2-бромпропаноїл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 53 (b), 130мг, 0,22ммоль), формаміду (176мкл, 4,4ммоль), ксилолу (300мкл) та концентрованої сульфатної кислоти (10мкл) гріли з перемішуванням протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою та CH₃CN та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (27мг, 23%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,02 (1H, t); 8,57 (1H, d); 7,89 (1H, s); 7,88 (2H, d); 7,83 (1H, d); 7,76 (1H, t); 7,55 (1H, d); 7,52 (2H, d); 7,48 (1H, d); 4,69 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,41 (3H, s); 2,09 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 546,3 [M⁺].

Приклад 55 5-(2-Аміно-5-метил-тіазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-(2-бромпропаноїл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (Приклад 53 (b), 0,04г, 0,067ммоль), тіосечовину (0,0067%, 0,086ммоль), NaOAc (0,011г, 0,136ммоль), EtOH (2мл) та прутку магнітної мішалки поміщали у тубу, призначену для мікрохвильового синтезу. Посудину герметизували та суміш гріли у мікрохвильовому пристрої CEM Discover (100 W, 90°C) протягом 20 хвилин, отримуючи повне перетворення вихідного матеріалу до єдиного продукту за даними РХ-МС. Розчинники випарювали, отримуючи сиру суміш, котру очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (0,026г, 66%) як слабо жовтуватий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,90 (1H, t, J 6,2Гц); 8,32 (1H, s); 7,98 (1H, s); 7,91 (1H, d, J 7,9Гц); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,83 (1H, t, J 7,8Гц); 7,77 (1H, d, J 7,8Гц); 7,54 (2H, d, J 8,2Гц); 4,67-4,55 (2H, m); 3,18 (3H, s); 2,12 (3H, s); 1,91 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 577,1 [M⁺].

Приклад 56 5-(2-Гідроксиметил-5-метил-тіазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-(2-Бромпропаноїл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (Приклад 53 (b), 0,06г, 0,10ммоль), 2-аміно-2-тіоксоетил півалат (0,022г, 0,125ммоль), EtOH (2мл) та прутку магнітної мішалки поміщали у тубу, призначену для мікрохвильового синтезу. Посудину герметизували та суміш гріли у мікрохвильовому пристрої CEM Discover (100W, 80°C) протягом 40 хвилин, отримуючи повне перетворення вихідного матеріалу до єдиного продукту за даними РХ-МС. Розчинники випарювали, отримуючи сиру суміш, котру очищали на силікагелі, отримуючи 0,045г (76%) інтермедіату піваліловий естер. Цю сполуку розчиняли у ТГФ (2мл) та воді (2мл). До цього розчину додавали NaOH (0,2ммоль, 0,1мл 2М розчину), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТГФ випарювали та водну фазу підкислювали, екстрагували та екстракти випарювали. Очистка препаративною ВЕРХ дала чисті фракції, які сублімаційно сушили, отримуючи заголовну сполуку (0,040г, 68%) як білий твердий продукт.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,92 (1H, t, J 6,2Гц); 8,30 (1H, s); 8,02 (1H, s); 7,92-7,88 (1H, d); 7,87 (2H, d, J 8,5Гц); 7,88-7,78 (2H, m); 7,54 (2H, d, J 8,4Гц); 6,02 (1H, J 5,8Гц); 4,69 (2H, d, J 5,8Гц); 4,64-4,54 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,34 (3H, s); 1,89 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 592,1 [M⁺].

Приклад 57 6-Метил-5-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-3-іл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

a) 5-ціано-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 1 (d), 120мг, 0,20ммоль) та купрум(I) ціаніду (66,7мг, 0,74ммоль) у NMP (2,5мл) перемішували протягом ночі при 140°C. Реакційну суміш охолоджували та розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок спершу очищали препаративно. ВЕРХ, а тоді флеш-хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (10:0,2), отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (24мг, 24%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,55 (1H, t, J 6,1Гц); 8,49 (1H, s); 7,96 (1H, s); 7,93 (1H, d, J 7,8Гц); 7,88-7,81 (3H, m); 7,77 (1H, d, J 8,0Гц); 7,52 (2H, d, J 8,4Гц); 4,56 (2H, d, J 6,2Гц); 3,16 (3H, s); 2,22 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 490 [МН⁺].

b) 5-(N-Гідроксикарбамімідоїл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-Ціано-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (0,040г, 0,082ммоль), гідроксиламін гідрохлорид (0,015г, 0,209ммоль), NaOAc (0,017г, 0,209ммоль), етанол (3мл), воду (0,1мл) та прутку магнітної мішалки поміщали у склянку. Суміш гріли (90°C) протягом ночі. РХ-МС показала суміш 50:50 двох компонентів, один з яких мав очікувану молекулярну масу. Продукт виділяли препаративно ВЕРХ, отримуючи 0,012г (28%) інтермедіату N-гідроксіамідин.

