



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84878 (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 ЯК ІНГІБІТОРИ НЕЙТРОФІЛІВ ЕЛАСТАЗИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ
НА ЇХ ОСНОВІ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ

1

2

(21) а200602252

(22) 15.09.2004

(24) 10.12.2008

(86) PCT/SE2004/001336, 15.09.2004

(31) 0302487-4

(32) 18.09.2003

(33) SE

(46) 10.12.2008, Бюл.№ 23, 2008 р.

(72) ГАНСЕН ПЕТЕР, ЛАВІТЦ КАРОЛІНА, ЛЕНН
ГАНС, НІКІТІДІС АНТОНІОС

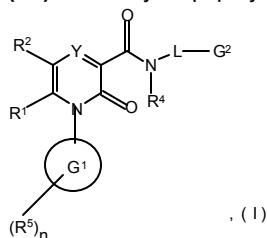
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(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 представляє:i) CN, NO₂, OH, OSO₂NR⁴⁷, O-C2-6-алканол, CO₂NR⁴⁷, CHO чи C2-6-алканол;ii) C1-6-алкоксил, як варіант, заміщений OH, C1-6-алкоксил, CN, NR⁵⁴R⁵⁵, CONR⁵⁴R⁵⁵, OCOR⁴⁷ чи одним або більше атомами F;

iii) C3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл, як варіант, крім того, заміщений C1-6-алкілом; або

iv) C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_m та NR⁶², як варіант, крім того, заміщене C1-6-алкілом;v) CONR⁴⁸R⁴⁹, CONR⁵⁰R⁴⁸R⁴⁹, C(=NOR⁵²)R⁵³, C(=NH)NHOR⁵² чи NR⁴⁸R⁴⁹;

vi) C2-6-алкеніл або C2-6-алкініл; вказані алкеніл чи алкініл, крім того, як варіант, заміщені C1-6-

алкоксил, або фенолом чи 5-6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказані фенол або гетероароматичне кільце, крім того, як варіант, заміщені галогеном, CN, C1-6-алкілом або C1-6-алкоксил;

vii) C1-6-алкіл, заміщений одним або більше атомами F;

viii) C1-6-алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, OH, оксо, азидо, NR⁴⁸R⁴⁹, C1-6-алкоксил та C1-6-алкоксил, що заміщено одним або більше замісниками; або

ix) C1-6-алкіл, заміщений фенолом або 5-6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказані фенол або гетероароматичне кільце, крім того, як варіант, заміщені галогеном, CN, C1-6-алкілом або C1-6-алкоксил;

R⁴⁸ та R⁴⁹ незалежно репрезентують H, OH, C1-6-алкоксил, C3-6-циклоалкіл, CHO, C2-6-алканол, CO₂NR⁵⁰, C(X)NR⁶³R⁶⁴ або C1-6-алкіл; вказаний алкіл, крім того, як варіант, заміщений OH, C1-4-алкоксил, C3-6-циклоалкілом, CN або фенолом чи 5-6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказаний алканол, як варіант, крім того, заміщений CN;

X - O або S;

або група NR⁴⁸R⁴⁹ разом представляє насичене або частково ненасичене 5-7-членне азациклічне кільце, що, як варіант, має в собі ще один гетероатом, вибраний з O, S та NR⁵⁶; вказане азациклічне кільце, як варіант, крім того, заміщене одним або більше замісниками, вибраними з OR⁵⁷ та C1-4-алкілу; вказаний алкіл, крім того, як варіант, заміщений OR⁵⁷;R³ - H або F;G¹ - фенол 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

(13) C2

(11) 84878

(19) UA

більше атомами F, або C1-3-алкоксил, заміщений одним або більше атомами F;

R^{14} та R^{15} 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, кожний R^5 вибрано незалежно;

R^4 - H або C1-6-алкіл; вказаний алкіл, крім того, як варіант, заміщений OH або C1-6-алкоксил; або R^4 та L з'єднані разом так, що група $-NR^4L$ представляє 5-7-членне азіциклічне кільце, що, як варіант, має в собі ще один гетероатом, вибраний з O, S та NR^{16} , вказане кільце, крім того, як варіант, заміщене одним або більше C1-6-алкілом або $NR^{60}R^{61}$; вказаний алкіл, як варіант, крім того, заміщений OH;

L - зв'язок, O, NR^{29} або C1-6-алкіл; вказаний алкіл, як варіант, має в собі гетероатом, вибраний з O, S та NR^{16} , та вказаний алкіл, крім того, як варіант, заміщено OH або OMe;

G^2 - 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 NR^{17} , та, як варіант, крім того, містить карбоніл; або G^2 - 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 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR^{17} , та, як варіант, крім того, містить карбоніл;

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

вказана моноциклічна або дициклічна кільцева система, крім того, як варіант, заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи: CN, OH, C1-6-алкіл, C1-6-алкоксил, галоген, $NR^{18}R^{19}$, NO_2 , OSO_2R^{38} , CO_2R^{20} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{21}R^{22}$, $C(S)NR^{23}R^{24}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{31}C(=NH)NH_2$, $S(O)_sR^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, C1-3-алкоксил, заміщений одним або більше атомами F, та C1-3-алкіл, заміщений SO_2R^{39} або одним або більше атомами F;

коли L не є зв'язком, G^2 може також бути H;

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

R^{18} та R^{19} незалежно репрезентують H, C1-6-алкіл, форміл, C2-6-алканоїл, $S(O)_tR^{32}$ або $SO_2NR^{33}R^{34}$; вказаний алкіл, крім того, як варіант, заміщений замісником, вибраним з групи: галоген, CN, C1-4-алкоксил чи $CONR^{41}R^{42}$,

R^{25} - 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, $CONR^{35}R^{36}$, CO_2R^{37} , $OCOR^{40}$, C3-6-циклоалкіл, C4-7-насичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_p та NR^{43} , 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, $CONR^{44}R^{45}$, CO_2R^{46} , $S(O)_sR^{65}$ та $NHCOCH_3$;

R^{32} - H, C1-6-алкіл або C3-6-циклоалкіл; R^{16} , R^{17} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{29} , R^{31} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{50} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{67} , R^{60} , R^{61} , R^{62} , R^{63} , R^{64} та R^{65} незалежно репрезентують H або C1-6-алкіл;

та її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука формули (I) за п.1, де Y - CR^3 .

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

4. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-3, де R^5 - Cl, CH_3 , CN або CF_3 .

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

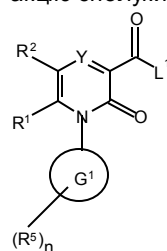
6. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у терапевтично ефективній кількості для лікування чи зменшення ризику хвороби або стану, де гальмування активності еластази нейтрофілів є цілющим.

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.

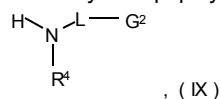
9. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I), яку визначено у будь-якому з пп.1-4, або її фармацевтично прийнятну сіль, як варіант, у суміші з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

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



(XV)

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



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

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 розкладати 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 розкладати 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, H., 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 ендегенним інгібітором NE людини. Дисбаланс між NE людини та ендегенною антипротеазою, можна вважати, викликає надлишок NE людини у легневих 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 легневих структур, а потім незворотному розширенні дихально-

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

го 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 бронхо-альвеолярній промивній рідині показують значно прискорений спад легневих функцій у порівнянні з особами з нижчими рівнями [Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267]. Уведення NE людини через трахеї щурів викликає легеневу кровотечу, накопичення нейтрофілів при гострій фазі та емфізематозні зміни при хронічній фазі [Karak 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 епітелію людини *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 сенсibilізованих алергеном морських свинок інгібітор NE попереджав дегрануляцію бокаловидних клітин та гіперсекрецію слизу [Nadel et al., 1999, Eur. 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 легневим фіброзом, що корелює з клінічними параметрами у цих пацієнтів [Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. X 11, 120-125]. У мишачій моделі

легеневого фіброзу людини, інгібітор NE зменшував індукований блеоміцином легеневи́й фібро́з [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 промотеру гена NE асоціюється з розвитком раку легень [Taniguchi et al., 2002, *Clin. Cancer Res.*, 3, 1115-1120].

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

Роль NE також припущено в індукованому монокротоліном ущільненні легеневи́х судинних стінок та серцевій гіпертрофії [Molteni et al., 1989, *Biochemical Phamacol.* 38, 2411-2419]. Інгібітор серинові еластази реверсує індуковану монокротоліном легене́ву гіпертензію та реконструкцію у легеневи́х артеріях щурів [Cowan et al., 2000, *Nature Medicine*, 6, 698-702]. Нещодавні дослідження показали, що серинова еластаза, якою є NE або судинна еластаза, важлива в індукованому сигаретним димом мускуляризації невеликих легеневи́х 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 [Shimokora et al., 2000, *Brain Research*, 858, 55-60], ішемічно-реперфузійному пошкодженні легень [Kishima et al., 1998, *Ana. Thorac. Surg.* 65, 913-918] та міокардіальній ішемії у серці щура [Tiefenbacher et al., 1997, *Eur. J. Physiol.*, 433, 563-570]. 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 індуковано-

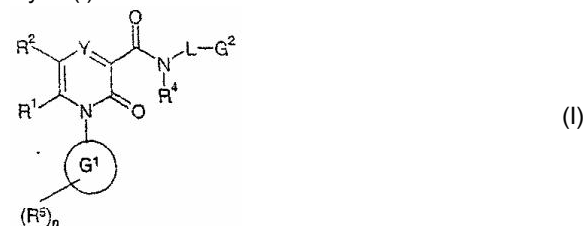
го колагеном артрит у мишей пригнічують інгібітором NE [Kakimoto et al., 1995, *Cellular Immunol.* 165, 26-32].

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, легеневи́й фібро́з, синдром дихальної недостатності дорослих (ARDS), ішемічно-реперфузійне пошкодження, ревматоїдний артрит та легенева гіпертензія.

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

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

Заявлений винахід стосується сполуки формули (I)



де:

Y-CR³ або N,

R¹ - H або C1-6-алкіл;

R² представляє:

i) CN, NO₂, OH, OSO₂NR⁴⁷, O-C2-6-алканоліл, CO₂NR⁴⁷, CHO чи C2-6-алканоліл;

ii) C1-6-алкоксил, як варіант, заміщений OH, C1-6-алкоксиллом, CN, NR⁵⁴R⁵⁵, CONR⁵⁴R⁵⁵, OCOR⁴⁷ чи одним або більше атомами F;

iii) C3-6-насичений або частково ненасичений циклоалкіл, крім того, як варіант, заміщений C1-6-алкілом; або

iv) C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1 -3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_m та NR⁶², крім того, як варіант, заміщене C1-6-алкілом,

v) CONR⁴⁸R⁴⁹, CONR⁵⁰R⁴⁸R⁴⁹, C(=NOR⁵²)R⁵³, C(=NH)NHOR⁵² чи NR⁴⁸R⁴⁹;

vi) C2-6-алкеніл або C2-6-алкініл; вказані алкеніл чи алкініл крім того, як варіант, заміщені C1-6-алкоксиллом або фенілом чи 5-6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказані феніл або гетеро-ароматичне кільце, крім того, як варіант, заміщені замісником: галоген, CN, C1-6-алкіл або C1-6-алкоксил;

vii) C1-6-алкіл, заміщений одним або більше атомами F;

viii) C1-6-алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, OH, оксо, ази́до, $\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, C1-6-алкоксил та C1-6-алкоксил, заміщений одним або більше замісниками; або

ix) C1-6-алкіл, заміщений фенілом або 5-6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказані феніл або гетеро-ароматичне кільце, крім того, як варіант, заміщені замісником: галоген, CN, C1-6-алкіл або C1-6-алкоксил;

R^{48} та R^{49} незалежно репрезентують H, OH, C1-6-алкоксил, C3-6-циклоалкіл, CHO, C2-6-алканол, $\text{CO}_2\text{NR}^{50}$, $\text{C}(\text{X})\text{NR}^{53}\text{R}^{64}$ або C1-6-алкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений групою: OH, C1-4-алкоксил, C3-6-циклоалкіл, CN або феніл чи 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; вказаний алканол, крім того, як варіант, заміщений CN;

X-O або S;

або група $\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$ разом представляє насичене або частково ненасичене 5-7-членне азациклічне кільце, що як варіант, має в собі ще один гетероатом, вибраний з O, S та NR^{56} , вказане азациклічне кільце, крім того, як варіант, заміщене одним або більше замісниками, вибраними з групи: OR^{57} та C1-4-алкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений OR^{57} ;

R^3 - H або F;

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

R^5 - H , галоген, C1-6-алкіл, CN, C1-6-алкоксил, NO_2 , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, C1-3-алкіл, заміщений одним або більше атомами F, або C1-3-алкоксил, заміщений одним або більше атомами F;

R^{14} та R^{15} 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, кожен R^5 -групу вибрано незалежно;

R^4 - H або C1-6-алкіл; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений OH або C1-6-алкоксил;

або R^4 та L з'єднані разом так, що група - NR^4L - 5-7-членне азациклічне кільце, що як варіант, має в собі ще один гетероатом, вибраний з O, S та NR^{16} , вказане кільце, крім того, як варіант, заміщене одним або більше атомами C1-6-алкілом або $\text{NR}^{60}\text{R}^{61}$; вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений OH;

L - зв'язок, O, NR^{29} або C1-6-алкіл; вказаний алкіл, як варіант, має в собі гетероатом, вибраний з O, S та NR^{16} , та вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщено OH або OMe,

G^2 - 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, $\text{S}(\text{O})_p$ та NR^{17} , та як варіант, крім того містить карбоніл; або

G^2 - 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 гетероатоми, незалежно вибрані з O, $\text{S}(\text{O})_p$ та NR^{17} , та як варіант, крім того містить карбоніл;

та два кільця конденсовані разом, зв'язані безпосередньо, або розділені лінкерною групою, вибраною з O, $\text{S}(\text{O})_q$ або CH_2 ,

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, $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, NO_2 , $\text{OSO}_2\text{R}^{38}$, CO_2R^{20} , $\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $\text{SC}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $\text{NR}^{31}\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_s\text{R}^{25}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, C1-3-алкоксил, заміщений одним або більше атомами F, та C1-3-алкіл, заміщений SO_2R^{39} , $\text{NR}^{56}\text{R}^{57}$, або одним або більше атомами F;

коли L не є зв'язком, G^2 може також бути H;

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

R^{18} та R^{19} незалежно репрезентують H, C1-6-алкіл, форміл, C2-6-алканол, $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{32}$ або $\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, вказаний алкіл крім того, як варіант, заміщений замісником, вибраним з групи: галоген, CN, C1-4-алкоксил чи $\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$,

R^{25} - 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, $\text{CONR}^{35}\text{R}^{36}$, CO_2R^{37} , OCOR^{40} , C3-6-циклоалкіл, C4-7-насичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, $\text{S}(\text{O})_p$ та NR^{43} , 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, $\text{CONR}^{44}\text{R}^{45}$, CO_2R^{46} , $\text{S}(\text{O})_s\text{R}^{65}$ та NHCOCH_3 ;

R^{32} - H, C1-6-алкіл або C3-6-циклоалкіл;

R^{16} , R^{17} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{29} , R^{31} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{50} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{60} , R^{61} , R^{62} , R^{63} , R^{64} та R^{65} незалежно репрезентують H або C1-6-алкіл;

та її фармацевтично прийнятних солей.

Сполуки формули (I) можуть існувати у енантімерній та/або таутомерній формі. Зрозуміло, що усі енантімери, 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 атомами F, охоплюють флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, 2,2,2-трифлуоретил, 1,1-дифлуоретил, пентафлуоретил 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 атомами F, охоплюють флуорметоксил, трифлуорметоксил, 2,2,2-трифлуоретокси та 3,3,3-трифлуорпропокси.

Якщо не вказане інше, термін "C2-6-алканол" 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 півалол.

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, циклопентил, 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)_n, 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-4Н-піран, піролідін, піролін,

імідазолідін, дигідрооксазол, 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 NR¹³ⁿ" та "C4-7-насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)_m, та NR⁶²ⁿ", 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 NR¹⁶ⁿ", 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, тінілфеніл, піразолілфеніл, феноксифеніл, фенілциклопропіл, нафтил, інданіл, хіноліл, тетрагідрохіноліл, бензофураніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, бензофураніл, бензотієніл, індазоліл, бенззімазоліл, бензтіазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хроманіл, інденіл, хіназоліл, хіноксаліл, хроманіл, ізохроманіл, 3Н-індоліл, 1Н-індазоліл, хінуклідил, тетрагідронафтил, дигідробензоганіл, 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-дигідрізохроманіл.

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

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

В одному втіленні R² у формулі (I) - CONR⁴⁸R⁴⁹. У ще одному втіленні R² - C1-6-алкіл чи C1-6-алкоксил, заміщений OH, C1-6-алкоксилем чи одним або більше атомами F. У ще одному втіленні R² - C1-6-алкіл, заміщений одним або більше атомами F, або C1-6-алкіл, заміщений OH, NR⁴⁸R⁴⁹, C1-6-алкоксилем чи одним або більше атомами F, або C1-6-алкоксил, заміщений одним або більше атомами F.