¹H ЯМР-(DMCO-d₆): δ 9,85 (1H, t, J 6,2Гц); 9,53 (1H, s); 8,33 (1H, s); 7,91 (1H, d, J 7,6Гц); 7,86 (2H, d, J 8,2Гц); 7,85 (1H, s); 7,83 (1H, t, J 7,8Гц); 7,69 (1H, d, J 7,8Гц); 7,54 (2H, d, J 8,3Гц); 5,88 (2H, bs); 4,64-4,55 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,07 (3H, s).

58 ХІАТ-МС m/z: 523,2 [МН⁺]

c) 6-Метил-5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-(N-Гідроксикарбамімідоїл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід (0,011г, 0,021ммоль), оцтовий ангідрид (0,02г, 0,195ммоль), толуол (2мл) та прутку магнітної мішалки поміщали у склянку. Посудину герметизували та гріли (110°C) з перемішуванням протягом 5 годин. РХ-МС підтвердила витрату вихідного матеріалу та утворення продукту з очікуваною молекулярною масою. Випарювання та очистка препаративно ВЕРХ дала заголовну сполуку (0,004г, 35%) як білий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,77 (1H, t, J 6,2Гц); 8,90 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,93 (1H, d, J 7,5Гц); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,87-7,79 (2H, Гц); 7,55 (2H, d, J 8,3Гц); 7,67-7,53 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,69 (3H, s); 2,37 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 547,2 [МН]

Приклад 58 6-Метил-5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-2-оксо-1-[3-трифлуорметилфеніл]-1,2-

дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-Ціано-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (Приклад 57 (a), 0,040г, 0,082ммоль), гідроксиламін гідрохлорид (0,015г, 0,209ммоль), NaOAc (0,017г, 0,209ммоль), етанол (3мл), води (0,1мл) та прутку магнітної мішалки поміщали у склянку. Суміш гріли (90°C) протягом ночі. Розчинники випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли у метил-ортоформіаті (3мл) у склянці та додавали прутку магнітної мішалки. Посудину герметизували та гріли (130°C) з перемішуванням протягом 2 годин. РХ-МС підтвердила утворення продукту з очікуваною молекулярною масою. Летючі компоненти видаляли у вакуумі, та залишок очищали препаративно ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (0,012г, 27%) як білий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,78 (1H, s); 9,77 (1H, t, J 6,2Гц); 8,93 (1H, s); 8,03 (1H, s); 7,93 (1H, d, J 7,7Гц); 7,87 (2H, d, J 8,2Гц); 7,86-7,80 (2H, m); 7,56 (2H, d, 18,2Гц); 4,05-4,55 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,39 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 533,2 [МН⁺].

Приклад 59 6-Метил-2-оксо-5-(1H-тетразол-5-іл)-1-[3-трифлуорметил-феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

5-Ціано-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (Приклад 57 (a), 0,018г, 0,037ммоль), NaN₃ (0,020г, 0,307ммоль), NH₄Cl (0,016г, 0,307ммоль), NMP (1мл) та прутку магнітної мішалки поміщали у тубу, призначену для мікрохвильового синтезу. Посудину герметизували та суміш гріли у мікрохвильовому пристрої CEM Discover (100W, 140°C) протягом 30 хвилин, отримуючи повне перетворення нітрилу за даними РХ-МС. Сиру суміш розчиняли в ацетонітрилі (2мл) та воді (2мл) та очищали препаративно ВЕРХ у кислотних умовах, отримуючи заголовну сполуку (0,012г, 61%) як бежевий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,81 (1H, t, J 6,1Гц); 8,79 (1H, bs); 8,02 (1H, bs); 7,93 (1H, d, J 7,89Гц); 7,87 (2H, d, J 8,5Гц); 7,88-7,85 (1H, m); 7,82 (1H, d, J 8,2Гц); 7,56 (2H, 5, J 8,4Гц); 4,67-4,55 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,34 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 533,2 [МН⁺].