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

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

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

В одному втіленні n дорівнює цілому числу 1.

У ще одному втіленні G¹ у формулі (I) - феніл, R⁵ - CF₃, а n дорівнює цілому числу 1.

В одному втіленні R⁴ - H.

В одному втіленні L - C1-6-алкіл (C1-6-алкіліден). У ще одному втіленні L - $\text{-CH}_2\text{-U}$ ще одному втіленні L - NR^{29} , а R^{29} - H.

В одному втіленні G^2 - заміщена, як варіант, моноциклічна кільцева система, вибрана 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.

У ще одному втіленні G^2 - заміщений, як варіант, феніл. У ще одному втіленні G^2 - феніл, заміщений $\text{OSO}_2\text{R}^{38}$, $\text{S(O)}_s\text{R}^{25}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (де принаймні один з R^{13} та R^{19} - $\text{S(O)}_t\text{R}^{32}$ чи $\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$), або C1-3-алкіл, заміщений SO_2R^{39} . У ще одному втіленні G^2 - феніл, заміщений $\text{S(O)}_s\text{R}^{25}$, а R^{25} - C1-6-алкіл чи C3-6-циклоалкіл, а s дорівнює цілому числу 2.

У ще одному втіленні G^2 - заміщена, як варіант, 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 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) - CR^3 , а R^3 - H; R^1 - C1-6-алкіл; R^2 - $\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$ чи заміщений, як варіант, C1-6-алкоксил або заміщений C1-6-алкіл; G^1 - феніл; R^5 - галоген, C1-6-алкіл, CN або C1-3-алкіл заміщений одним або більше атомами F; R^4 - H; L - C1-6-алкіл; а G^2 - заміщена, як варіант, моноциклічна кільцева система, вибрана 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) - CR^3 , а R^3 - H; R^1 - C1-6-алкіл; R^2 - $\text{CONR}^{48}\text{R}^{49}$ чи заміщений, як варіант, C1-6-алкоксил або заміщений C1-6-алкіл; G^1 - феніл; R^5 - галоген, C1-6-алкіл, CN або C1-3-алкіл заміщений одним або більше атомами F; R^4 - H; L - C1-6-алкіл; а G^2 - феніл, заміщений $\text{OSO}_2\text{R}^{38}$, $\text{S(O)}_s\text{R}^{25}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (де принаймні один з R^{18} та R^{19} представляє $\text{S(O)}_t\text{R}^{32}$ чи $\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$), або C1-3-алкіл, заміщений SO_2R^{39} .

В одному втіленні Y у формулі (I) - CR^3 , R^3 - H; R^1 - метил; R^2 - $\text{CONR}^{48}\text{R}^{49}$ чи заміщений, як варіант, C1-6-алкоксил або заміщений C1-6-алкіл; G^1 - феніл; R^5 - Cl, CH_3 , CN або CF_3 ; R^4 - H; L - C1-6-алкіл; а G^2 - феніл, заміщений $\text{OSO}_2\text{R}^{38}$, $\text{S(O)}_s\text{R}^{25}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (де принаймні один з R^{18} та R^{19} - $\text{S(O)}_t\text{R}^{32}$ чи $\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$), або C1-3-алкіл, заміщений SO_2R^{39} .

В одному втіленні Y у формулі (I) - CR^3 , а R^3 - H; R^1 - метил; R^2 - $\text{CONR}^{48}\text{R}^{49}$; G^1 - феніл; R^5 - Cl, CH_3 , CN або CF_3 ; R^4 - H; L - C1-3-алкіл; а G^2 - феніл, заміщений $\text{OSO}_2\text{R}^{38}$ та $\text{S(O)}_s\text{R}^{25}$, де R^{25} - C1-6-алкіл чи C3-6-циклоалкіл, а s дорівнює 2.

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

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

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:

- 5-ціано-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-5-нітро-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 5-(1-бутоксивініл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 5-ацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 5-[(1E)-N-метоксіетанімідоіл]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 5-[(1E)-N-гідроксіетанімідоіл]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-(піридин-3-ілетиніл)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-(2-піридин-3-ілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;
- 6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-5-вініл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

етил 2-метил-5-([4-(метилсульфоніл)бензил]аміно)карбоніл)-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-карбоксилат;

5-(4-метансульфоніл-бензилкарбамоїл)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,6-дигідропіридин-3-карбонова кислота;

6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-диметиламід 3-(4-метансульфонілбензиламід);

6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-амід 3-(4-метансульфонілбензиламід);

6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-метансульфонілбензиламід) 5-метиламід;

6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-[(2-гідроксиетил)-метиламід] 3-(4-метансульфонілбензиламід);

6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-метансульфонілбензиламід) 5-(метилпропіламід);

6-метил-2-оксо-5-(піролідин-1-карбоніл)-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-метансульфонілбензиламід);

6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-[(2-диметиламіноетил)-метиламід] 3-(4-метансульфонілбензиламід);

5-((2R)-2-гідроксиметил-піролідин-1-карбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 3-(4-метансульфонілбензиламід);

5-(3-гідроксипіролідин-1-карбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-метансульфонілбензиламід);

N⁵-[(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метил]-N³,N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

5-(N¹-ацетил-гідазинокарбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;

5-[N¹-(2-ціано-ацетил)-гідазинокарбоніл]-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;

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

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

5-({2-[(етиламіно)карбоніл]гідазинокарбоніл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-

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

5-({2-[(N,N-диметиламіно)карбоніл]гідазинокарбоніл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

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

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

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

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

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

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

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

5-ацетил-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

5-ацетил-1-(3-ціано-феніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;

5-ацетил-1-(3-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;

5-ацетил-6-метил-2-оксо-1-м-толіл-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;

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

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

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

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

5-(1-гідроксіетил)-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

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

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

N⁵-метокси-6-метил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N⁵-метокси-N⁵,6-диметил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

5-[(2,5-диметил-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-іл)карбоніл]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

6-метил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-N⁵-піролідін-1-іл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

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

6-метил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-N⁵-морфолін-4-іл-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

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

6-метил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-N⁵-піперидин-1-іл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N⁵-(трет-бутил)-N⁵,6-диметил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N⁵-бутил-N⁵,6-диметил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N⁵-етил-N⁵-ізопропіл-6-метил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

5-(N¹-формт-гідразінокарбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідротридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід;

N¹-[5-(4-метансульфонілбензилкарбамоіл)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбоніл]-гідразінокарбонової кислоти етиловий естер;

5-[(2-[(етиламіно)карбонотіол]гідразіно)карбоніл]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

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

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

6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-(метоксиметиласід) 3-[4-(пропан-2-сульфоніл)бензиламід];

6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-етансульфонілбензиламід) 5-(метоксиметиламід);

6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-циклопропансульфонілбензиламід) 5-(метоксиметиламід);

6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-[(2-гідрокси-етил)-амід] 3-(4-метансульфонілбензиламід);

5-(ізоксазолідін-2-карбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-етансульфонілбензиламід;

5-(ізоксазолідін-2-карбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-циклопропансульфонілбензиламід;

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

N³-(циклогексилметил)-N³,N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N⁵,N⁵,6-триметил-2-оксо-N³-(піридин-3-ілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N⁵,N⁵,6-триметил-N³-(морфолін-3-ілетил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N⁵,N⁵,6-триметил-N³-(морфолін-3-ілпропіл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N³-бензил-N⁵,N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N³-[2-(1Н-індол-3-іл)етил]-N⁵,N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N⁵,N⁵,6-триметил-2-оксо-N³-(1-фенілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N⁵,N⁵,6-триметил-2-оксо-N³-(2-фенілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N⁵,N⁵,6-триметил-2-оксо-N³-[(2R)-2-фенілциклопропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N³-(2,3-дигідро 1Н-інден-2-іл)-N⁵,N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N³-[2-(1,3-бездюксол-5-іл)етил]-N⁵,N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N³-[2-(1-етилпіролідін-2-іл)метил]-N⁵,N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил- N^3 -[3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіл]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил- N^3 -(1-нафтилметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -(1,3-бездіоксол-5-ілметил)- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -(3,4-дифлуорбензиліл)- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -(2-хлор-4-флуорбензиліл)- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил- N^3 -2-оксо-(1-тієнілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -(3,4-дихлорбензиліл)- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -[2-(2,4-дихлорбензил)етил]- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -(2-циклогекс-1-ен-1-іл)- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -[1-(4-хлорфеніл)етил]- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил-2-оксо- N^3 -[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил- N^3 -(піридин-4-ілметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

$N, N, 2$ -триметил-6-оксо-5-[(4-фенілпіперазин-2-іл)карбоніл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід;

$N, N, 2$ -триметил-6-оксо-5-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід;

N^3 -(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-ілметил)- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

метил 4-[[[5-[(диметиламіно)карбоніл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл)аміно] метил] бензоат;

5-[[3-(диметиламіно)піролідін-1-іл]карбоніл]- $N, N, 2$ -триметил-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1, 6-дигідропіридин-3-карбоксамід;

N^5, N^6 -триметил-2-оксо- N^3 -[2-(2-тієніл)етил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил-2-оксо- N^3 -(4-феноксibenзил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил-2-оксо- N^3 -(3-тієнілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -[2-(4-трет-бутилфеніл)етил]- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -[2-[4-(аміносультфоніл)феніл]етил]- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил-2-оксо- N^3 -[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил-2-оксо- N^3 -фенокси-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметил)- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -(6-флуор-4H-1,3-бензодіоксин-8-ілметил)- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -(1-бензотієн-3-ілметил)- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил-2-оксо- N^3 -[2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил- N^3 -[(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил-2-оксо- N^3 -[(1-феніл-1H-піразол-4-іл)метил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -(5-метокси-4-оксо-4H-піран-2-іл)метил]- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -(3-азепан-1-ілпропіл)- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -(4-ціанобензил)- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^5, N^6 -триметил-2-оксо- N^3 -[3-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразол-4-іл)пропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

N^3 -{[(2R)-1-етилпіролідін-2-іл]метил}- N^5, N^6 -триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

5-циклопропіл-6-метил-N-[4-(метилсультфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

6-метил-5-{2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)-N-[4-(метилсультфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-{трифлуорметил}феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

5-(4,5-дигідро-оксазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідро. піридин-3-карбонової кислоти 4-метансультфонілбензиламід;

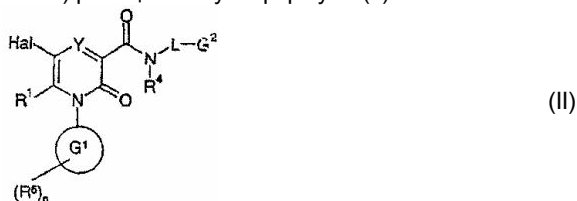
5-циклопропіл-6-метил-N-{[5-(метилсультфоніл)піридин-2-іл]метил}-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

та їх фармацевтично 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:

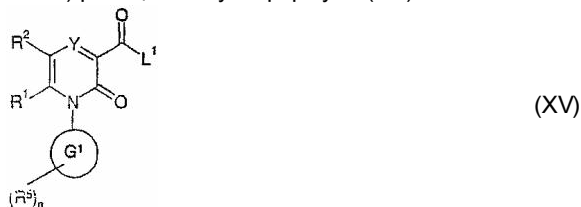
а) реакції сполуки формули (II)



з нуклеофілним еквівалентом R^2 , як-то Cu(I)CN , алкіл-вініловий етер; сполука органостану, органоборонової кислоти, термінальний алкін або спирт та карбон

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

б) реакції сполуки формули (XV)



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



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

а 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.

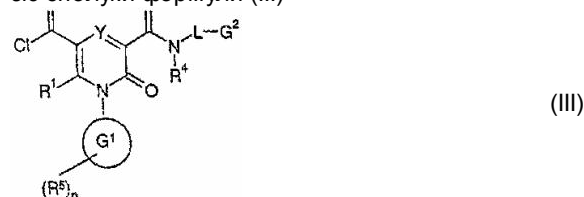
На етапі (а) реакцію проводять при придатній температурі, загалом між 50°C та 150°C у придатному розчиннику, як-то толуол, у присутності каталізатору на базі перехідного металу, як-то паладій, як варіант, реакцію можна проводити у присутності основи, як-то калій карбонат.

На етапі (b) реакцію проводять при придатній температурі, загалом між 20°C та 100°C у придатному розчиннику, як-то дихлорметан або N-метилпіролідинон. Процес, як варіант, проводять

у присутності основи та/або реагенту сполучення, як-то HATU , HOAT , HOBT чи DIEA . Придатні відщеплювані групи L^1 охоплюють OH та галоген.

Фахівцю ясно, що багато сполук формули (I) можна також отримувати способами, у котрий кінцевий етап або етапи охоплюють перестановки функціональних груп у заміснику R^2 . Деякі такі способи деталізовані нижче. Інші конкретні приклади таких способів описані у прикладах цього опису. Усі так способи утворюють ще один аспект заявленого винаходу.

Сполуки формули (I) де R^2 - $\text{CONR}^{48}\text{R}^{49}$ або $\text{CONR}^{50}\text{NR}^{48}\text{R}^4$ можуть бути отриманими реакцією сполуки формули (III)

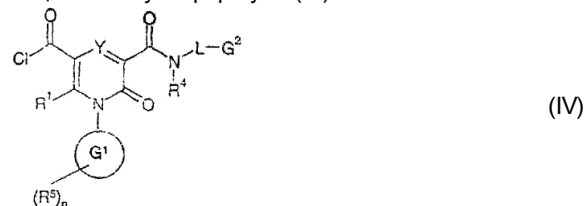


де $R^1, R^4, R^5, Y, G^1, G^2, L$ та n визначені у формулі (I);

з аміном загальної формули $\text{HNR}^{48}\text{R}^{49}$ або $\text{HNR}^{50}\text{NR}^{48}\text{R}^4$.

Процес проводять при придатній температурі, загалом між 0°C та 50°C у придатному розчиннику, як-то 1,4-діоксан

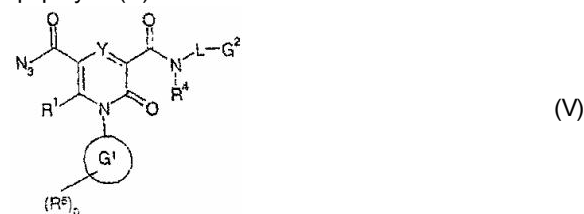
Сполуки формули (III) можна отримувати реакцією сполуки формули (IV)



де $R^1, R^4, R^5, Y, G^1, G^2, L$ та n визначені у формулі (I), а R -алкіл;

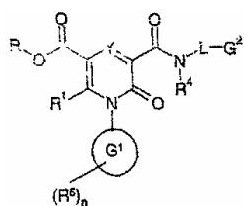
з водною основою, як-то натрій гідроксид, а потім обробкою продукту хлорувальним засобом, як-то тійлхлорид. Процес проводять при придатній температурі, загалом між 10°C та 50°C у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран або дихлорметан,

Сполуки формули (I) де R^2 визначено як $\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$, можна отримувати реакцією сполуки формули (V):



де $R^1, R^4, R^5, Y, G^1, G^2, L$ та n визначені у формулі (I);

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



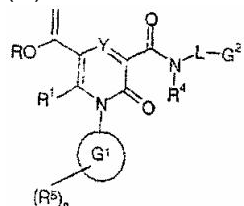
(IV)

з водною кислотою або алкіламіном. Процес проводять при придатній температурі, загалом між 50°C та 150°C у придатному розчиннику, як-то толуол. Водну кислоту або алкіламін додають після нагрівання протягом звичайно 0,5-16 годин.

Сполуки формули (V) можна отримувати реакцією сполуки формули (IV), де R - гідроген, з дифенілфосфорилазидом. Процес проводять при придатній температурі, загалом між 0°C та 50°C у придатному розчиннику, як-то дихлорметан.

Сполуки формули (IV) можна отримувати реакцією сполуки формули (II) з карбон монооксидом у присутності спирту, як-то метанол або етанол. Процес проводять при придатній температурі, загалом між 50°C та 150°C у придатному розчиннику, як-то 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 (I), де R² - C2-6-алканоїл можна отримувати реакцією сполуки формули (VI)



(VI)

де R¹, R⁴, R⁵, Y, G¹, G², L та n визначені у формулі (I); з водною основою.

Процес проводять при придатній температурі, загалом між 10°C та 50°C у придатному розчиннику, як-то диметилформамід.

Сполуки формули (VI) можна отримувати реакцією сполуки формули (II) з алкіл-вініловим етером. Процес проводять при придатній температурі, загалом між 50°C та 150°C у придатному розчиннику, як-то толуол чи диметилформамід, у присутності каталізатору на базі перехідного металу, як-то паладій.

Сполуки формули (I) де R² визначено як C(=NOR⁵²)R⁵³, можна отримувати реакцією сполуки формули (I), де R² - C2-6-алканоїл, з алкоксіаміном чи гідроксиламіном.

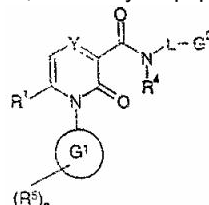
Процес проводять при придатній температурі, загалом між 50°C та 150°C у придатному розчиннику, як-то диметилформамід.