Приклад 60 6-Метил-5-(4-метил-оксазол-2-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-амід 4-метансульфонілбензиламід [отримано з хлорангідриду 5-(4-метансульфонілбензилкарбамоїл)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,6-дигідропіридин-3-карбонової кислоти [описано у прикладі 14 (b)] та аміаку] (0,05г, 0,098ммоль), 1-хлорацетон (0,025г, 0,27ммоль), CaCO₃ (0,015г, 0,15ммоль), NMP (1,5мл) та прутку магнітної мішалки поміщали у

тубу, призначену для мікрохвильового синтезу. Посудину герметизували та суміш гріли у мікрохвильовому пристрої CEM Discover (100W, 155°C) протягом 60 хвилин, отримуючи повне перетворення аміду за даними РХ-МС. Сиру суміш розчиняли в ацетонітрилі (2мл) та воді (2мл) та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (0,006г, 11%) як твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 9,79 (1H, t, J 6,1Гц); 8,89 (1H, s); 7,98 (1H, bs); 7,97-7,95 (1H, m); 7,92 (1H, d, J 7,8Гц); 7,87 (2H, d, J 8,1Гц); 7,85 (1H, t, J 7,9Гц); 7,79 (1H, d, J 7,9Гц); 7,55 (2H, d, J 8,2Гц); 4,66-4,55 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,45 (3H, s); 2,17 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 546,2 [MH $^+$].

Приклад 61 5-(4,5-Диметил-оксазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

6-Метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-амід 4-метансульфонілбензиламід (дивись Приклад 60, 0,05г, 0,098ммоль), 3-бром-2-бутанон (0,020г, 0,20ммоль), CaCO $_3$ (0,015г, 0,15ммоль), NMP (1,5мл) та пруток магнітної мішалки поміщали у тубу, призначену для мікрохвильового синтезу. Посудину герметизували та суміш гріли у мікрохвильовому пристрої CEM Discover (100W, 140°C) протягом 2 годин. Реакцію зупиняли та сиру суміш розчиняли в ацетонітрилі (2мл) та воді (2мл) та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (0,007г, 13%) як світло-оричневий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 9,81 (1H, t, J 6,1Гц); 8,85 (1H, s); 7,98 (1H, bs); 7,92 (1H, d, J 7,8Гц); 7,87 (2H, d, J 8,1Гц); 7,85 (1H, t, J 7,8Гц); 7,78 (1H, d, J 7,9Гц); 7,55 (2H, d, J 8,2Гц); 4,66-4,55 (2H, m); 3,17 (3H, s); 2,44 (3H, s); 2,33 (3H, s); 2,17 (3H, s)

ХІАТ-МС m/z : 560,2 [MH $^+$].

Приклад 63 N-Циклогексилметил-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-4,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

а) Етил 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат Суспензію 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (Приклад 1 (b), 13,1г, 43,9ммоль), натрій карбонат (5,2г, 48,3ммоль) та йодетан (10,6г, 67,7ммоль) у NMP (60мл) перемішували при зовнішній температурі протягом 19 годин під азотом. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу збирали, промивали водою та розсоллом сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю трет-бутилметиловий етер/метанол (10:0,4), отримуючи заголовну сполуку як світло-коричневий твердий продукт (12,5г, 87%).

^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 8,21 (1H, d, J 7,4Гц); 7,75 (1H, d, J 7,8Гц); 7,68 (1H, t, J 7,8Гц); 7,49 (1H, s); 7,42 (1H, d, J 7,8Гц); 6,25 (1H, d, J 7,4Гц); 4,36 (2H, q, J 7,2Гц); 2,03 (3H, s); 1,37 (3H, t, J 7,2Гц).

ХІАТ-МС m/z : 326,1 [MH $^+$].

б) Етил 5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

N-Йодсукцинімід (6,89г, 30,6ммоль) додавали до розчину етил 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (9,9г, 30,5ммоль) у ДХМ (45мл) та ТФОК (38мл) під азотом. Після 19 годин перемішування при зовнішній температурі розчинник концентрували у вакуумі. Насичений водний розчин натрій гідрокарбонату та етилацетат додавали для нейтралізації залишкової ТФОК. Органічну фазу збирали, промивали водою та розсоллом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ/метанол (10:0,2), отримуючи заголовну сполуку як жовтий твердий продукт (11,4г, 83%).

^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 8,52 (1H, s); 7,76 (1H, d, J 7,8Гц); 7,69 (1H, t, J 7,9Гц); 7,46 (1H, s); 7,38 (1H, d, J 7,7Гц); 4,36 (2H, q, J 7,1Гц); 2,26 (3H, s); 1,37 (3H, t, J 7,2Гц).

ХІАТ-МС m/z : 452,0 [MH $^+$].

с) Етил 6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

Етил 5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат (2,6г, 5,76ммоль), фенілтрибутилстанан (2,24мг, 6,10ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (17,3мг, 0,02ммоль), толуол (15мл) та безводний ДМЕ (1,5мл) розміщали у посудині Шленка з прутком для магнітного перемішування. Посудину продували аргонном, герметизували та гріли при 100°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали водою та розсоллом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (0,8г, 35%).