Сполуки формули (I) де R² - CN, можна отримувати реакцією сполуки формули (II) з купрум(I) ціанідом. Процес проводять при придатній температурі, загалом між 100°C та 150°C у придатному розчиннику, як-то 1-метил-2-піролідон.

Сполуки формули (I) де R² - NO₂, можна отримувати реакції сполуки формули (VI) з нітрувальним засобом, як-то нітратна кислота. Процес

проводять при придатній температурі, загалом між 10°C та 50°C у придатному розчиннику, як-то оцтовий ангідрид

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



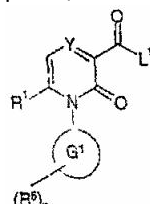
(VII)

де R¹, R⁴, R⁵, Y, G¹, G², L та n визначені у формулі (I);

із засобом галогенування, як-то N-йодсукцинімід, у присутності сильної кислоти, як-то трифлуорметансульфонова кислота.

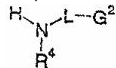
Процес проводять при придатній температурі, загалом між 0°C та 50°C у придатному розчиннику, як-то ацетонітрил у присутності кислоти, як-то трифлуорметансульфонова кислота.

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



(VIII)

де R¹, R⁵, Y, G¹ та n а L¹ - відщеплювана група, з аміном формули (IX) або його сіллю

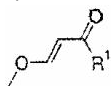


(IX)

де R⁴, G² та L визначені у формулі (I).

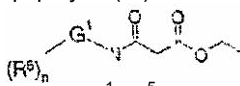
Процес проводять при придатній температурі, загалом між 0°C та температурою кипіння розчиннику, у придатному розчиннику, як-то дихлорметан або N-метилпіролідон. Процес, як варіант, проводять у присутності основи та/або реагенту сполучення, як-то HATU, HOAT, HOBT або DIEA. Придатні відщеплювані групи L¹ охоплюють OH та галоген.

Сполуки формули (VIII) де Y - CR³, L¹ - OH, а R³ - гідроген можуть бути отриманими конденсацією сполуки формули (X)



(X)

де R¹ визначено у формулі (I), зі сполукою формули (XI)



(XI)

де G¹, R⁵ 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 гідроксидом.

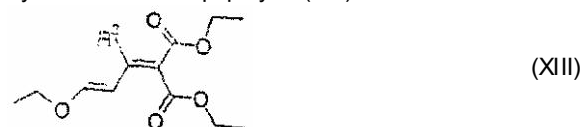
Взагалі, сполуки формул (X) та (XI) відомі, або їх можна отримувати способами, відомими фахівцю. Наприклад, сполуки формули (X) можна отримувати способами [S.M. Brombridge et al., Synthetic Communications, 1993, 23, 487-494]. А

сполуки формули (XI) можна отримувати способами [Igor V. Ukrainets et al., Tetrahedron, 1994, 50, є 10331-10338].

Сполуки формули (VIII) де $Y - CR^3$, $L^1 - OH$, а R^3 - гідроген можуть бути отриманими реакцією сполуки формули (XII)



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



де R^3 визначено у формулі (I), при придатній температурі, як-то $160^\circ C$, а потім циклізацією основою та у придатному розчиннику, як-то діетилааеглікол монометилевого етеру, а потім кислотним гідролізом. Сполуки формули (XIII) можуть бути отриманими згідно з [Патентом США 3838155].

Сполуки формули (VIII) де $Y - CR^3$, $L^1 - OH$, а R^3 - гідроген можуть бути отриманими конденсацією сполуки формули (XIV)



де G^1 , R^5 та n визначені у формулі (I), з 4-метокси-3-бутен-2-оном у присутності придатної основи, як-то 1,4-дифазабіцикло[2,2,2]октану, у придатному розчиннику, як-то діетиленгліколю монометилевого етеру, а потім кислотним гідролізом.

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, тетрагідрофур 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, оскільки 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 неконт-рольованим розкладанням екстрацелюлярного матриксу, як-то остеоартрит; при хворобі резорбції кісток (як-то остеопороз та хвороба Педжета); хворобах, асоційованих з порушеним ангіогенезом; посиленою реконструкцією колагену, асоційованою з діабетом, періодонтальною хворобою (як-то гінгівіт), корнеальне укривання виразками, укривання виразками шкіри, пост-оперативні стани (як-то анастомоз обої кишки) та загоснення поранень шкіри; демієлінізуювальні хвороби центральної та периферійної нервової системи (як-то розсіяний склероз); споріднені з віком хвороби, як-то деменція, запальних хворобах серцево-судинного походження; грануломатозних хворобах; ниркових хворобах, охоплюючи, але без обмеження, нефрит та поліартеріт; 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 стани, 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 артриту, 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 0,1 мг/кг до 100 мг/кг (виміряному 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, здатного 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 95 мас.%, а краще менше, ніж 50 мас.% 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 10 мкм, 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 поліетоксильований 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, мелецитоза, 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 сферонізованим 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, вводять пацієнту.

Для перорального застосування активну сполуку можна змішувати з ад'ювантом або носієм, як-то, лактоза, сахароза, сорбітол, манітол; крохмаль, наприклад, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль або амілопектин; похідне целюлози; зв'язуюче, наприклад, желатин або

полівінілпіролідон; та/або змащувач, 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, розчинним 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, так 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.

Спектри ^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР реєстрували на спектрометрі Varian Inova 400МГц або Varian Mercury-VX 300МГц. Центральні піки хлороформу- d (δ н 7,27млн $^{-1}$), диметилсульфоксиду- d_6 (δ н 2,50млн $^{-1}$), ацетонітрилу- d_3 (δ н 1,95млн $^{-1}$) чи метанолу- s (δ н 3,31млн $^{-1}$) були використані як внутрішній стандарт. Хроматографію на колонці проводили, застосовуючи силікагель (0,040-0,063мм, Merck). Якщо не вказане інше, вихідні матеріали були комерційно доступними. Усі розчинники та комерційні реагенти були лабораторного гатунку та були застосовані як отримані.

Застосовані такі скорочення:

НВТУ О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат;
НАТУ О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат;
НОВТ 1-Гідроксибензотриазол;
НОАТ 1-Гідрокси-7-азабензотриазол;
DIEA N,N-діізопропілетиламін;
NMP 1-N-метил-2-піролідинон;
ДМЕ 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

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

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

До охолодженого льодом розчину 3-(трифлуорметил)аніліну (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 (209г, 99%).

^1H ЯМР (CDCl₃): δ 9,52 (1H, s); 7,57 (1H, s); 7,78 (1H, d); 7,46 (2H, t); 7,39 (1H, d); 4,29 (2H, q); 3,50 (2H, s); 1,35 (3H, t).

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 2M 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. Перекристилізація 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), НАТУ (10,5г, 27,5ммоль), НОАТ (3,75г, 27,1ммоль) та DIEA (14,2мл, 32,5ммоль) у NMP (65мл) реагувала протягом 1 години, тоді додавали 4-метилсульфонілбензиламін 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 (0,5M), та перемішування продовжували протягом 1 го

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

^1H NMR (CDCl_3): 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 (2H, d); 4,68 (2H, m); 3,03 (3H, s); 2,10 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 465,1 [MH^+].

д) 6-Йод-6-метил-N-метилсульфонілбензил]-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 під аргоном додавали трифлуорметансульфонову кислоту (1мл), а потім N-йодсукцинімід (97мг, 0,43ммоль). Після 45 хвилин реакційну суміш розбавляли ДХМ, промивали водним натрій гідрокарбонатом, водним $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ та водою, сушили натрій сульфатом та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (200мг).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,85 (1H, brt); 8,80 (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, s); 3,03 (3H, s); 232 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 591,0 [MH^+].

е) 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 (120мг, 0,20ммоль) та купрум(І) 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 препаративною ВЕРХ та тоді флеш-хроматографією, елюючи сумішшю ДХМ/метанол (10:0,2), отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (24мг, 24%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,55 (1H, t, J 6,1Гц); 8,49 (1H, s); 7,86 (1H, s); 7,83 (1H, d, J 7,8 Hz); 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 [MH^+].

Приклад 2 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-5-нітро-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 (52мг, 0,11ммоль) в оцтовому ангідридi (2мл) додавали димлячу нітратну кислоту (0,1мл, 2,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Суміш розподіляли між етилацетатом та водним натрій гідрокарбонатом. Органічний шар промивали водою, сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очи-

щали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як жовтий порошок (13мг, 23%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,47 (1H, t, J 5,6Гц); 9,31 (1H, s); 7,82-7,86 (3H, m); 7,81 (1H, t, J 7,8Гц); 7,54-7,48 (3H, m); 7,44 (1H, d, J 7,9Гц); 4,69 (2H, dd, J 5,8,3,8Гц); 3,03 (3H, s); 2,52 (3H, s)

ХІАТ-МС m/z : 510 [MH^+].

Приклад 3 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^+].

Приклад 4 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-карбоксаміду (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^+].

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

Суміш 5-Ацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (47,2мг, 0,09ммоль), метоксиламін

гідрохлориду (22,9мг, 0,27ммоль), калій карбонату (36мг, 0,26ммоль) та диметилформаміду (1мл) гріли при 100°C протягом 1 години. Після охолодження реакційну суміш нейтралізували водною 2М хлоридною кислотою та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (9мг, 18%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,81 (1H, t, 16,0Гц); 8,58 (1H, s); 7,88 (2H, d, J 5,3Гц); 7,82 (1H, d, J 8,3Гц); 7,75 (1H, t, J 7,8Гц); 7,54-7,49 (3H, s); 7,44 (1H, d, J 7,8Гц); 4,67 (2H, t, J 5,8Гц); 3,86 (3H, s); 3,02 (3H, s); 2,20 (3H, s); 2,14 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 536 [M⁺]

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

Суміш 5-ацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (34,7мг, 68,5ммоль), гідроксиламін гідрохлориду (30,3мг, 0,44ммоль), триетиламіну (0,5мл, 3,6ммоль), тетрагідрофурану (1мл) та метанолу (0,5мл) гріли при 70°C протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (8мг, 22%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,82 (1H, t, J 5,6Гц); 8,59 (1H, s); 7,88 (2H, d, J 8,1Гц); 7,82 (1H, d, J 7,7Гц); 7,75 (1H, t, J 7,8Гц); 7,52 (4H, d, J 4,2Гц); 7,44 (1H, d, J 7,5Гц); 4,68 (2H, ddd, J 21,2,15,3, 6,0Гц); 3,02 (3H, s); 2,25 (3H, s); 2,12 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 522 [M⁺].

Приклад 7 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-(піридин-3-ілетиніл)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дидигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (86,7мг, 0,15ммоль), купрум(І) йодиду (3,1мг, 0,016ммоль), 1,10-фенантролін моногідрат (5,8 мг, 0,03ммоль), трифенілфосфін (13,8мг, 0,05 mmol), cesium карбонат (70мг, 0,22ммоль)

трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (10мг, 0,01ммоль), 3-(триметилсилілетиніл)піридин (38,1мг, 0,22ммоль) у толуолі (15мл) гріли при 100°C під аргоном протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували та розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок спершу очищали препаративною ВЕРХ, а тоді флеш-хроматографією, елюючи сумішшю ДХМ/метанол (10:0,25), отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (29,7мг, 36%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,81 (1H, t, J 5,5Гц); 8,76 (2H, d, J 11,3Гц); 8,60 (1H, d, J 4,7Гц); 7,84 - 7,83 (3H, m); 7,83-7,75 (2H, s); 7,57-7,50 (3H, s); 7,47 (1H, d, J 7,7Гц); 7,33 (1H, dd, J 7,7,5,0Гц); 4,70 (2H, t, J 5,4Гц); 3,03 (3H, s); 2,35 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 566 [M⁺].

Приклад 8 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-(піридин-3-ілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дидигідропіридин-3-карбоксамід

Суспензію 6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-(піридин-3-ілетил)ніл)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (20мг, 0,035ммоль), 5% паладію на вугіллі (10мг) в етанолі (5мл) та етилацетаті (5мл) енергійно перемішували в атмосфері водню протягом 48 годин.

Суміш фільтрували через броунмілерит, фільтрат випарювали до сухого стану та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (11мг, 55%)

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,86 (1H, t, J 6,2Гц); 8,45 (1H, d, J 1,8Гц); 8,40 (1H, dd, J 4,8, 1,5Гц); 8,29 (1H, s); 7,81-7,75 (5H, m); 7,72-7,60 (2H, m); 7,52 (2H, d, J 8,3Гц); 7,34-7,27 (1H, s); 4,56 (2H, d, J 6,0Гц); 3,16 (3H, s); 2,88 (4H, s); 1,87 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 570 [M⁺].

Приклад 9 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-5-вініл-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 (53мг, 0,09ммоль), 25 трибутил(вініл)стануму (51мг, 0,16ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (6,8мг, 0,006ммоль) у толуолі (10мл) гріли при 100°C під аргоном протягом 12 годин. Після охолодження розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (18мг, 41%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,88 (1H, t, 15,8Гц); 8,85 (1H, s); 7,87 (2H, dt, J 8,5,1,8Гц); 7,83-7,69 (2H, m); 7,54-7,47 (3H, m); 7,42 (1H, d, J 7,7Гц); 6,69 (1H, dd, J 17,2, 11,0Гц); 5,73 (1H, d, J 17,2Гц); 5,40 (1H, d, J 11,2Гц); 4,67 (2H, dd, J 5,8, 3,7Гц); 3,01 (3H, s); 2,10 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 491 [M⁺].

Приклад 10 Етил 2-метил-5-([4-(метилсульфоніл)бензил]аміно)карбоніл)-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-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), трифенілфосфін (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⁺].

Приклад 11 5-(4-Метансульфоніл-бензилкарбамоїл)-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-дигідропіридин-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 одної 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 ЕіОАс. 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, d, J 8,2Гц); 7,84 (1H, d, J 8,0Гц); 7,77 (1H, t, J 8,0Гц); 7,51 (21% 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⁺].

Приклад 12 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-диметиламід 3-(4-метансульфонілбензиламід)

До 5-(4-метансульфоніл-бензилкарбамоїл)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,6-дигідропіридин-3-дикарбонової кислоти у дихлорметані (5мл), додавали SOCl₂ (3мл), колбу герметизували та перемішували магнітною мішалкою протягом 2 годин. Сиру суміш випарювали у вакуумі, отримуючи інтермедіат хлорангідрид як жовтий твердий продукт. Твердий продукт розчиняли у 1,4-діоксані (5мл, сушили молекулярними ситами) та додавали швидко диметиламін (40% водний розчин, 0,5мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, та РХ-МС показала повне утворення заголовної сполуки. Суміш концентрували у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи 0,008г (76%) заголовної сполуки як білий твердий продукт після сублімаційної сушки чистих фракцій.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,86 (1H, t, J 5,8Гц); 8,73 (1H, s); 7,89 (2H, d, J 8,3Гц); 7,84 (1H, d, J 7,8Гц); 7,77 (1H, t, J 7,8Гц); 7,52 (2H, d, J 8,4Гц); 7,51 (1H, s); 7,43 (1H, d, J 7,8Гц); 6A6 (1H, bs); 4,75-4,63 (2H, s); 3,03 (3H, s); 3,02 (3H, d, J 4,3Гц); 2,33 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 536,2 [M⁺].

Загальним способом з прикладу 12 були отримані сполуки з прикладів 13-20 та 22-25.

Приклад 13 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-амід 3-(4-метансульфонілбензиламід)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,82 (1H, t, J 5,8Гц); 8,80 (1H, s); 7,79 (2H, d, J 8,8Гц); 7,84 (1H, d, J 8,1Гц); 7,76 (1H, t, J 13Гц); 7,51 (2H, d, J 8,8Гц); 7,50 (1H, s); 7,42 (1H, d, J 7,8Гц); 6,15 (1H, bs); 5,75 (1H, bs); 4,73-4,61 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,36 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 508,2 [M⁺].

Приклад 14 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-метансульфонілбензиламід) 5-метиламід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,80 (1H, t, J 5,8Гц); 8,54 (1H, s); 7,80 (2H, d, J 8,1Гц); 7,84 (1H, d, J 7,8Гц); 7,77 (1H, t, J 7,8Гц); 7,53 (1H, s); 7,52 (2H, d, J 8,3Гц); 7,45 (1H, d, J 7,8Гц); 4,74-4,62 (2H, s); 3,15 (3H, s); 3,07 (3H, s); 3,02 (3H, s); 2,11 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 522,3 [M⁺].

Приклад 15 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-[(2-гідрокси-етил)-метил-амід] 3-(4-метансульфонілбензиламід)

ХІАТ-МС m/z 566,2 [M⁺].

Час утримання 1,82 хвилин.

Приклад 16 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-метансульфонілбензиламід) 5-(метил-пропіл-амід)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,84-9,84 (1H, s); 8,50 (1H, s); 7,88 (2H, d, J 8,6Гц); 7,83 (1H, d, J 7,8Гц); 7,76 (1H, t, J 7,8Гц); 7,52 (1H, s); 7,52 (2H, d, J 8,1Гц); 7,44 (1H, d, J 7,8Гц); 4,74-4,62 (2H, s); 3,52 (1H, t, J 7,5Гц, частина ротамерної системи, ротамер 1); 3,29 (0,8H, t, J 7,5Гц, частина ротамерної системи, ротамер 2); 3,10 (1,4H, s, частина ротамерної системи, ротамер 2); 3,02 (1,6H, s, ротамер 1); 3,02 (3H, s); 2,08 (3H, s); 1,75-1,60 (2H, s); 0,89 (1,6H, t, J 7,5Гц, частина ротамерної системи, ротамер 1); 0,88 (1,4H, t, J 7,5Гц, частина ротамерної системи, ротамер 2).

APCХ-МС m/z 564,3 [M⁺].

Приклад 17 6-Метил-2-оксо-5-(піролідин-1-карбоніл)-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-метансульфонілбензиламід)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,87 (1H, t, J 6,1Гц); 8,59 (1H, s); 7,80 (2H, d, J 8 JГц); 7,84 (1H, d, J 7,8Гц); 7,77 (1H, t, J 7,8Гц); 7,53 (1H, s); 7,52 (2H, d, J 8,3Гц); 7,45 (1H, d, J 7,8Гц); 4,74-4,62 (2H, s); 3,15 (3H, s); 3,07 (3H, s); 3,02 (3H, s); 2,06-1,85 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 562,5 [M⁺].

Приклад 18 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-[(2-диметиламіно-етил)-метил-амід] 3-(4-метансульфонілбензиламід) трифлуорацетат

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,88 (1H, t, J 6,1Гц); 8,59 (1H, s); 7,80 (2H, d, J 8,1Гц); 7,84 (1H, d, J 7,8Гц); 7,77 (1H, t, J 7,8Гц); 7,53 (1H, s); 7,52 (2H,

d, J 8,3Гц); 7,45 (1H, d, J 7,8Гц); 4,74-4,62 (2H, m); 3,15 (3H, s); 3,07 (3H, s); 3,02 (3H, s); 1,82 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 593,3 [МН⁺].

Приклад 19 5-((2R)-2-гідроксиметилпіролідін-1-карбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-метансульфонілбензиламід)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,87 (1H, t, J 6,1Гц); 8,59 (1H, s); 7,80 (2H, d, J 8 JГц); 7,84 (1H, d, J 7,8Гц); 7,77 (1H, t, J 7,8Гц); 7,53 (1H, s); 7,52 (2H, d, J 8,3Гц); 7,45 (1H, d, J 7,8Гц); 4,74-4,62 (2H, m); 3,15 (3H, s); 3,07 (3H, s); 3,02 (3H, s); 2,06-1,85 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 562,5 [МН⁺].

Приклад 20 5-(3-гідроксиметилпіролідін-1-карбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-метансульфонілбензиламід)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,86-9,89 (1H, m); 3,63-8,56 (1H, m); 7,88 (2H, d, J 8,5Гц); 7,83 (1H, d, J 8,0Гц); 7,76 (1H, t, J 7,6Гц); 7,52 (1H, s); 7,51 (2H, d, J 8,0Гц); 7,44 (1H, d, J 7,6Гц); 4,67 (2H, d, J 5,7Гц); 4,65-4,53 (1H, s); 3,82-3,38 (4H, m); 3,02 (3H, s); 2,19-2,01 (2H, m); 2,14 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 578,3 [МН⁺].

Час утримання 2,85 хвилин.

Приклад 21 N³-[2-(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метил]-N⁵,N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід;

В автоклав з нержавіючої сталі (100мл) поміщали N-[(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метил]-5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (66,3мг, 0,11ммоль), паладій(II)ацетат (14,0мг, 62,4ммоль), трифенілфосфін (25,1мг, 95,7ммоль), диметиламін (1,2г, 27,8ммоль) та етанол (10мл) Реакційну посудину охолоджували до -50°C, дегазували комбінованою обробкою вакуумі/карбон монооксид при 4 атмосфер карбон монооксида, та тоді гріли при 100°C протягом 6 годин. Після охолодження розчин випарювали та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (11мг, 18%)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,85 (1H, t, J 5,8Гц); 8,53 (1H, s); 7,84 (1H, d, J 7,7Гц); 7,77 (1H, t, J 7,8Гц); 7,68 (1H, d, J 8,0Гц); 7,52 (1H, s); 7,44 (2H, t, J 8,6Гц); 7,35 (1H, s); 4,65 (2H, dd, J 5,8, 4,1Гц); 3,49 (2H, t, J 6,8Гц); 3,36 (2H, t, J 6,8Гц); 3,15 (3H, s); 3,07 (3H, s); 2,11 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 548 [МН⁺].

Приклад 22 5-(N¹-Ацетилгідразінокарбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,26 (1H, s); 9,85 (1H, s); 9,79 (1H, t, J 6,0Гц); 8,50 (1H, s); 7,83 (1H, s); 7,83-7,80 (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); 1,81 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 565,2 [МН⁺]

Приклад 23 5-[N¹-(2-ціаноацетил)гідразінокарбоніл]-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід
¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,55 (1H, s); 10,42 (1H, s); 9,78 (1H, t, J 6,0Гц); 8,50 (1H, s); 7,83 (1H, s); 7,83-7,80 (1H, s); 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).

ХІАТ-МС m/z 590,1 [МН⁺]

Приклад 24 5-[(2-амінокарбонотіоїл)гідразіно]карбоніл-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,31 (1H, s); 9,80 (1H, t, J 6,0Гц); 9,32 (1H, s); 8,70 (1H, s); 7,83 (1H, s); 7,83-7,80 (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); 2,14 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 582,1 [МН⁺]

Приклад 25 5-гідразінокарбоніл-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

ХІАТ-МС m/z 523,1 [МН⁺]

Час утримання 1,72 хвилин

Приклад 26 5-[(2-етиламіно)карбоніл]гідразінокарбоніл-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

¹H ЯМР (CDCl₃): 59,86-9,87 (1H, m); 8-82 (1H, s); 7,38 (1H, d, J 8,2Гц); 7,84 (2H, d, J 5 7,8Гц); 7,83-7,80 (1H, s); 7,77 (1H, t, J 7,8Гц); 7,52 (1H, s); 7,47 (2H, d, J 8,2Гц); 7,47-7,41 (1H, s); 4,70-4-55 (2H, s); 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⁺].

Приклад 27 5-[(2-[(N,N-диметиламіно)карбоніл]гідразіно)карбоніл]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин(3-3-карбоксамід

До 5-гідразінокарбоніл-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламіду (0,030г, 0,057ммоль) у ТГФ 15 (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 (DMCO-d₆): δ 9,82 (1H, bs); 9,80 (1H, t, J 6,2Гц); 8,50 (1H, s); 8,48 (1H, s); 7,84-7,89 (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); 3,17 (3H, s); 2,85 (6H, s); 2,19 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 594,1 [МН⁺].

Приклад 28 5-(3,3-Диметилуреїдо)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

а) 5-(4-Метансульфоніл-бензилкарбоніл)-2-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,6-дигідропіридин-3-карбоніл азид

До 5-(4-метансульфоніл-бензилкарбамоїл)-2-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,6-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (0,055г, 0,108ммоль) у дихлорметані (10мл) додавали триетиламін (0,020г, 0,2ммоль) та дифенілфосфорилазид (0,055г, 0,2ммоль), колбу закривали, та вміст перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Летючі продукти видаляли у вакуумі та залишок очищали на силікагелі (гептан: EtOAc 2:1→1:1→1: 2), отримуючи 0,012г (21%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,58 (1H, t, J 5,8 Hz); 9,13 (1H, s); 7,88 (2H, d, J 8,2 Hz); 7,86-7,82 (1H, s); 7,77 (1H, t, J 7,8 Hz); 7,51 (2H, d, J 8,7 Hz); 7,49 (1H, s); 7,41 (1H, d, J 7,8 Hz); 4,73-4,61 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,53 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: розкладається.

б) 5-(3,3-Диметил-уреїдо)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Суміш 5-(4-метансульфоніл-бензилкарбамоїл)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,6-дигідропіридин-3-карбонілазиду (0,005г, 0,0094ммоль) та толуолу (5мл) гріли (120°C) з перемішуванням протягом 1 години, а тоді давали охолонути. Толуол видаляли у вакуумі та залишок розчиняли в ацетонітрилі (5мл), швидко додавали диметиламін (0,5мл, 40% у воді), та утворену суміш перемішували протягом 5 хвилин. Випарювання летючих продуктів та очистка препаративною ВЕРХ дали 0,005г (97%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,88 (1H, t, J 5,4Гц); 8,47 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,6Гц); 7,80 (1H, d, J 7,7Гц); 7,73 (1H, t, J 8,0Гц); 7,53 (1H, s); 7,50 (2H, d, J 8,3Гц); 7,46 (1H, d, J 8,0Гц); 6,08 (1H, bs); 4,73-4,60 (2H, m); 3,05 (6H, s); 3,02 (3H, s); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 551,2 [МН⁺].

Способом з прикладу 28 отримували сполуки прикладів 29 та 30:

Приклад 29 6-Метил-5-(3-метил-уреїдо)-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,13 (1H, t, J 6,1Гц); 8,45 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,1Гц); 7,81 (1H, d, J 7,7Гц); 7,73 (1H, t, J 7,7Гц); 7,52 (1H, s); 7,49 (2H, d, J 8,2Гц); 7,45 (1H, d, J 7,4Гц); 6,82 (1H, bs); 4,71-4,58 (2H, ш); 3,01 (3H, s); 2,80 (3H, s); 2,06 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 537,1 [МН⁺].

Приклад 30 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-5-уреїдо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,86 (1H, t, J 6,2Гц); 8,34 (1H, s); 7,80-7,85 (2H, m); 7,85 (2H, d, J 8,5Гц); 7,84-7,79 (2H, m); 7,69 (1H, d, J 7,8Гц); 7,52 (2H, d, J 8,2Гц); 5,84 (2H, s); 4,58 (2H, d, J 6,2Гц); 3,15 (3H, s); 1,89 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 523,1 [МН⁺].

Приклад 31 5-Аміно-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

До розчину 5-(4-метансульфоніл-бензилкарбамоїл)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,6-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (0,055г, 0,108ммоль) у трет-бутанолі (15мл) додавали триетиламін (0,020г, 0,2ммоль) та дифенілфосфорилазид (0,055г, 0,2ммоль), колбу з'єднували зі зворотним холодильником, та суміш гріли з перемішуванням при 100°C протягом ночі. РХ-МС показала суміш продуктів, де один ідентифікували за масою як заголовну сполуку. Сполуку виділяли препаративною ВЕРХ, та чисті фракції сушили сублімацією, отримуючи 0,006г (12%) жовтого твердого продукту.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,28 (1H, t, J 6,1Гц); 8,22 (1H, s); 7,86 (2H, d, J 8,2Гц); 7,85 (1H, s); 7,80 (1H, s); 7,78 (1H, d, J 8,0Гц); 7,64 (1H, d, J 7,7Гц); 7,53 (2H, d, J 8,4Гц); 4,64 (2H, s); 4,57 (2H, d, J 6,2Гц); 3,17 (3H, s); 1,84 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 480,1 [МН⁺].

Приклад 32 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 (1500мг, 2,5ммоль), біс[1,2-біс(дифенілфосфіно)етан]паладію (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. Екстракти відокремлювали та випарювали під зниженим тиском. Неочищений продукт розчиняли у ДМФ (25мл) та 2М HCl (25мл) та тоді перемішували протягом 1,5 годин. Реакційну суміш тоді виливали у водний натрій гідрокарбонат та екстрагували етилацетатом. Екстракти випарювали під зниженим тиском та залишок хроматографували на силікагелі, застосовуючи етилацетат/гептан (2/1,4/1,10/1) як елюент. Фракції з вмістом продукту об'єднували та випарювали, отримуючи 1,3г (>99%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,76 (1H, t); 9,06 (1H, s); 7,89 (2H, d), 7,84 (1H, d); 7,76 (1H, t); 7,52 (2H, d); 7,49 (1H, s); 7,40 (1H, d); 4,68 (2H, m); 3,02 (3H, s); 3,00 (2H, q); 2,39 (3H, s); 1,22 (3H, t).

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

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 44.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,06 (1H, s); 9,57 (1H, t, J 5,8Гц); 9,06 (1H, s); 7,89 (2H, d, J 8,2Гц); 7,86 (1H, s); 7,79 (1H, t, J 7,8Гц); 7,52 (3H, d, J 8,2Гц); 7,43 (1H, d, J 8,2Гц); 4,69 (2H, m); 3,04 (3H, s); 2,52 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 493,2 [MH^+].

Приклад 34 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-(3-оксобутил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

У посудину Шленка зі стрижнем для магнітного перемішування поміщали 5-йод-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (564,3мг, 0,86ммоль), біс[1,2-біс(дифенілфосфіно)етан]-паладій(0) (19,8мг, 0,02ммоль), 3-бутен-2-ол (499мг, 6,8ммоль), триетиламін (1,2мл, 8,6ммоль) та ДМФ (6мл). Посудину продували аргоном, закривали та гріли при 105°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували та розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали водою, розсолом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білу тверду речовину (255мг, 50%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,05 (1H, t, J 5,8Гц); 8,49 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,4Гц); 7,80 (1H, d, J 7,9Гц); 7,73 (1H, t, J 7,9Гц); 7,51 (2H, d, J 8,4Гц); 7,48 (1H, s); 7,41 (1H, d, J 7,9Гц); 4,69 (2H, m); 3,01 (3H, s); 2,81 (4H, s); 2,20 (3H, s); 2,10 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 535,1 [MH^+].

Приклад 35 5-Ацетил-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

У суміш 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (16,27г, 54,5ммоль) у ДХМ додавали тіонілхлорид (12мл, 165ммоль) в атмосфері аргону. Колір реакційної суміші ставав чорним. Після 50 хвилин перемішування при кімнатній температурі розчинник видаляли випарюванням. Останні сліди тіонілхлориду видаляли азеотропним випарюванням з толуолом. До охолодженого льодом розчину залишку у ДХМ, додавали краплями суміш 1-[4-(ізопропілсульфоніл)феніл]метанаміну (11,8г, 55,4ммоль) та триетиламіну (30мл, 215ммоль) у ДХМ при енергійному перемішуванні. Після додавання темної суспензії давали нагрітися до кімнатної температури. Після 30 хвилин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали водою, сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримуючи темне масло, яке кристалізувалося при стоянні. Твердий продукт розтирали з етилацетатом, фільтрували, промивали етилацетатом, етером, гептаном та сушили у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку як світло-жовтий порошок

(15,3г). Фільтрати збирали, концентрували та дали очищати флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом від трет-бутил-метилового етеру до 5% метанолу у трет-бутил-метилового етері, отримуючи додаткові 8,78г сирого продукту. Тверді продукти поєднували, отримуючи (24,1г, 89%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,86 (1H, t, J 5,5Гц); 8,57 (1H, d, J 7,4Гц); 7,78 (3H, t, J 4,1Гц); 7,72 (1H, t, J 7,9Гц); 7,52-7,45 (3H, s); 7,43 (1H, d, J 7,7Гц); 6,46 (1H, d, J 7,6Гц); 4,67 (2H, ddd, J 22,0 15,7 6,2Гц); 3,13 (1H, септет, J 9,8Гц); 2,07 (3H, s); 1,26 (6H, d, t, 6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z 493,2 [MH^+].

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

При перемішуванні до розчину N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (23,88г, 48,73ммоль) та ТФОК (90мл) у ДХМ (90мл) додавали N-йодсукцинімід (11,03г, 49,14ммоль). Після 2 годин реакція завершувалася та розчинник видаляли випарюванням. До залишку додавали етилацетат (100мл) та насичений водний розчин натрій гідрокарбонату (60мл) з перемішуванням. Жовтий твердий продукт збирали фільтруванням з відсмоктуванням, промивали водою, сушили на повітрі протягом 30 хвилин, промивали знов діетиловим етером, гептаном та сушили у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку як світло-жовтий порошок (29,67г, 98%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,83 (1H, t, J 6,0Гц); 8,90 (1H, s); 7,83-7,76 (3H, s); 7,73 (1H, t, J 7,8Гц); 7,47 (3H, d, J 8,0Гц); 7,39 (1H, d, J 7,7Гц); 4,66 (2H, ddd, J 22,3 15,8 та 6,3Гц); 3,13 (1H, септет, J 9,0Гц); 2,29 (3H, s); 1,26 (6H, d, J 6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z 619,1 [MH^+].

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

Суміш 5-йод-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (3,55г, 5,7ммоль), біс[1,2-біс(дифенілфосфіно)етан]-паладій(0) (24,5мг, 0,03ммоль), н-бутил-вінілового етеру (1,16г, 11,6ммоль), триетиламіну (4мл, 28,7ммоль) у ДМФ (14мл) перемішували при 100°C в атмосфері аргону протягом 19 годин. Реакційну суміш охолоджували та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у метанолі (20мл) та додавали 2М хлоридну кислоту (2мл). Після 1 години перемішування при кімнатній температурі суміш розподіляли між етилацетатом/водою та підлучували насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×50мл) та ДХМ (1×30мл). Поєднані органічні шари промивали водою, розсолом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи трет-бутил-метиловим етером/метанолом (10:0,2),

отримуючи заголовну сполуку як світло-жовтий твердий продукт (2,5г, 82%).