^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 8,26 (1H, s); 7,72 (2H, m); 7,56 (1H, s); 7,51-7,36 (4H, m); 7,34-7,28 (2H, m); 4,37 (2H, q, J 7,1Гц); 1,97 (3H, s); 1,37 (3H, t)

ХІАТ-МС m/z : 402,3 [MH $^+$].

д) 6-Метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Водний 2М розчин натрій гідроксиду (2,5мл, 5,0ммоль) додавали, до розчину етил 6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (0,85г, 2,12ммоль) у ТГФ (5мл), метанолі (3мл) та воді (1мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та тоді концентрували у вакуумі. Ацетонітрил (3мл) додавали до залишку та розчин підкислювали ТФОК. Утворений твердий продукт збирали фільтруванням, промивали водою та ацетонном та сушили на повітрі, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (0,62г, 78%).

^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 13,75 (1H, s); 8,59 (1H, s); 7,87 (1H, d, 18,1Гц); 7,80 (1H, t, J 7,9Гц); 7,61 (1H, s); 7,54 (1H, d, J 7,6Гц); 7,51-7,40 (3H, m); 7,31 (2H, m); 2,08 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 374,2 $[M]^+$.

е) N-(Циклогексилметил)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

(Циклогексилметил)амін у NMP (135мкл, 0,3М, 0,04ммоль) додавали до суміші 6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (12мг, 0,03ммоль), НАТУ (15мг, 0,04ммоль), НОАТ (7мг, 0,04ммоль) та DIEA (13мг, 0,1ммоль) у NMP (160мкл). Реакційну суміш перемішували протягом 17 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок розчиняли в ацетонітрилі/воді, 50/50, до загального об'єму 1,6мл, та очищали, застосовуючи препаративну ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (7мг, 50%).

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 7,0 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 469,1 $[M]^+$.

Застосовуючи загальний спосіб, описаний у прикладі 63 та прийнятний амін, були отримані сполуки з прикладів 64-90.

Приклад 64 6-Метил-N-(2-морфолін-4-ілетил)-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 4,6 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 486,2 $[M]^+$.

Приклад 65 6-Метил-2-оксо-5-феніл-N-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 52 хвилини.

ХІАТ-МС m/z : 440,2 $[M]^+$.

Приклад 66 N-[2-(1Н-індол-3-іл)етил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,5 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 316,2 $[M]^+$.

Приклад 67 6-Метил-2-оксо-5-феніл-N-(1-фенілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,8 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 477,2 $[M]^+$.

Приклад 68 6-Метил-2-оксо-5-феніл-N-(2-фенілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,7 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 477,2 $[M]^+$.

Приклад 69 6-Метил-2-оксо-5-феніл-N-[(2R)-2-фенілциклопропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,9 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 489,2 $[M]^+$.

Приклад 70 N-(2,3-Дигідро-1Н-інден-2-іл)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,8 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 489,2 $[M]^+$.

Приклад 71 N-[(1-Етилпіролідін-2-іл)метил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 4,7 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 484,2 $[M]^+$.

Приклад 72 6-метил-N-(1-нафтилметил)-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 7,0 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 513,2 $[M]^+$.

Приклад 73 N-(1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,5 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 507,2 $[M]^+$.

Приклад 74 N-(2-Хлор-4-флуорбензил)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 7,0 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 515,2 $[M]^+$.

Приклад 75 6-Метил-2-оксо-5-феніл-N-(2-тієнілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,5 хвилин. ХІАТ-МС m/z : 469,1 $[M]^+$.

Приклад 76 N-(2-Циклогекс-1-ен-1-ілетил)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 7,2 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 481,3 $[M]^+$.

Приклад 77 6-Метил-2-оксо-N-(4-феноксibenзил)-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 7,3 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 555,2 $[M]^+$.

Приклад 78 N-[(2,5-Диметил-3-фурил)метил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z : 481,4 $[M]^+$.

Приклад 79 N-[2-[4-(Аміносультфоніл)феніл]етил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 5,8 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 556,1 $[M]^+$.

Приклад 80 6-Метил-2-оксо-5-феніл-N-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,4 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 529,1 $[M]^+$.

Приклад 81 6-метил-2-оксо-N-фенокси-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,6 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 465,1 $[M]^+$.

Приклад 82 N-[(6-Флуор-4Н-1,3-бензодіоксин-8-іл)метил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,6 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 539,2 $[M]^+$.