^1H ЯМР(CDCl_3): δ 9,71 (1H, t, J 5,7Гц); 9,05 (1H, s); 7,85-7,78 (3H, m); 7,75 (1H, t, J 7,8Гц); 7,51-7,44 (3H, m); 7,39 (1H, d, J 8,2Гц); 4,68 (2H, ddd, J 22,4, 15,8 та 6,2Гц); 3,14 (1H, септет, J 7,7Гц); 2,63 (3H, s); 2,40 (3H, s); 1,26 (6H, d, J 6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z : 535,2 [MH^+].

Сполуки прикладів 36-38 отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 4.

Приклад 36 5-Ацетил-1-(3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

^1H ЯМР(CDCl_3): δ 9,67 (1H, t, J 5,7Гц); 9,07 (1H, s); 7,80-7,86 (3H, m); 7,76 (1H, t, J=7,9Гц); 7,53-7,45 (4H, m); 4,74-4,64 (2H, s); 3,02 (3H, s); 2,65 (3H, s); 2,42 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 464 [MH^+].

Приклад 37 5-Ацетил-1-(3-хлор-феніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

^1H ЯМР(CDCl_3): 9,77 (1H, t, J 5,8Гц); 9,04 (1H, s); 7,89 (2H, d, J 8,3Гц); 7,56-7,51 (4H, m); 7,22 (1H, s); 7,10-7,08 (1H, m); 4,69 (2H, d, J 6,0Гц); 3,02 (3H, s); 2,64 (3H, s); 2,44 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 473 [MH^+].

Приклад 38 5-Ацетил-6-метил-2-оксо-1-N-толіл-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

^1H ЯМР(CDCl_3): δ 9,89 (1H, t, J 5,5Гц); 9,04 (1H, s); 7,88 (2H, d, J 8,3Гц); 7,53-7,47 (3H, s); 7,37-7,35 (1H, s); 6,88-6,96 (2H, m); 4,68 (2H, d, J 6,0Гц); 3,02 (3H, s); 2,64 (3H, s); 2,44 (3H, s), 2,43 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 453 [MH^+].

Приклад 39 5-(1-гідроксіетил)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 5-ацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 4, 180мг, 0,35ммоль) та алюміній три-втор-буксиду (0,2мг, 0,79ммоль) у безводному ізопропанолі (30мл) перемішували при 85°C в атмосфері азоту протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду (0,2мл) та суміш тоді концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (134мг, 74%).

^1H ЯМР(CDCl_3): δ 10,01 (1H, t, J 5,7Гц); 8,84 (1H, d, J 1,8Гц); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,81 (1H, d, J 7,8Гц); 7,74 (1H, t, J 8,0Гц); 7,52 (2H, d, J 8,3Гц); 7,50 (1H, s); 7,42 (1H, d, J 7,8Гц); 5,03 (1H, dd, J 10,8 та 1,6Гц); 4,67 (2H, q, J 6,3Гц); 3,02 (3H, s); 2,12 (3H, s); 1,81 (1H, t, J 3,8Гц); 1,58 (3H, dd, J 6,4 та 2,6Гц).

ХІАТ-МС m/z : 509,2 [MH^+].

Приклад 40 5-(1-Азидоетил)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

До розчину 5-(1-гідроксіетил)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29,1мг, 0,06ммоль) у ДХМ (1,5мл) додавали тіонілхлорид (0,15мл, 2,1ммоль) в атмосфері аргону. Після 40 хвилин перемішування при кімнатній температурі розчинник видаляли у вакуумі. Останні сліди тіонілхлориду видаляли азеотропним випарюванням з толуолом. Залишок розчиняли у безводному ДМФ (1мл) та додавали натрій азид (20мг, 0,3ммоль). Після 1 годин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли водою та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (11,5мг, 37%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,84 (1H, t, J 5,8Гц); 8,73 (1H, d, J 2,0Гц); 7,88 (2H, dt, J 8,4 та 1,9Гц); 7,83 (1H, d, J 8,1Гц); 7,76 (1H, td, J 7,8 та 3,5Гц); 7,55-7,48 (3H, m); 7,43 (1H, t, J 14,1Гц); 4,81-4,59 (3H, s); 3,02 (3H, s); 2,13 (3H, s); 1,63 (3H, dd, J 6,8 та 1,6Гц).

ХІАТ-МС m/z : 534,2 [MH^+].

Приклад 41 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-5-(1-морфолін-4-іл)етил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

До розчину 5-(1-гідроксіетил)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (15мг, 0,03ммоль) у ДХМ (2мл) додавали тіонілхлорид (0,5мл, 6,8ммоль) в атмосфері аргону. Після 1 годин перемішування при кімнатній температурі розчинник видаляли у вакуумі. Останні сліди тіонілхлориду видаляли азеотропним випарюванням з толуолом. Залишок розчиняли у безводному ДМФ (1мл) та додавали морфолін (0,3мл, 3,4ммоль). Після 35 хвилин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли водою та далі очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (4,3мг, 25%).

^1H ЯМР(CDCl_3): δ 10,05 (1H, t, J 5,8Гц); 8,78 (1H, d, J 1,0Гц); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,81 (1H, d, J 7,8Гц); 7,74 (1H, t, J 8,0Гц); 7,53 (2H, d, J 8,1Гц); 7,50 (1H, s); 7,43 (1H, t, J 7,3Гц); 4,67 (2H, td, J 24,2 та 5,8Гц); 3,70 (4H, dd, J 20,6 та 11,4Гц); 3,48 (1H, s); 3,02 (3H, s); 2,53 (2H, s); 2,43 (2H, s); 2,12 (3H, s); 1,36 (3H, dd, J 6,6 та 1,3Гц).

ХІАТ-МС m/z : 578,3 [MH^+].

Приклад 42 5-(1-гідроксипропіл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 39.

^1H ЯМР(CDCl_3): δ 10,01 (1H, t, J 5,8Гц); 8,79 (1H, d, J 1,7Гц); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,81 (2H, d, J 7,8Гц); 7,74 (2H, t, J 7,8Гц); 7,52 (2H, d, J 8,3Гц); 7,49 (1H, s); 7,42 (1H, d, J=7,5Гц); 4,77-4,59 (3H, m); 3,01 (3H, s); 2,10 (3H, s); 2,00 (1H, t, J=4,5Гц); 1,88-1,74 (2H, m); 1,01 (3H, td, J 7,4 та 2,5Гц).

ХІАТ-МС m/z : 523,2 [MH^+].

Приклад 43 5-(1-Гідроксіетил)-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 39.

^1H ЯМР(CDCl_3): δ 10,02 (1H, t, J 5,8Гц), 8,85 (1H, d, J 1,7Гц); 7,81 (3H, d, J 30,8Гц); 7,74 (1H, t, J 7,8Гц); 7,50 (3H, d, J 19,2Гц); 7,43 (1H, d, J 7,6Гц); 5,03 (1H, t, J 5,4Гц); 4,69 (2H, dd, J 29,1 9,7Гц); 3,15 (1H, квінтет, J 6,8Гц); 2,12 (3H, s); 1,88 (1H, t, J 4,4Гц); 1. 58 (3H, dd, J 6,4 2,2Гц); 1,28 (6H, d, J 6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z : 578,3 [MH^+].

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

N-[4-(Циклопропілсульфоніл)бензил]-5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід [2,6г, 4,2ммоль; отримано, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 35 (b), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (81,8мг, 0,09ммоль), трифенілфосфін (263,8мг, 1,0ммоль) та толуол (28мл) додавали до одnogорлої круглодонної колби на 100мл. Колба була з крапельною лійкою на 30мл зі стабілізатором тиску, що містить трибутилстанум гідрид (2,3г, 7,8ммоль) та толуол (20мл). Систему ретельно продували карбон монооксидом повторними відкачкою та заповненням та тоді тримали під тиском 2,5 атмосфер карбон монооксиду і гріли при 95°C при енергійному перемішуванні. Розчин трибутилстанум гідриду додавали краплями протягом 3 годин. Після завершення додавання реакційної суміші давали досягти кімнатної температури та тоді карбон монооксид вимивали аргоном. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи трет-бутил-метиловим етером/метанолом (10:0,2), отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (1,6г, 73%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,06 (1H, s); 9,56 (1H, t, J 5,8Гц); 9,06 (1H, s); 7,89-7,78 (4H, m); 7,54-7,47 (3H, s); 7,44 (1H, d, J 7,8Гц); 4,68 (2H, ddd, J 21,5 15,4 6,2Гц); 2,51 (3H, s); 2,42 (1H, s), 1,33 (2H, s); 1,01 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z : 519,2 [MH^+].

Приклад 45 5-[(Е)-(Метоксіміно)метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 5-форміл-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 33,14. 7мг, 0,03ммоль), О-метилгідроксиамін гідрохлорид (17,2мг, 0,21ммоль), калій ацетат (42,7мг, 0,44ммоль) та води (0,1мл) в етанолі (1,5мл) гріли при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (6,2мг, 39%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,80 (1H, t, J 6,0Гц); 8,76 (1H, s); 8,44 (1H, s); 7,85-7,79 (5H, m); 7,74 (1H, d, J 8,0Гц); 7,54 (2H, d, J 8,3Гц); 4,58 (2H, d, J 6,1Гц); 3,80 (3H, s); 3,17 (3H, s), 2,10 (3H, s)

ХІАТ-МС m/z : 522,2 [MH^+].

Приклад 46 5-(гідроксиметил)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл] Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 39.

^1H ЯМР(CDCl_3): δ 9,88 (1H, t, J 28,4Гц); 8,66 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,82 (1H, d, J 8,0Гц); 7,75 (1H, t, J 7,8Гц); 7,51 (3H, d, J 8,4Гц); 7,43 (1H, d, J 8,1Гц); 4,67 (4H, m); 3,02 (3H, s); 2,16 (3H, s); 2,01 (1H, t, J 5,3Гц).

ХІАТ-МС m/z : 495,1 [MH^+].

Приклад 47 5-[(Диметиламіно)метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

5-(Гідроксиметил)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (Приклад 46, 990мг, 2,0ммоль) обробляли тіонілхлоридом (476мг, 4,0ммоль), отримуючи заголовну сполуку (1,0г, 97%).

ХІАТ-МС m/z : 513,2 [MH^+].

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

Розчин 5-(хлорметил)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (5мг, 0,097ммоль) та диметиламіну в етанолі (0,5мл, 33%) гріли мікрохвильовці протягом 10 хвилин при 50°C. Суміш тоді очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (4мг, 79%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,86 (1H, t, J 6,0Гц); 8,34 (1H, s); 7,80-7,85 (4H, m); 7,80 (1H, t, J 7,8Гц); 7,70 (1H, d, J 8,0Гц); 7,53 (2H, d, J 8,3Гц); 4,58 (2H, d, J 6,2Гц); 3,57 (2H, s), 3,17 (3H, s), 2,18 (6H, s); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 522,1 [MH^+].

Приклад 48 6-Метил-5-[(метиламіно)метил]-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 47.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,87 (1H, t, J 6,0Гц); 8,43 (1H, s); 7,84-7,85 (4H, s); 7,81 (1H, t, J 7,8Гц); 7,67 (1H, d, J 7,8Гц); 7,53 (2H, d, J 8,2Гц); 4,58 (2H, d, J 6,0Гц); 3,57 (2H, s); 3,17 (3H, s); 2,30 (3H, s); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 508,1 [MH^+].

Приклад 49 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-5-(морфолін-4-ілметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

карбоксаміду (Приклад 47, 8 мг, 0,016 ммоль) та морфоліну (5,5 мг, 0,062 ммоль) у ДМФ (1 мл) гріли у мікрохвильовці протягом 10 хвилин при 50°C. Суміш тоді очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (4 мг, 45%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,03 (1H, t); 8,56 (1H, s); 7,87 (2H, d, J=8,2 Гц); 7,81 (1H, d, J=7,8 Гц); 7,75 (2H, t, J=7,8 Гц); 7,52 (3H, d, J=8,2 Гц); 4,67 (2H, s); 3,72 (4H, m); 3,37 (2H, s); 3,01 (3H, s); 2,50 (3H, s); 2,13 (2H, s); 1,57 (2H, s).

ХІАТ-МС m/z: 564,2 $[\text{MH}^+]$.

Сполуки прикладів 50-59 отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 49.

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

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,64 (1H, t, 16,1 Гц); 8,12 (1H, s); 7,58-7,47 (5H, s); 7,35 (1H, d, J 7,7 Гц); 7,24-7,20 (3H, s); 6,07 (1H, dd, J 3,1, 1,8 Гц); 5,85 (1H, d, 13,0 Гц); 20 4,26 (2H, d, J 6,1 Гц); 3,40 (2H, s); 3,29 (2H, s); 2,85 (3H, s); 1,66 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 574,2 $[\text{MH}^+]$.

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

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,87 (1H, t, J 6,0 Гц); 8,43 (1H, s); 7,80-7,84 (4H, m); 7,81 (1H, t, J 7,8 Гц); 7,66 (1H, d, J 7,8 Гц); 7,53 (2H, d, J 8,3 Гц); 4,58 (2H, d, J 6,0 Гц); 3,65 (2H, s); 3,17 (3H, s); 2,11-2,07 (1H, s); 2,02 (3H, s); 0,38-0,35 (2H, m); 0,26-0,23 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z: 534,2 $[\text{MH}^+]$.

Приклад 52 5-[[2-(гідроксипропіл)аміно]метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,87 (1H, t, J 6,1 Гц); 8,45 (1H, s); 7,80-7,85 (4H, m); 7,81 (1H, t, J 7,8 Гц); 7,68 (1H, d, J 8,1 Гц); 7,53 (2H, d, J 8,4 Гц); 4,58 (2H, d, J 6,0 Гц); 4,49 (1H, d, J 4,4 Гц); 3,72-3,68 (1H, m); 3,63 (2H, s); 3,17 (3H, s); 2,49-2,46 (2H, m); 2,02 (3H, s); 1,05 (3H, d, J 6,2 Гц).

ХІАТ-МС m/z: 552,2 $[\text{MH}^+]$.

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

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,87 (1H, t, J 6,1 Гц); 8,45 (1H, s); 7,80-7,85 (4H, m); 7,81 (1H, t, J 7,8 Гц); 7,67 (1H, d, J 8,0 Гц); 7,53 (2H, d, J 8,3 Гц); 4,58 (2H, d, J 6,0 Гц); 3,57 (2H, s); 3,17 (3H, s); 3,05 (1H, t, J 6,1 Гц); 2,02 (3H, s); 1,77-1,70 (2H, s); 1,64-1,60 (2H, s); 1,49-1,45 (2H, m); 1,39-1,33 (2H, s).

ХІАТ-МС m/z: 562,2 $[\text{MH}^+]$.

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

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,87 (1H, t, J 6,0 Гц); 8,36 (1H, s); 7,89-7,85 (4H, m); 7,80 (1H, t, J 8,2 Гц); 7,69 (1H, d, J 8,4 Гц); 7,54 (2H, d, J 8,3 Гц); 4,58 (2H, d, J 6,0 Гц); 4,41 (1H, t, J 5,2 Гц); 3,52 (2H, q, J 5,8 Гц); 3,46 (2H, d, J 30,8 Гц); 3,17 (3H, s); 2,47 (2H, d); 2,18 (3H, s); 2,03 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 552,2 $[\text{MH}^+]$.

Приклад 55 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-(піролідин-1-ілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,87 (1H, t, J 6,1 Гц); 8,37 (1H, s); 7,80-7,85 (4H, m); 7,80 (1H, t, J 7,8 Гц); 7,70 (1H, d, J 7,8 Гц); 7,53 (2H, d, J 8,4 Гц); 4,57 (2H, d, J 6,1 Гц); 3,51 (2H, s); 3,17 (3H, s); 2,47-2,44 (4H, m); 2,03 (3H, s); 1,70 (4H, m).

55 ХІАТ-МС m/z: 548,2 $[\text{MH}^+]$.

Приклад 56 5-[[Метокси(метил)аміно]метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,84 (1H, t, J 6,0 Гц); 8,39 (1H, s); 7,80-7,85 (4H, m); 7,81 (1H, t, J 8,1 Гц); 7,69 (1H, d, J 7,8 Гц); 7,54 (2H, d, J 8,4 Гц); 4,58 (2H, d, J 6,0 Гц); 3,72 (2H, s); 3,17 (3H, s); 2,58 (3H, s); 2,04 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 538,2 $[\text{MH}^+]$.

Приклад 57 5-[[Ціанометил]аміно]метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,78 (1H, t, J 6,2 Гц); 8,25 (1H, s); 7,74-7,64 (5H, m); 7,51 (1H, d, J 8,1 Гц); 7,37 (2H, d, J 8,3 Гц); 4,42 (2H, d, J 5,7 Гц); 3,53 (2H, d, J 5,7 Гц); 3,48 (2H, d, J 7,1 Гц); 3,01 (3H, s); 1,87 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 533,2 $[\text{MH}^+]$.

Приклад 58 5-[[2-(Циклопропілметил)аміно]метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,98 (1H, t, J 6,0 Гц); 8,46 (1H, s); 7,88 (4H, dd, J 10,5, 8,5 Гц); 7,81 (1H, t, J 7,8 Гц); 7,68 (1H, d, J 7,8 Гц); 7,53 (2H, d, J 8,3 Гц); 4,58 (2H, d, J 6,0 Гц); 3,62 (2H, s); 3,17 (3H, s); 2,42 (2H, d, J 6,7 Гц); 2,02 (3H, s); 0,81 (1H, s); 0,43-0,38 (2H, m); 0,14-0,10 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z: 548,2 $[\text{MH}^+]$.

Приклад 59 5-[(3-гідроксипіролідин-1-іл)метил]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,87 (1H, t, J 6,1 Гц); 8,37 (1H, s); 7,80-7,85 (4H, m); 7,80 (1H, t, J 7,8 Гц); 7,70 (1H, d, J 7,8 Гц); 7,54 (2H, d, J 8,3 Гц); 4,71 (1H, d, J 4,2 Гц); 4,58 (2H, d, J 6,1 Гц); 4,20 (1H, dt, J 9,7, 3,7 Гц); 3,49 (2H, s); 3,17 (3H, s); 2,79-2,74 (1H, m); 2,58 (1H, t, J 7,6 Гц); 2,50-2,45 (1H, s); 2,35-2,32 (1H, s); 2,03 (3H, s); 2,00-1,87 (1H, s); 1,57-1,53 (1H, s).

ХІАТ-МС m/z: 564,2 $[\text{MH}^+]$.

Приклад 60 5-(2-гідроксіетокси)-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-3-

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

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

До охолодженого льодом 35% гідроген пероксиду (11,11г, 114,4ммоль) додавали концентровану сульфатну кислоту (8,82г, 91,0ммоль) та 5-ацетил-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 35 (с), 2,2г, 4,1ммоль) у ДХМ (3мл). Суміш енергійно перемішували та гріли при 45°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та тоді додавали краплями до охолодженої льодом суміші етилацетату (100мл) та насиченого водного розчину натрій гідрокарбонату з перемішуванням. Органічний шар збирали та водний шар екстрагували етилацетатом (2×60мл). Поєднані органічні шари промивали водою та розсоллом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи трет-бутил-метиловим етером/метанолом (10: 0,2), отримуючи заголовну сполуку як жовтий твердий продукт (1,1г, 52%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,66 (1H, t, J 6,0Гц); 8,97 (1H, s); 8,16 (1H, s); 7,81 (3H, m); 7,74 (1H, t, J 7,8Гц); 7,51 (3H, t, J 4,1Гц); 7,43 (1H, d, J 7,8Гц); 4,68 (2H, td, J 9, 54, 5Гц); 3,16 (1H, квінтет, J 6,8Гц); 2,04 (3H, s); 1,28 (6H, d, J 6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z: 509,1 [MH^+].

б) 2-({5-([4-(ізопропілсульфоніл)бензил]аміно)карбоніл}-6-метил-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-іл)окси)етилацетат

Суміш 5-гідрокси-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (1,05г, 2,06ммоль), 2-брометилацетату (1,03г, 6,17ммоль), 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену (0,84г, 6,17ммоль) у безводному ДМФ (2,5мл) гріли при 80°C протягом 25 хвилин в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували та розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали водою, сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією, елюючи з градієнтом від трет-бутил-метилового етеру до 2,5% метанолу у трет-бутил-метиловому етері, отримуючи заголовну сполуку як світло-зелений твердий продукт (0,87г, 71%).

^1H ЯМР (CDCl_3): 10,11 (1H, t, J 5,8Гц); 8,58 (1H, s); 7,79 (3H, d, J 8,4Гц); 7,73 (1H, t, J 7,9Гц); 7,48 (3H, d, J 8,2Гц); 7,41 (1H, d, J 7,9Гц); 4,67 (2H, ddd, J 21,7, 15,6 та 6,1Гц); 4,38 (2H, dd, J 5,4 4,0Гц); 4,21 (2H, dd, J 5,2, 3,7Гц); 3,13 (1H, септет, J 9,0Гц); 2,10 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,26 (6H, d, J=6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z: 595,1 [MH^+].

с) 5-(2-гідроксіетокси)-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-

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

Суміш 2-({5-([4-(ізопропілсульфоніл)бензил]аміно)карбоніл}-2-метил-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-іл)окси)етилацетату (0,87г, 1,46ммоль), метанолу (5мл) та 2М розчину натрій гідроксиду (0,2мл, 0,4ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Розчин підкислювали оцтовою кислотою, розбавляли водою та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як світло-зелений твердий продукт (0,65г, 82%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,13 (1H, t, J 5,7Гц); 8,59 (1H, s); 7,79 (3H, d, J 8,4Гц); 7,73 (1H, t, J 7,8Гц); 7,51-7,46 (3H, m); 7,42 (1H, d, J 7,8Гц); 4,67 (2H, ddd, J 21,7 15,6 6,1Гц); 4,12 (2H, t, J 4,5Гц); 3,86 (2H, септет, J 9,6Гц); 3,14 (1H, септет, J 9,6Гц); 2,06 (3H, s); 1,83 (1H, t, J 6,0Гц); 1,26 (6H, d, J 6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z 553,1 [MH^+].

Приклад 61 2-Метил-5-([4-(метилсульфоніл)бензил]аміно)карбоніл]-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-іл ацетат

Заголовну сполуку отримували як побічний продукт при синтезі 5-гідрокси-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду, коли останню сполуку отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 60 (а).

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,83 (1H, t, J 6,1Гц); 8,33 (1H, s); 7,86-7,80 (4H, m); 7,75 (2H, d, J 8,2 H), 7,54 (2H, d, J 8,3Гц); 4,59 (2H, d, J 6,2Гц); 3,17 (3H, s); 2,32 (3H, s); 1,89 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 523,3 [MH^+].

Приклад 62 5-Метокси-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Розчин 5-гідрокси-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 61,15мг, 0,031ммоль) та калій карбонату (13,8мг, 0,1ммоль) в ацетоні (1мл) гріли до 60°C. Після 15 хвилин суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали йодметан (7мг, 0,050ммоль) та реакційну суміш гріли протягом ще 30 хвилин при 60°C. Суміш тоді очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (14мг, 90%).

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,11 (1H, t, J=5,8Гц); 8,39 (1H, s); 7,80-7,85 (5H, m); 7,81 (4H, t, J=7,8Гц); 7,71 (1H, d, J=8,0Гц); 7,54 (3H, d, J=8,3Гц); 4,59 (2H, d, J=6,0Гц); 3,81 (3H, s.); 3,18 (4H, s); 1,85 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 495,5 [MH^+].

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

До розчину 5-гідрокси-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-

(трифлуорметил)феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 61, 10мг, 0,02ммоль), літій йодиду (2,7мг, 0,02ммоль) та 1,8-діазабіцикло [5,4,0]ундец-7-ену (7мг, 0,04ммоль) у ДМФ (1мл), додавали 1-бром-3-метоксипропан (6,1мг, 0,04ммоль) та реакційну суміш гріли протягом 60 хвилин при 40°C. Суміш тоді очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (5мг, 45%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,58 (1H, s); 10,2 (1H, t); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,80 (1H, d); 7,74 (1H, t,); 7,52 (3H, d, J 8,4Гц); 7,4 (1H, d); 4,67 (2H, t, J 5,6Гц); 4,10 (2H, t, J 6,3Гц); 3,56 (2H, t, J 6,1Гц); 3,37 (3H, s); 3,02 (3H, s); 2,05 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 553,2 [MH^+].

Приклад 64 2-Метил-5-({[4-(метилсульфоніл)бензил]аміно}карбоніл)-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-іл метансульфонат

До розчину 5-гідрокси-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (5мг, 0,01ммоль) та 1,8-діазабіцикло [5,4,0]ундец-7-ену (3мг, 0,02ммоль) у ДХМ (1мл), додавали 2-хлоретиламін гідрохлорид (2,3мг, 0,02ммоль) та реакційну суміш гріли протягом 60 хвилин при 40°C. Суміш тоді очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (3мг, 54%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (2H, d, J 8,4Гц); 7,83 (1H, s); 7,77 (1H, t); 7,55-7,50 (3H, s); 7,48-7,43 (1H, t,); 4,67 (2H, t, J 6,3Гц); 3,33 (3H, s); 3,02 (3H, s); 2,15 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 559,1 [MH^+].

Приклад 65 5-Етоксі-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 5-гідрокси-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 61, 40,7мг, 0,08ммоль), йодетану (0,4мл, 5,0ммоль), 1,8-діазабіцикло [5,4,0]ундец-7-ену (0,6г, 4,1ммоль) у ДМФ (1,5мл) перемішували при 85°C протягом 30 хвилин в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (11,5мг, 26%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,19 (1H, t, J 5,8Гц); 8,57 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,81 (1H, d, J 8,0Гц); 7,74 (1H, t, J 7,8Гц); 7,52 (3H, d, J 8,4Гц); 7,43 (1H, d, J 7,7Гц); 4,69 (2H, s); 4,09 (2H, q, J 7,0Гц); 3,01 (3H, s); 2,05 (3H, s); 1,41 (3H, t, J 7,0Гц).

ХІАТ-МС m/z 509,0 [MH^+].

Приклад 66 5-(2-гідроксиетокси)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 60.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,15 (1H, t, J 5,8Гц); 8,60 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,81 (1H, d, J 7,8Гц); 7,74 (1H, t, J 7,8Гц); 7,52 (3H, d, J 8,3Гц); 7,43 (1H,

d, J 7,8Гц); 4,67 (2H, m); 4,13 (2H, t, J 4,5Гц); 3,88 (2H, q, J 20,3Гц); 3,02 (3H, s); 2,08 (3H, s); 1,86 (1H, t, J 6,0Гц).

ХІАТ-МС m/z 525,1 [MH^+].

Приклад 67 5-(Ціанометокси)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід трифлуорацетат

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи умови, аналогічні описаним у прикладі 65.

^1H ЯМР (COCl_3): δ 10,12 (1H, t, J 5,6Гц); 8,61 (1H, s); 7,89 (2H, d, J 8,3Гц); 7,84 (1H, d, J 7,8Гц); 7,76 (1H, t, J 7,8Гц); 7,51 (3H, d, J 8,2Гц); 7,45 (1H, d, J 8,0Гц); 4,82 (2H, s); 4,69 (2H, ddd, J 21,5 15,4 6,1Гц); 3,02 (3H, s); 2,14 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 520,0 [MH^+].

Приклад 68 2-({[2-Метил-5-({[4-(метилсульфоніл)бензил]аміно}карбоніл)-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-6-дигідропіридин-3-іл]окси}етилацетат

Заголовну сполуку отримували в умовах, аналогічних описаним у прикладі 60.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,13 (1H, t, J 5,7Гц); 8,59 (1H, s); 7,88 (2H, d, J 8,4Гц); 7,81 (1H, d, J 8,0Гц); 7,75 (1H, t, J 7,8Гц); 7,52 (3H, d, J 8,4Гц); 7,43 (1H, d, J 8,0Гц); 4,67 (2H, t, J 5,7Гц); 4,40 (2H, dd, J 5,4 3,9Гц); 4,22 (2H, dd, J 5,2 3,8Гц); 3,02 (3H, s); 2,12 (3H, s); 2,05 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 567,2 [MH^+].

Приклад 69 5-[2-(Диметиламіно)-2-оксоетокси]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

a) трет-бутил ({[2-метил-5-({[4-(метилсульфоніл)бензил]аміно}карбоніл)-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-іл]окси}ацетат

Заголовну сполуку отримували в умовах, аналогічних описаним у прикладі 60.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,15 (1H, t, J 5,9Гц); 8,51 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,4Гц); 7,81 (1H, d, J 8,0Гц); 7,74 (1H, t, J 7,8Гц); 7,51 (3H, m); 7,43 (1H, d, J 7,8Гц); 4,67 (2H, ddd, J 20,6, 15,2 та 5,8Гц); 4,57 (2H, s); 3,01 (3H, s); 2,14 (3H, s); 1,51 (9H, s).

ХІАТ-МС m/z 595,3 [MH^+].

b) ({[2-Метил-5-({[4-(метилсульфоніл)бензил]аміно}карбоніл)-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-іл]окси}оцтова кислота

До розчину трет-бутил ({[2-метил-5-({[4-(метилсульфоніл)бензил]аміно}карбоніл)-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-іл]окси}ацетату (103мг, 0,17ммоль) у ТГФ (3мл) та метанолу (2мл) додавали 2М водний розчин натрій гідроксиду (0,6мл, 1,2ммоль). Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш підкислювали оцтовою кислотою та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (87,7мг, 95%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,48 (1H, t, J 5,8Гц); 8,58 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,4Гц); 7,82 (1H, d, J 8,1Гц); 7,75 (1H, t, J 7,8Гц); 7,51 (3H, d, J 23,6Гц); 7,44

(1H, d, J 7,8Гц); 4,78 (2H, s), 4,67 (2H, ddd, J 21,7 15,5 6,1Гц); 3,02 (3H, s); 2,14 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 539,1 [МН⁺].

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

Суміш ((2-метил-5-([4-(метилсульфоніл)бензил]аміно)жарбоніл)-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-іл)окси)оцтової кислоти (87,5мг, 0,16ммоль) та тіонілхлориду (0,6мл, 8,24ммоль) у ДХМ (5мл) перемішували при 35°C протягом 30 хвилин в атмосфері аргону. Суміш охолоджували та концентрували у вакуумі. Останні сліди тіонілхлориду видаляли азеотропним випарюванням з толуолом. Залишок розчиняли у ДХМ (4мл) та додавали диметиламін (0,5мл). Після 30 хвилин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (47,7мг, 53%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,19 (1H, t, J 5,8Гц); 8,48 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,80 (1H, d, J 7,9Гц); 7,73 (1H, t, J 7,8Гц); 7,51 (3H, d, J 8,1Гц); 7,44 (1H, d, J 8,3Гц); 4,81 (2H, s); 4,66 (2H, dd, J 20,7 9,5Гц); 3,02 (6H, d, J 4,8Гц); 2,89 (3H, s); 2,16 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 566,2 [МН⁺].

Приклад 70 5-(2-Аміноетокси)-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

До розчину 5-гідрокси-6-метил-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 60 (а), 25мг, 0,049ммоль) та 1, 8-діазабіцикло [5,4,0]ундец-7-ену (15мг, 0,099ммоль) у NMP (1,5мл), 2-додавали хлоретиламін гідрохлорид (11,5мг, 0,099ммоль) та реакційну суміш гріли у мікрохвильовці протягом 10 хвилин при 70°C. Суміш тоді очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (8мг, 25%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,11 (1H, t, J=6,1Гц); 8,38 (1H, s); 7,80 (2H, d, J=7,8Гц); 7,83-7,78 (3H, m); 7,72 (1H, d, J=8,0Гц); 7,54 (2H, d, J=8,3Гц); 4,61 (2H, d, J=6,2Гц); 3,83 (2H, t, J=5,6Гц); 3,42-3,31 (2H, m); 2,86 (2H, t, J=5,6Гц); 1,87 (3H, s, J=4,6Гц); 1,14 (3H, s), 1,12 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 552,2 [МН⁺].

Приклад 71 5-(Ацетиламіно)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-5-нітро-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 2, 15,3мг, 0,03ммоль) та порошку заліза (20мг, 0,36ммоль) в оцтовій кислоті (1,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Порошок заліза відфільтровували та фільтрат концентрували у вакуумі. Оцтовий ангідрид (0,25мл, 2,6ммоль), ДМФ (1мл) та насичений водний розчин натрій гідрокарбонату додавали до залишку. Після пе-

ремішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, її нейтралізували водним розчином натрій гідроксиду та очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (3,5мг, 22%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,84 (1H, t, J 6,0Гц); 8,47 (1H, s); 7,87(2H, d, J 8,4Гц); 7,81 (1H, d, J 7,8Гц); 7,74 (1H, t, J 7,8Гц); 7. 53 (1H, s); 7,50 (2H, d, J 8,4Гц); 7,46 (1H, d, J 7,8Гц); 7,13 (1H, s); 4,68 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,89 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 522,1 [МН⁺].

Приклад 72 N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-5-[3-(метиламіно)пропокси-1-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.

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

Розчин 5-гідрокси-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (500мг, 0,98ммоль), CsCO₃ (1,28мг, 3,84ммоль) та 1,3-дибромпропану (795мг, 3,84ммоль) у ДМФ (6мл) гріли до 70°C протягом 30 хвилин. Після охолодження суміш очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (100мг, 16%).

ХІАТ-МС m/z 629,2 [МН⁺].

б) N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-5-[3-(метиламіно)пропокси]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Розчин 5-(3-бромпропокси)-N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (30мг, 0,048ммоль) та метанаміну (0,5мл, 2М у тетрагідрофурані) гріли у мікрохвильовці протягом 60 хвилин при 50°C. Суміш тоді очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (13мг, 46%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,06 (1H, t, J 6,0Гц); 8,43 (1H, s); 7,68-7,66 (3H, m); 7,61 (1H, t, J 7,8); 7,37 (3H, d, J 8,4Гц); 7,31 (1H, d, J 7,6Гц); 4,55 (2H, t, J 5,8Гц); 3,98 (2H, t, J <81> 6,1Гц); 3,06-3,00 (1H, s); 2,75 (2H, t, J 7,0Гц); 2,40 (3H, s); 1,85(2H, t); 1,81 (3H, s); 1,15 (3H, s); 1,14 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 580,2 [МН⁺].