Приклад 83 6-Метил-2-оксо-5-феніл-N-[2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,0 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 485,2 $[M]^+$.

Приклад 84 6-Метил-2-оксо-5-феніл-N-[3-(1Н-піразол-1-іл)пропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 5,7 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 481,1 $[M]^+$.

Приклад 85 6-Метил-N-[(1-метил-1H-піразол-1-іл)метил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 5,4 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 467,2 [MH^+].

Приклад 86 6-Метил-2-оксо-5-феніл-N-[(1-феніл-1H-піразол-4-іл)метил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,5 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 529,1 [MH^+].

Приклад 87 N-[(5-Метокси-4-оксо-4H-піран-2-іл)метил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 5,4 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 511,1 [MH^+].

Приклад 88 N-(3-Азепан-1-ілпропіл)-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 5,0 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 512,3 [MH^+].

Приклад 89 N-[4-ціанобензил]-6-метил-2-оксо-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 6,4 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 488,2 [MH^+].

Приклад 90 6-Метил-2-оксо-N-[3-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразол-4-іл)пропіл]-5-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (C_{18} , УФ 220нм): 5,0 хвилин.

ХІАТ-МС m/z : 497,2 [MH^+].

Приклад 91 6-Метил-5-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (3-метил-ізоксазол-5-ілметил)-амід

а) 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти проп-2-ініламід

$SOCl_2$ (10мл) додавали одною порцією до розчину 6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (Приклад 1 (b), 1,0г, 3,36ммоль) у ДХМ (10мл). Розчин перемішували магнітною мішалкою протягом 1 години, коли РХ-МС показала повне перетворення. Сирі суміш випарювали у вакуумі, отримуючи інтермедіат хлорангідрид як жовтий твердий продукт. Цей твердий продукт розчиняли у 1,4-діоксані (10мл, що сушили молекулярними ситами) та пропаріламін (0,23г, 4,17ммоль) та додавали триетиламін (1мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин, та РХ-МС показала повне утворення продукту. Суміш концентрували у вакуумі та залишок очищали на силікагелі, отримуючи підзаголовну сполуку (0,93г, 83%) як жовтуватий твердий продукт після випарювання чистих фракцій.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,82 (1H, t, J 7,4Гц); 8,36 (1H, d, J 7,7Гц); 7,91 (1H, s); 7,90 (1H, d); 7,82 (1H, t, J 8,1Гц); 7,73 (1H, d, J 8,1Гц); 6,63 (1H, d, J 7,5Гц); 4,10-4,04 (2H, m); 3,11 (1H, t, J 2,4Гц); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 335,1 [MH^+].

б) 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (3-метил-ізоксазол-5-ілметил)-амід

Сполуку, отриману на етапі (а) (0,050г, 0,15ммоль) розчиняли у EtOAc (15мл) з магнітним перемішуванням. До цього розчину додавали N-гідроксисацетимідол хлорид (0,15г, 1,6ммоль), воду (0,3мл) та $KHCO_3$ (0,16г, 1,6ммоль). Суміш перемішували протягом 2 діб, коли РХ-МС показала 90% перетворення, реакцію зупиняли та суміш розподіляли між EtOAc (25мл) та водою (25мл). Органічні фази промивали (водою, розсолом) та сушили. Фільтрування та випарювання дали сирі суміш, котру очищали хроматографією на силікагелі. Сублімаційна сушка чистих фракцій, дала підзаголовну сполуку (0,031г, 53%) як білий порошок.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,86 (1H, t, J 5,9Гц); 8,37 (1H, d, 17,6Гц); 7,91 (1H, s); 7,90 (1H, d); 7,81 (1H, t, J 7,9Гц); 7,72 (1H, d, J 7,7Гц); 6,63 (1H, d, J 7,6Гц); 6,15 (1H, s); 4,58 (2H, d, 5,9Гц); 2,17 (3H, s); 2,03 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 392,2,2 [MH^+].

с) 6-Метил-5-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (3-метил-ізоксазол-5-ілметил)-амід