Приклад 73 5-(1-Метоксіетил)-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]-5-вініл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 9, 20,7мг, 0,04ммоль) у метанолі (2мл) додавали концентровану сульфатну кислоту (0,05мл). Суміш перемішували при 65°C протягом ночі та тоді нейтралізували водним розчином натрій гідрокарбонату. Реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (5,8мг, 27%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,01 (1H, t, J 5,8Гц), 8,72 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,81 (1H, d, J 7,8Гц); 7,75 (1H, t, J 7,8Гц); 7,52 (3H, d, J 28,4Гц); 7,44 (1H, t, J 6,6Гц); 4,67 (2H, s); 4,44 (1H, dq, J 0,1 6,3Гц); 3,29 (3H, d, J 1,0Гц); 3,01 (3H, s); 2,09 (3H, s); 1,48 (3H, dd, J 6.5 2,1Гц).

ХІАТ-МС m/z : 523,0 [MH^+]

Приклад 74 5-(2-Бром-1-метоксіетил)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-5-вініл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 9, 66,9мг, 0,14ммоль), N-бромсукциніміду (37,7мг, 0,21ммоль) та дибензоїлпероксиду (7,1мг, 0,03ммоль) у метанолі (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (44мг, 52%).

^1H ЯМР (SOCl_2): δ 9,84 (1H, t, J 5,8Гц); 8,69 (1H, d, J 0,8Гц); 7,88 (2H, d, J 8,3Гц); 7,83 (1H, d, J 8,0Гц); 7,76 (1H, t, J 7,8Гц); 7,52 (2H, d, J 8,2Гц); 7,50 (1H, s); 7,44 (1H, t, J 7,2Гц); 4,68 (2H, m); 4,54 (1H, t, J 6,7Гц); 3,67 (1H, m); 3,46 (1H, s); 3,37 (3H, d, J 1,1Гц); 3,02 (3H, s); 2,13 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 600,1, 601,1, 602,1, 603,2 [MH^+].

Приклад 75 5-(1-Ізопропоксіетил)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 73

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,02 (1H, t, J 5,8Гц); 8,76 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,81 (1H, d, J 7,8Гц); 7,74 (1H, t, J 7,8Гц); 7,52 (3H, d, J 25,3Гц); 7,43 (1H, t, J 6,7Гц); 4,68 (3H, m); 3,56 (1H, td J 6,13,7Гц); 3,01 (3H, s); 2,10 (3H, s); 1,44 (3H, dd, J 6,5 та 2,2Гц); 1,18 (6H, dd, J 10,8 та 6,1Гц).

ХІАТ-МС m/z : 551,2 [MH^+].

Приклад 76 5-(N¹-Ізобутилгідразінокарбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметил-феніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

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

Сполуку, отриману у прикладі 11 (0,051г, 0,14ммоль) у ДХМ (5мл), обробляли SOCl_2 (5мл) та колбу закривали і перемішували магнітно протягом 2 годин, коли РХ-МС показала, що реакція завершилася. Сиру суміш випарювали у вакуумі, отримуючи інтермедіат 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 сушки чистих фракцій сублімацією.

ХІАТ-МС m/z : 523,2 [MH^+].

б) 5-(N¹-Ізобутирил-гідразінокарбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

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

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,25 (1H, bs); 9,89 (1H, bs); 9,79 (1H, t, J 6,2Гц); 8,50 (1H, s); 7,83 (1H, s); 7,84-7,90 (1H, s); 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, s); 3,18 (3H, s); 2,55-2,49 (1H, p, J 6,8Гц); 2,18 (3H, s); 1,08 (6H, d, J 6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z : 593,2 [MH^+].

Сполуки прикладів 77-87 та 91-97 отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 12.

Приклад 77 N⁵-Метокси-6-метил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 11,74 (1H, bs); 9,79 (1H, t); 8,41 (1H, s); 7,85-7,70 (6H, s); 7,54 (2H, d); 4,58 (2H, d); 3,70 (3H, s); 3,18 (3H, s); 2,13 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 538,1 [MH^+].

Приклад 78 N⁵-Метокси-N⁵,6-диметил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,83 (1H, t); 8,36 (1H, s); 8,01 (1H, bs); 7,84-7,76(5H, m); 7,54 (2H, d); 4,58 (2H, d); 3,59 (3H, s); 3,28 (3H, s); 3,18 (3H, s); 2,00 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 552,2 [MH^+].

Приклад 79 5-[(2,5-Диметил-2,5-дигідро-1Н-пірол)карбоніл]-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,86 (1H, q); 8,29 (0,5H, d); 8,26 (0,5H, s); 8,06 (0,5H, bs); 8,01 (0,5H, bs); 7,85-7,74 (5H, s); 7,55 (2H, d); 5,83 (2H, dt); 4,80 (1H, bt); 4,58 (2H, d); 4,49 (1H, bd); 3,17 (3H, s); 2,03 (1H, d); 1,82 (1H, d); 1,34 (3H, d); 1,08 (2H, d); 1,05 (1H, m).

ХІАТ-МС m/z : 588,2 [MH^+].

Приклад 80 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-N⁵-піролідін-1-іл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,84 (2H, bt); 8,43 (1H, s); 7,89-7,78(5H, s); 7,72 (1H, d); 7,54 (2H, d); 4,58 (2H, d); 3,18 (3H, s); 3,02 (4H, bs); 2,13 (3H, s); 1,80 (4H, bs).

ХІАТ-МС m/z : 577,2 [MH^+].

Приклад 81 6-Метил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-5-(піперидин-1-

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

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,88 (1H, t); 8,20 (1H, s); 8,03 (1H, d); 7,84-7,74 (5H, m); 7,54 (2H, d); 4,58 (2H, bs); 3,79-3,22 (4H, s); 3,18 (3H, s); 1,83 (3H, s); 1,69-1,36 (6H, m).

ХІАТ-МС m/z : 576,2 [MH^+].

Приклад 82 6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-N⁵-морфолін-4-іл-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,82 (1H, t); 9,57 (0,8H, s); 9,22 (0,2H, s); 8,41 (0,8H, s); 8,36 (0,2H, s); 8,00-7,76 (5H, s); 7,72 (1H, d); 7,54 (2H, d); 4,58 (2H, d); 3,66 (4H, s); 3,17 (3H, s); 2,84 (3,2H, s); 2,73 (0,8H, bs); 2,11 (0,8H, s); 2,02 (0,2H, s).

ХІАТ-МС m/z : 593,2 [MH^+].

Приклад 83 6-Метил-5-[(4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,88 (1H, t); 8,19 (1H, bd); 8,08-7,73 (6H, s); 7,72 (1H, d); 7,54 (2H, d); 4,58 (2H, bs); 4,43 (1H, bs); 3,72 (1H, bs); 3,17 (3H, s); 3,05 (1H, s); 2,76 (1H, s); 1,83 (3H, d); 1,77-1,55 (3H, s); 1,19-0,80 (5H, m).

ХІАТ-МС m/z : 590,2 [MH^+].

Приклад 84 6-Метил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-N⁵-піперидин-1-іл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,82 (1H, t); 9,64 (0,8H, s); 9,12 (0,2H, s); 8,39 (0,8H, s); 8,35 (0,2H, s); 8,00-7,77 (5H, s); 7,72 (1H, d); 7,54 (2H, d); 4,58 (2H, d); 3,19 (3H, s); 2,84 (3H, s); 2,11 (0,8H, bs); 2,02 (0,2H, s); 1,66-1,53 (4H, s); 1,53-1,32 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 591,2 [MH^+].

Приклад 85 N⁵-(трет-Бутил)-N⁵,6-диметил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,88 (1H, t); 8,19 (1H, s); 7,89 (1H, d); 7,81-7,73 (5H, s); 7,54 (2H, d); 4,58 (2H, bs); 3,18 (3H, s); 2,81 (3H, s); 1,85 (3H, s); 1,45 (9H, s).

ХІАТ-МС m/z : 578,2 [MH^+].

Приклад 86 N⁵-бутил-N⁵,6-диметил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,88 (1H, t); 8,19 (1H, d); 8,01 (1H, s); 7,85-7,74 (5H, m); 7,54 (2H, d); 4,58 (2H, bs); 3,18 (3H, s); 2,85 (1,2H, s); 2,84 (1,8H, s); 1,82 (1,8H, s); 1,81 (1,2H, s); 1,63-1,40 (2H, s); 1,40-1,10 (2H, s); 0,82 (1,8H, t); 0,83 (1,2H, t).

ХІАТ-МС m/z : 578,2 [MH^+].

Приклад 87 N⁵-Етил-N⁵-ізопропіл-6-метил-N³-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,80 (1H, t); 8,20 (0,3H, s); 8,15 (0,7H, s); 8,10-7,95 (1H, s); 7,85-7,75 (5H, s); 7,54 (2H, d); 4,58 (2H, bs); 4,02 (1H, bs); 3,36 (2H, bs); 3,18 (3H, s); 1,81 (3H, s); 1,32-0,96 (9H, m).

ХІАТ-МС m/z : 578,2 [MH^+].

Сполуки прикладів 88-90 отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 76.

Приклад 88 5-[N¹-(Форміл-гідразинокарбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметил-феніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

^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); 7,83 (1H, s); 7,84-7,89 (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, s); 3,17 (3H, s); 2,18 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 551,2 [MH^+].

Приклад 89 N¹-[5-(4-Метансульфоніл-бензилкарбамот)-2-метил-6-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,6-дигідропіридин-3-карбоніл]-гідразинкарбонової кислоти етиловий естер

^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); 7,84 (1H, s); 7,84-7,89 (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 (2H, d, J 8,4Гц); 4,65-4,55 (2H, m); 4,14-4,01 (2H, s); 3,17 (3H, s); 2,16 (3H, s); 1,25-1,15 (3H, m).

ХІАТ-МС m/z : 595,2 [MH^+].

Приклад 90 ((2-[(Етиламіно)карбонотіоїл]гідразино)карбоніл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,26 (1H, s); 9,81 (1H, t, J 6,0Гц); 9,23 (1H, s); 8,71 (1H, s); 8,14 (1H, bs); 7,85-7,81 (4H, m); 7,71 (1H, d, J 8,0Гц); 7,55 (2H, d, J 8,3Гц); 4,60 (2H, d, J 6,1Гц); 3,54-3,44 (2H, m); 3,18 (3H, s); 2,16 (3H, s); 1,08 (3H, t, J 7,1Гц).

ХІАТ-МС m/z : 610,2 [MH^+].

Приклад 91 5-(Ізоксазолін-2-ілкарбоніл)-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,79 (1H, t); 8,41 (1H, s); 7,89 (1H, s); 7,83-7,74 (5H, m); 7,54 (2H, d); 4,58 (2H, d); 3,86 (2H, t); 3,76 (2H, s); 3,17 (3H, s); 2,31 (2H, p); 2,05 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z : 564,3 [MH^+].

Приклад 92 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-(метоксиметиламід) 3-[4-(пропан-2-сульфоніл)-бензиламід

^1H ЯМР (COCl₃): δ 9,87 (1H, bt); 8,67 (1H, s); 7,84-7,74 (4H, s); 7,52-7,49 (3H, bd); 7,45-7,43 (1H, bd); 4,74-4,64 (2H, m); 3,62 (3H, s); 3,38 (3H, s); 3,19-3,13 (1H, m); 2,13 (3H, s); 1,28 (6H, d, J 6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z : 580 [MH^+].

Приклад 93 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-етансульфонілбензиламід) 5-(метоксиметиламід

^1H ЯМР (COCl₃): δ 9,87 (1H, bt); 8,67 (1H, s); 7,86-7,82 (3H, s); 7,78-7,74 (1H, bt); 7,53-7,50 (3H, s); 7,45-7,43 (1H, bd); 4,74-4,64 (2H, s); 3,66 (3H, s).

s); 3,38 (3H, s); 3,09 (2H, q, J 7,5Гц), 2,13 (3H, s); 1,26 (3H, t, J 7,5Гц).

ХІАТ-МС m/z 566 [МН⁺].

Приклад 94 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 3-(4-циклопропансульфонілбензиламід) 5-(метоксиметиламід)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,86 (1H, bt); 8,67 (1H, s); 7,84-7,82 (3H, bd); 7,78-7,74 (1H, bt); 7,51-7,49 (3H, bd); 7,45-7,43 (1H, bd); 4,73-4,63 (2H, m); 3,66 (3H, s); 3,38 (3H, s); 2,46-2,39 (1H, m), 1,35-1,31 (2H, m); 1,04-0,99 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z 578 [МН⁺].

Приклад 95 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти 5-[(2-гідрокси-етил)-амід 3-(4-метансульфоніл-бензиламід

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,82 (1H, t, J 6,0Гц); 8,48 (1H, s); 8,48 (1H, t, J 5,6Гц); 7,83-7,89 (1H, m); 7,80 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,2Гц); 7,83 (1H, t, J 7,6Гц); 7,72 (1H, d, J 7,9Гц); 7,54 (2H, d, J 8,2Гц); 4,74 (1H, bs); 4,64-4,54 (2H, m); 3,50 (2H, t, J 6,2Гц); 3,32-3,25 (2H, m), 3,17 (3H, s); 2,14 (3H, s)

ХІАТ-МС m/z 552,2 [МН⁺].

Приклад 96 5-(Ізоксазолідин-2-карбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-етансульфонілбензиламід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,83 (1H, bt); 8,70 (1H, s); 7,85-7,81 (3H, s); 7,77-7,73 (1H, bt); 7,53-7,50 (3H, s); 7,45-7,43 (1H, bd); 4,73-4,63 (2H, m); 4,06 (2H, t, J 7,2Гц); 3,81 (2H, t, J 7,2Гц); 3,08 (2H, q, J 7,7Гц); 2,48-2,41 (2H, m); 2,19 (3H, s); 1,26 (3H, t, J 7,7Гц).

ХІАТ-МС m/z 579 [МН⁺].

Приклад 97 5-(Ізоксазолідин-2-карбоніл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислота 4-циклопропансульфонілбензиламід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,81 (1H, bt); 8,70 (1H, s); 7,84-7,81 (3H, m); 7,77-7,73 (1H, bt); 7,52-7,48 (3H, s); 7,45-7,43 (1H, bd); 4,73-4,62 (2H, s); 4,06 (2H, t, J 6,8Гц); 3,81 (2H, t, J 7,2Гц); 2,48-2,39 (3H, s); 2,19 (3H, s); 1,35-1,31 (2H, s); 1,04-0,99 (2H, s).

ХІАТ-МС m/z 590 [МН⁺].

Приклад 98 5-(ІЧ-гідроксикарбамімідоїл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

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

Приклад 1, 0,040г, 0,082ммоль), гідроксиламін гідрохлорид (0,015г, 0,209ммоль), NaOAc (0,017г, 0,209ммоль), етанол (3мл), воду (0,1мл) та магнітну мішалку поміщали у колбу. Суміш гріли при 90°C протягом ночі. РХ-МС показала 50:50 суміш двох компонентів, один з яких мав очікувану молекулярну масу. Продукт виділяли препаративно ВЕРХ, отримуючи 0,012г (28%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,85 (1H, t, J 6,2Гц); 9,53 (1H, s); 8,33 (1H, s); 7,81 (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).

ХІАТ-МС m/z 523,2 [МН⁺].

Приклад 99 N³-(Циклогексилметил)-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

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, 43,8ммоль), натрій карбонату (5,2г, 48,3ммоль) та йодетану (10,6г, 67,7ммоль) у NMP (60мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу збирали, промивали водою та розсолом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи трет-бутил-метиловим етером/метанолом (10: 0,4), отримуючи заголовну сполуку як світло-коричневий твердий продукт (12,5г, 87%).

¹H ЯМР (CDCl₃): 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 [МН⁺].

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

До розчину етил 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (9,8г, 30,5ммоль) у дихлорметані (45мл) та ТФОК (38мл) додавали N-йодсукцинімід (6,89г, 30,6ммоль) в атмосфері азоту. Після 19 годин перемішування при кімнатній температурі розчинник концентрували у вакуумі. До залишку додавали етилацетат та насичений водний розчин натрій гідрокарбонату для нейтралізації залишку ТФОК. Органічну фазу збирали, промивали водою та розсолом, 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 (CDCl₃): 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 [МН⁺].

с) Етил 5-[(диметиламіно)карбоніл]-6-метил-2-оксо-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), паладій(II) ацетат (16,4мг, 0,07ммоль), трифенілфос-фін (38,7мг, 0,15ммоль), безводний диметиламін (5мл) та безводний етанол (20мл) поміщали в автоклав з нержавіючої сталі (100мл). Реакційну суміш перемішували при 85°C під тиском карбон монооксиду.