Сполуку, отриману на етапі (b) (0,019 г, 0,048ммоль) розчиняли у ДХМ (1,5мл) та IPA (1,5мл). Пріток магнітної мішалки та N-йодсукцинімід (0,011г, 0,048ммоль) додавали та посудину герметизували та перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. РХ-МС показала повне перетворення вихідного матеріалу. Летючі компоненти видаляли у вакуумі та сирій матеріал очищали на силікагелі, отримуючи 5-йодинований інтермедіат (0,014г). Інтермедіат розчиняли у ДМЕ (2,5мл) у скляній та додавали 5-триметилстаніл-1-метил-1H-піразол (0,02г, 0,082ммоль) та $Pd(PPh_3)_4$ (0,010г, 8,7ммоль). Посудину герметизували та суміш гріли (130°C) з перемішуванням протягом 1 години. РХ-МС показала повне перетворення йодиду у продукт з очікуваною молекулярною масою. Випарювання та очистка препаративною ВЕРХ, дали заголовну сполуку (0,008г, 35%, два етапи) як білий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,82 (1H, t, J=6,0Гц); 8,21 (1H, s); 8,02 (1H, s); 7,92 (1H, d, J 7,6Гц); 7,88-7,78 (2H, m); 7,53 (1H, d, J 7,9Гц); 6,33 (1H, d, J 7,9Гц); 6,16 (1H, s); 4,60 (2H, d, J 6,1Гц); 3,72 (3H, s); 2,17 (3H, s); 1,82 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 472,1 [MH^+].

Приклад 92 6-Метил-5-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (5-метансульфонілметил-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил)-амід

а) 6-Метил-5-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Етил 5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат (Приклад 63 (b), 0,77г, 1,7ммоль), ДМЕ (25мл), 5-триметилстаніл-1-метил-1H-піразол

(0,49г, 2ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,10г, 0,087ммоль) та пруток магнітної мішалки поміщали у скляну посудину, пристосовану для підвищеного тиску. Посудину герметизували та гріли (130°C) з перемішуванням протягом ночі. РХ-МС показала повне утворення продукту. Суміші давали охолонути та тоді розбавляли EtOAc (50мл), промивали водою та розсолом, та сушили натрій сульфатом. Фільтрування та випарювання та далі очистка на силікагелі дали інтермедіат естер. Цей матеріал розчиняли у ТГФ (10мл) та воді (5мл) та додавали NaOH (2М, 1мл, 2ммоль). Суміш перемішували при 50°C протягом 1 години. ТГФ випарювали та водний розчин підкислювали, при цьому осаджувався продукт. Продукт екстрагували EtOAc . Екстракти сушили натрій сульфатом та випарювали, отримуючи карбонову кислоту (0,3г, 47%) як жовтуватий твердий продукт.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 13,80 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,37 (JH, s); 7,99-7,93 (1H, m); 7,90-7,85 (2H, m); 7,54 (1H, d, J 7,8Гц); 6,36 (1H, d, J 7,3Гц); 3,73 (3H, s); 1,86 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 363,3 [MH^+].

b) 6-Метил-5-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти ціанометиламід

Сполуку, отриману на етапі (a) (0,2г, 0,53ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (5мл), NBTU (0,19г, 0,5ммоль) та DIEA (0,32г, 2,5ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин та додавали аміноацетонітрил гідрохлорид (0,55г, 0,6ммоль). Через 1 годину суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на силікагелі, отримуючи амід (0,15г, 72%) як білий твердий продукт.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,75 (1H, t, 15,9Гц); 8,22 (1H, s); 8,03 (1H, s); 7,93 (1H, d, J 7,25Гц); 7,88-7,81 (2H, m); 7,54 (1H, d, J 7,8Гц); 6,34 (1H, d, J 7,8Гц); 4,31 (2H, d, J 5,9Гц); 3,72 (3H, s); 1,83 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 416,2 [MH^+].

Час утримання 2,2 хвилини.

c) 6-Метил-5-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (N-гідроксикарбамімідоїлметил)-амід

Сполуку, отриману на етапі (b) (0,21г, 0,5ммоль), гідроксиламін гідрохлорид (0,070г, 1ммоль), NaOAc (0,080г, ммоль), EtOH (2мл) та пруток магнітної мішалки поміщали у склянку. Посудину герметизували та суміш гріли (90°C) з перемішуванням протягом 3 годин. РХ-МС показала повне перетворення нітрилу у суміш двох сполук з масами 449 та 465 ($[\text{MH}^+]$). Випарювання та очистка препаративною ВЕРХ дали суміш двох продуктів, що містять 90% потрібної сполуки. Цей матеріал застосовували без наступної очистки.