сиду 5,5 атмосфер протягом 2 годин. Після охолодження надлишок карбон монооксиду виводили у газоуловлювач та розчинник концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (1,3г, 58%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,16 (1H, s); 7,77 (1H, d, J 7,9Гц); 7,70 (1H, t, J 7,8Гц); 7,49 (1H, s); 7,41 (1H, d, J 7,9Гц); 4,36 (2H, q, J 7,1Гц); 3,09 (6H, d, J 30,2Гц); 2,04 (3H, s); 1,37 (3H, t, J 7,2Гц).

ХІАТ-МС m/z: 397,2 [M⁺].

d) 5-[(Диметиламіно)карбоніл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

До розчину етил 5-[(диметиламіно)карбоніл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксілакт (1,28г, 3,2ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) та воді (1мл) додавали краплями 2М натрій гідроксид (1,7мл, 3,4ммоль) протягом 1 години. Через ще 2 години перемішування при кімнатній температурі, розчин підкислювали до pH1 та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (0,82г, 77%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,47 (1H, s); 7,88 (1H, d, J 7,8Гц); 7,80 (1H, t, J 7,9Гц); 7,56 (1H, s); 7,48 (1H, d, J 7,9Гц); 3,12 (6H, d, J 36,0Гц); 2,15 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 369,1 [M⁺].

e) N³-(Циклогексилметил)-N⁵,N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

Суміш 5-[(диметиламіно)карбоніл]-6-метил-2-оксо-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(160ul) додавали до (циклогексилметил)аміну у NMP (135мкл, 0,3М, 0,04ммоль). 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 і очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (8мг, 58%). ЧУ (С18, УФ 220нм): 7,3 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 464,2 [M⁺].

Сполуки прикладів 100-146 отримували, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному для прикладу 99.

Приклад 100 N⁵,N⁶,6-Триметил-2-оксо-N³-(піридин-3-ілметил)-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С, 8, УФ 220нм): 5,0 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 459,2 [M⁺].

Приклад 101 N⁵,N⁶,6-Триметил-N³-(2-морфолін-4-ілметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 4,8 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 481,1 [M⁺].

Приклад 102 N⁵,N⁶,6-Триметил-N³-(3-морфолін-4-ілпропіл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,0 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 495,2 [M⁺].

Приклад 103 N³-Бензил-N⁵,N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, W 220нм): 6,8 хвилин.

ХІАТ-МС m/z 458,2 [M⁺].

Приклад 104 N³-[2-(1H-індол-3-іл)етил]-N⁵,N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, W 220нм): 6,8 хвилин.

ХІАТ-МС m/z 511,1 [M⁺].

Приклад 105 N⁵,N⁶,6-Триметил-2-оксо-N³-(1-фенілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 7,0 хвилин.

72 ХІАТ-МС m/z 472,3 [M⁺].

Приклад 106 N⁵,N⁶,6-Триметил-2-оксо-N³-(2-фентетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,3 хвилин.

ХІАТ-МС m/z 472,1 [M⁺].

Приклад 107 N⁵,N⁶,6-Триметил-2-оксо-N³-(2R)-2-фентциклопропіл]-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,5 хвилин.

ХІАТ-МС m/z 484,1 [M⁺].

Приклад 108 N³-(2,3-Дигідро-1H-інден-2-іл)-N⁵,N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,4 хвилин.

ХІАТ-МС m/z 484,1 [M⁺].

Приклад 109 N³-[2-(1,3-Бензодіоксол-5-т)етил]-N⁵,N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,2 хвилин.

ХІАТ-МС m/z 516,2 [M⁺].

Приклад 110 5-[[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]карбоніл]-N,N,2-триметил-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 3,1 хвилин.

ХІАТ-МС m/z 481,3 [M⁺].

Приклад 111 N³-[(1-Етилпіролідін-2-іл)метил]-N⁵,N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 3,5 хвилин.

ХІАТ-МС m/z 479,2 [M⁺].

Приклад 112 N⁵,N⁶,6-Триметил-N³-[3-(2-метилперидин-1-іл)пропіл]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 3,7 хвилин.

ХІАТ-МС m/z 507,2 [M⁺].

Приклад 113 N⁵,N⁶,6-Триметил-N³-(1-нафтилметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,7 хвилин.

ХІАТ-МС m/z 508,1 [M⁺].

Приклад 114 N³-(1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-N⁵,N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,1 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 502,1 [МН⁺].
 Приклад 115 N³-(3,4-Дифлуорбензил)-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,4 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 494,2 [МН⁺].
 Приклад 116 N³-(2-Хлор-4-флуорбензил)-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,6 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 510,1 [МН⁺].
 Приклад 117 N⁵,N⁶-Триметил-2-оксо-N³-(2-тієнілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,0 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 464,2 [МН⁺].
 Приклад 118 N³-(3,4-Дихлорбензил)-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,8 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 526,1 [МН⁺]. <95>
 Приклад 119 N³-[2-(2,4-Дихлорфеніл)етил]-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 6,0 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 540,1 [МН⁺].
 Приклад 120 N³-(2-Циклогекс-1-ен-1-етил)-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,7 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 476,2 [МН⁺].
 Приклад 121 N³-[1-(4-Хлорфент)етил]-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,8 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 506,2 [МН⁺].
 Приклад 122 N⁵,N⁶-Триметил-2-оксо-N³-[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 4,0 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 493,3 [МН⁺].
 Приклад 123 N⁵,N⁶-Триметил-2-оксо-N³-(піридин-4-ілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 3,3 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 459,2 [МН⁺].
 Приклад 124 N,N,2-Триметил-6-оксо-5-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 4,1 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 513,2 [МН⁺].
 Приклад 125 N,N,2-Триметил-6-оксо-5-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 3,2 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 514,3 [МН⁺].
 Приклад 126 N³-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-метил)-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,1 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 500,2 [МН⁺].
 Приклад 127 Метил 4-{{{5-[(диметиламіно)карбоніл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл}карбоніл}аміно}метил}бензоат
 ЧУ (С18, W 220нм): 5,1 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 516,2 [МН⁺].
 Приклад 128 5-(Диметиламіно) піролідін-1-іл]карбоніл]-N,N,2-триметил-6-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 3,1 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 465,2 m/z
 Приклад 129 N⁵,N⁶-Триметил-2-оксо-N³-[2-(2-тієніл)етил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,2 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 478,1 [МН⁺].
 Приклад 130 N⁵,N⁶-Триметил-2-оксо-N³-(4-феноксibenзил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 6,0 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 550,3 [МН⁺].
 Приклад 131 N⁵,N⁶-Триметил-2-оксо-N³-(3-тієнілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,0 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 464,2 [МН⁺].
 Приклад 132 N³-[2-(4-трет-Бутилфент)етил]-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 6,3 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 528,2 [МН⁺].
 Приклад 133 N³-[2-(4-(Аміносультфоніл)феніл)етил]-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуор-метил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 4,4 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 551,2 [МН⁺].
 Приклад 134 N⁵,N⁶-Триметил-2-оксо-N³-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,0 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 524,2 [МН⁺].
 Приклад 135 N⁵,N⁶-Триметил-2-оксо-N³-фенокси-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,1 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 460,1 [МН⁺].
 Приклад 136 N³-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметил)-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,4 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 516,2 [МН⁺].
 Приклад 137 N³-[(6-Флуор-4Н-1,3-бензодіоксин-8-іл)метил]-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід
 ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,2 хвилини.
 ХІАТ-МС m/z 534,2 [МН⁺].
 Приклад 138 N³-(1-Бензотієн-3-ілметил)-N⁵,N⁶-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,6 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 514,1 [МН⁺].

Приклад 139 N⁵,N⁶,6-Триметил-2-оксо-N³-[2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 4,5 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 480,2 [МН⁺].

Приклад 140 N⁵,N⁶,6-Триметил-N³-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 4,0 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 462,2 [МН⁺].

Приклад 141 N,N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-[(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,1 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 524,2 [МН⁺].

Приклад 142 N³-[(5-Метокси-4-оксо-4Н-піран-2-іл)метил]-N⁵,N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 3,8 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 506,2 [МН⁺].

Приклад 143 N³-(3-Азепан-1-ілпропіл)-N³,N⁵,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 3,7 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 507,2 [МН⁺].

Приклад 144 N³-(4-Ціанобензил)-N⁵,N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 5,0 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 483,2 [МН⁺].

Приклад 145 N³,N⁵,6-Триметил-2-оксо-N³-[3-(5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-4-іл)пропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 3,8 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 492,2 [МН⁺].

Приклад 146 N³-[(2R)-1-Етилпіролідін-2-іл]метил-N⁵,N⁶,6-триметил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбоксамід

ЧУ (С18, УФ 220нм): 3,4 хвилин.

ХІАТ-МС m/z: 479,2 [МН⁺].

Приклад 147 5-Циклопропіл-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), 120,4мг, 0,20ммоль), циклопропілборонової кислоти (48,7мг, 0,57ммоль), калій фосфату (195,3мг, 0,85ммоль), трициклогексилфосфіну (19,8мг, 0,07ммоль) та паладій ацетату (8,5мг, 0,03ммоль) у толуолі (4мл) та воді (0,08мл) перемішували при 100°C в атмосфері аргону протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, отри-

муючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (36мг, 35%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,06 (1H, t, J 5,9Гц); 8,48 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,4Гц); 7,81 (1H, d, J 7,8Гц); 7,74 (1H, t, J 7,8Гц); 7,51 (3H, d, J 8,4Гц); 7,42 (1H, d, J 7,7Гц); 4,67 (2H, s); 3,01 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,76 (1H, dd, J 13,6 3,0Гц); 0,89 (2H, s); 0,70 (2H, q, J 5,1Гц).

ХІАТ-МС m/z: 505,1 [МН⁺].

Приклад 148 6-Метил-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

5-Ацетил-6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (Приклад 4,55мг, 0,11ммоль), етан-1,2-діол (482мг, 8,7ммоль), толуол-4-сульфонові кислоти моногідрат (21мг, 0,11ммоль) та толуол (50мл) поміщали у круглодонну колбу (100мл) з сепаратором води Дина-Старка, зворотним холодильником та магнітною мішалкою. Реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 48 годин. Після охолодження суміш нейтралізували водним розчином натрій гідрокарбонату та розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (31,5мг, 52%).

¹H ЯМР (COCl₂): δ 9,89 (1H, t); 8,80 (1H, s); 7,87 (2H, d); 7,81 (1H, d); 7,74 (1H, t); 7,52 (2H, d); 7,50 (1H, s); 7,42 (1H, d); 4,67 (2H, m); 4,07 (2H, s); 3,85 (2H, s); 3,01 (3H, s); 2,23 (3H, s); 1,67 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 551,0 [МН⁺].

Приклад 149 5-(4,5-Дигідро-оксазол-2-іл)-6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти 4-метансульфонілбензиламід

Сполуку, отриману у прикладі 95 (0,022г, 0,04ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (2мл). До цього розчину додавали одну крапл. SOCl₂, та суміші давали стояти протягом 1 години. РХ-МС показала повне перетворення вихідного матеріалу. Випарювання та наступна очистка препаративною ВЕРХ дала заголовну сполуку 0,004г (20%) як білий твердий продукт після сушки чистих фракцій сублімацією.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,74 (1H, t, J 6,1Гц); 8,78 (1H, s); 7,86 (1H, s); 7,81 (1H, d, J 7,6Гц); 7,86 (2H, d, J 8,2Гц); 7,83 (1H, t, J 7,8Гц); 7,76 (1H, d, J 7,8Гц); 7,54 (2H, d, J 8,2Гц); 4,65-4. 55 (2H, m); 4,38 (2H₁, J 9,2Гц); 3,89 (2H₁, J 9,2Гц); 3,17 (3H, s); 2,40 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 534,1 [МН⁺].

Приклад 150 5-Циклопропіл-6-метил-N-[(5-(метилсульфоніл)піридин-2-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

а) 5-Циклопропіл-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 99 (b), 0,77г, 1,6ммоль), толуол (35мл), циклопропілборонову кислоту

(0,257г, 3ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,072г, 0,35ммоль), $\text{P}(\text{c-Hex})_3$ (0,169г, 0,6ммоль), K_3PO_4 моногідрат (1,6г, 6,8ммоль), воду (0,7мл) та стрижень для магнітного перемішування поміщали у скляну посудину для підвищеного тиску. Посудину закривали та гріли (130°C) з перемішуванням протягом ночі. РХ-МС показала повне утворення інтермедиату етиловий естер. Суміші давали охолонути та фази розбавляли EtOAc (50мл) та водою (50мл) та фазам давали відокремитися. Органічну фазу промивали водою та розсоллом, а далі сушили натрій сульфатом. Фільтрування та випарювання дали сирий інтермедіат. Цей матеріал розчиняли у тетрагідрофурані (10мл) та воді (5мл). До цього розчину додавали NaOH (1М, 3мл, 3ммоль) та суміш перемішували протягом 2 годин при 50°C . Тетрагідрофуран випарювали та залітшову водну фазу підкислювали та екстрагували EtOAc ($2 \times 20\text{мл}$). Екстракти промивали водою та розсоллом та сушили натрій сульфатом. Фільтрування та випарювання дали потрібну карбонову кислоту (0,19г, 33%).

ХІАТ-МС m/z : 338,1 $[\text{MH}^+]$.

Час утримання 2,35 хвилин.

b) 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 закритій колбі протягом ночі. Суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивали водою кілька разів, розсоллом та сушили натрій сульфатом. Розчинник видаляли у вакуумі до одержуючи заголову. сполуку як жовтий твердий продукт (2,0г, 99%).

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

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

5-(Метилтіо)піридин-2-карбонітрил (2,0г, 13,3ммоль) розчиняли у ДХМ (20мл) та охолоджували до -15°C та 3-хлорпероксибензойну кислоту (6,75г, 27,4ммоль) додавали порціями одночасно температуру утримували між -15°C до -10°C , коли завершення додавання охолодження bath видаляли та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. 2М KOR та ДХМ додавали, Органічну фазу відокремлювали, промивали twice з 2М HCl , вод та розсоллом, сушили натрій сульфатом та випарювали одержуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (2,15г, 89%).

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

d) $\{[5-(\text{Метилсульфоніл})\text{піридин-2-іл}]\text{метил}\}$ амін гідрохлорид

5-(Метилсульфоніл)піридин-2-карбонітрил (2,15г, 11,8ммоль) розчиняли у метанолі (230мл). 6М HCl (1мл) та додавали 10% паладій на вугіллі (234мг) і суміш перемішували під атмосферним тиском водню протягом ночі. Каталізатор вида-

ляли фільтруванням через целіт та розчинник випарювали, вод додавали та розчин сушили сублімацією до afford заголовн сполук 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).

e) 5-Циклопропіл-6-метил-N- $\{[5-(\text{метилсульфоніл})\text{піридин-2-іл}]\text{метил}\}$ -2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

5-Циклопропіл-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонову кислоту, $\{[5-(\text{метилсульфоніл})\text{піридин-2-іл}]\text{метил}\}$ амін гідрохлорид, EBTU та DIEA у NMP реагували протягом ночі. Очистка ВЕРХ дала заголовну сполуку.

^1H ЯМР (DMCO): δ 10,14 (1H, t, J 5,8Гц); 8,88 (1H, d, J 2,3Гц); 8,26 (1H, dd, J 8,2, 2,4Гц); 8,18 (1H, s); 7,84-7,79 (3H, m); 7,74-7,68 (1H, m); 7,55 (1H, d, J 8,4Гц); 4,69 (2H, d, J 5,8Гц); 3,29 (3H, s); 2,13 (3H, s); 1,80-1,78 (1H, s); 0,89-0,80 (2H, m); 0,64-0,56 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z : 506,1 $[\text{MH}^+]$.

Скринування

Еластаза нейтрофілів людини

Дослідження гасінням

У дослідженні застосовували еластазу нейтрофілів людини (HNE), очищену від сироватки [Calbiochem art. 324681; Ref. Vaugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841]. HNE зберігали у 50мМ NaOAc , 200мМ NaCl , pH5,5 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 DMCO 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% DMCO , а потім 30мкл HNE у буфері для аналізу з 0,01% Triton X-100. Склад буферу для аналізу: 100мМ Трис (pH7,5) та 500мМ NaCl . Фермент та сполуки інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Тоді 30мкл субстрату у буфер для аналізу додавали. Дослідження зупиняли після 30 хвилин інкубації при кімнатній температурі додаванням 60мкл стоп-розчину (140мМ оцтова кислота, 200мМ натрій монохлорацетат, 60мМ натрій ацетат, pH4,3). Флуоресценція була виміряна на приладі Wailac 1420 Victor 2: збудження 380нм, емісія 460нм. Величини IK_{50} визначали, застосовуючи підгонку кривої Xfit, застосовуючи модель 205.

При тестуванні у вищенаведеному скринуванні сполуки з прикладів дали величини IK_{50} для інгібування активності еластази нейтрофілів людини менше, ніж 30мкМ, вказуючи, що сполуки винаходу, як очікувано, виявляють корисні терапевтичні властивості. Зразки результатів показані у нижченаведеній таблиці:

Сполука	Інгібування еластази нейтрофілів людини
Приклад 8	83
Приклад 16	48
Приклад 19	99
Приклад 58	51
Приклад 66	22