ХІАТ-МС m/z : 449,2 [MH^+].

d) 6-Метил-5-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметил феніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілметил-[1,2,4]-оксадіазол-3-ілметил)-амід

Сполуку, отриману на етапі (c) (0,019г, 0,042ммоль), розчиняли у склянці у 1,4-діоксані (сухому, 1мл) та CH_3CN (сухому, 1мл). 2-Метансульфонілацетилхлорид (що отримували способами з літератури, 0,015г, 0,095ммоль) до-

давали, посудину герметизували та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Виділення цього матеріалу та очистка препаративною ВЕРХ дали після сублімаційної сушки потрібний інтермедіат (0,011г). Цей твердий продукт розчиняли у склянці у 1,4-діоксані (2мл) та додавали оцтову кислоту (5 крапель). Посудину герметизували та суміш гріли (90°C) з перемішуванням протягом 5 годин (з моніторингом реакції за допомогою РХ-МС), коли реакція завершилася, суміші давали охолонути та летючі продукти видаляли у вакуумі. Сиру суміш очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (0,008г, 35%, 2 етапи) як білий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,93 (1H, t, J 6,0Гц); 8,21 (1H, s); 8,04 (1H, s); 7,93 (1H, d, J 7,93Гц); 7,88-7,82 (2H, m); 7,53 (1H, d, J 1,3Гц); 6,33 (1H, d, J 1,9Гц); 5,18 (2H, s); 4,70 (2H, d, J 6,0Гц); 3,72 (3H, s); 3,19 (3H, s); 1,83 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 551,2 [MH^+].

Приклад 93 6-Метил-5-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти [1,2,4]оксадіазол-3-ілметил)-амід

6-Метил-5-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (N-гідроксикарбамімідоїлметил)-амід (Приклад 92 (c), 0,017г, 0,038ммоль), триетилортоформіат (1мл) та пруток магнітної мішалки поміщали у склянку. Посудину герметизували та суміш гріли (130°C) з перемішуванням протягом 3 годин. РХ-МС показала повне перетворення вихідного матеріалу у продукт з очікуваною молекулярною масою. Летючі компоненти видаляли у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ. Чисті фракції сублімаційно сушили, отримуючи заголовну сполуку (0,009г, 53%) як білий твердий продукт.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,92 (1H, t, J 5,9Гц); J, 54 (1H, s); 8,21 (1H, s); 8,03 (1H, s); 7,93 (1H, d, J 7,0Гц); 7,88-7,82 (2H, m); 7,53 (1H, d, J 1,8Гц); 6,33 (1H, d, J 1,8Гц); 4,69 (2H, d, J 5,9Гц); 3,72 (3H, s); 1,83 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 459,1 [MH^+].

Приклад 94 6-Метил-5-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-N-{[5-(метилсульфонілпіридин-2-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

a) 5-(метилтіо)піридин-2-карбонітрил

5-Бром-піридин-2-карбонітрил (2,63г, 13,7ммоль), натрій метантіолат (1,44г, 20,5ммоль), калій карбонат (3,79г, 27,4ммоль) у NMP (60мл) перемішували у герметичній колбі протягом ночі. Суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивали водою кілька разів, розсолом та сушили натрій сульфатом. Розчинник видаляли у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку як жовтий твердий продукт (2,0г, 99%).

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,54 (1H, d, J 2,3Гц); 7,83-7,71 (2H, m); 2,60 (3H, s).

b) 5-(метилсульфоніл)піридин-2-карбонітрил

5-(Метилів)піридин-2-карбонітрил (2,0г, 13,3ммоль) розчиняли у ДХМ (20мл) та охолоджували до -15°C та додавали 3-

хлорпероксибензойну кислоту (6,75г, 27,4ммоль) порціями, тримаючи температуру між -15°C та -10°C , коли додавання завершилося, охолоджувальну баню видаляли та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. 2М КОН та ДХМ додавали. Органічну фазу відокремлювали, промивали двічі 2М КОН, водою та розсолон, сушили натрій сульфатом та випарювали, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (2,15г, 89%).

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 9,22 (1H, d, J 2,3Гц); 8,54 (1H, dd, J 8,1, 23Гц); 8,13 (1H, d, J 8,3Гц); 3,27 (3H, s).

с) {[5-(Метилсульфоніл)піридин-2-іл]метил}амін гідрохлорид 5-Метилсульфоніл)піридин-2-карбонітрил (2,15г, 11,8ммоль) розчиняли у метанолі (230мл). 6М HCl (1мл) та 10% паладій на вугіллі (234мг) додавали та суміш перемішували при атмосферному тиску водню протягом ночі. Каталізатор видаляли фільтруванням через броммілерит та розчинник випарювали, додавали воду та розчин сублімаційно сушили, отримуючи заголовну сполуку як жовтий порошок (2,34г, 89%).

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 9,10 (1H, d, J 2,2Гц); 8,36 (1H, dd, J 8,2, 2,4Гц); 7,68 (1H, d, J 8,8Гц); 4,29 (2H, s); 3,22 (3H, s).

d) 6-Метил-5-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-N-[[5-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]-метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

HBTU (30мг, 0,079ммоль) додавали до {[5-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]метил}амін гідрохлориду (20мг, 0,090ммоль), 6-метил-5-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (Приклад 92 (a), 27мг, 0,072ммоль) та DEA (23мкл, 0,31ммоль) у NMP (0,25мл) та суміш перемішували у герметичній посудині протягом ночі. Продукт очищали препаративною ВЕРХ та сублімаційно сушили, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (8мг, 20%).

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 9,01 (1H, d, J 2,2Гц); 8,37 (1H, s); 8,28 (1H, dd, J 8,4, 2,3Гц); 7,93-7,80 (3H, m); 7,73-7,60 (2H, m); 7,57 (1H, d, J 2,0Гц); 6,38 (1H, d, J 2,0Гц); 4,83 (2H, s); 3,79 (3H, s); 3,18 (3H, s); 1,94 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 546,1 [M^+],

Приклад 95 5-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-N-[[5-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

a) Етил 5-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Етил 5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат (Приклад 63 (b), 0,72г, 1,6ммоль), ДМЕ (20мл), 3,5-диметилізоксазоліл-4-боронову кислоту (0,28г, 2ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,036г, 0,039ммоль), PPh_3 (0,062г, 0,23ммоль), 2М натрій карбонат (10мл) та пруток магнітної мішалки поміщали у скляну посудину, пристосовану для підвищеного тиску. Посудину герметизували та гріли

(120°C) з перемішуванням протягом ночі, РХ-МС показала повне утворення потрібного продукту (охоплюючи гідроліз естеру). Суміші давали охолонути, водну фазу підкислювали та органічну фазу розбавляли EtOAc (50мл) та фазам давали відокремитися. Органічну фазу розбавляли, промивали водою та розсолон, та сушили натрій сульфатом. Фільтрування та випарювання дали сиру суміш, котру очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи карбонову кислоту (0,27г, 43%) як жовтуватий твердий продукт.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 13,93 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,07 (1H, s); 7,99-7,93 (1H, m); 7,89-7,85 (2H, m); 2,35 (3H, m); 2,15-2,10 (3H, m); 1,85 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 393,1 [M^+],

b) 5-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-N-[[5-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано з 5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному у прикладі 94.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 9,01 (1H, d, J 1,8Гц); 8,31 (1H, s); 8,28 (1H, d, J 8,2, 2,4Гц); 7,92-7,80 (3H, m); 7,70 (1H, d, J 7,9Гц); 7,62 (1H, d, J 8,2Гц); 4,82 (2H, s); 3,18 (3H, s); 2,34 (3H, d, J 2,2Гц); 2,18 (3H, d, J 2,0Гц); 1,93 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 561,1 [M^+],

Скринування

Еластаза нейтрофілів людини

Дослідження гасінням

У дослідженні застосовували еластазу нейтрофілів людини (HNE), очищену від сироватки [Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841]. HNE зберігали у 50мМ NaOAc, 200мМ NaCl, pH 5,5 з доданими 30% гліцерину при -20°C . Застосованим протеазним субстратом був Еластазний Субстрат V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC [Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. et al., 1979, Anal. Biochem. 99,53-64]. Субстрат зберігали у ДМСО при -20°C . Додавання у дослідженні були такими: Тест-сполуки та контролю додавали до чорних 96-коміркових плат з плоским дном (Greiner 655076), 1мкл у 100% ДМСО, а потім 30мкл HNE у буфері для аналізу з 0,01% Triton X-100. Склад буферу для аналізу: 100мМ Трис (pH 7,5) та 500мМ NaCl. Фермент та сполуки інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Тоді 30мкл субстрату додавали у 30 хвилин інкубації при кімнатній температурі додаванням 60мкл стоп-розчину (140мМ оцтова кислота, 200мМ натрій монохлорацетат, 60мМ натрій ацетат, pH 4,3). Флуоресценція була виміряна на приладі Wallac 1420 Victor 2: збудження 380нм, емісія 460нм. Величини IK_{50} визначали, застосовуючи підгонку кривої Xfit, застосовуючи модель 205.

При тестуванні у вищевказаному скринуванні сполуки з прикладів дали величини IK_{50} для інгібування активності еластази нейтрофілів людини менше, ніж 30мкМ, вказуючи, що сполуки винаходоу, як очікувано, виявляють корисні терапевтичні

властивості. Зразки результатів показані у нижче-наведеній таблиці:

Таблиця

Сполука	Інгібування еластази нейтрофілів людини
Приклад 2	46

Приклад 5	48
Приклад 1	47
Приклад 32	3
Приклад 36	17
Приклад 46	7
Приклад 91	12