



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

<i>C07D 213/12</i> (2006.01)	<i>C07D 213/56</i> (2006.01)
<i>C07D 213/59</i> (2006.01)	<i>C07D 213/75</i> (2006.01)
<i>C07D 213/80</i> (2006.01)	<i>C07D 401/06</i> (2006.01)
<i>C07D 401/12</i> (2006.01)	<i>C07D 409/12</i> (2006.01)
<i>C07D 413/06</i> (2006.01)	<i>C07F 9/40</i> (2006.01)
<i>C07D 213/55</i> (2006.01)	<i>A61K 31/275</i> (2006.01)
<i>C07D 213/71</i> (2006.01)	<i>A61K 31/445</i> (2006.01)
<i>C07D 213/82</i> (2006.01)	<i>A61P 3/10</i> (2006.01)
<i>C07D 405/12</i> (2006.01)	
<i>C07D 413/12</i> (2006.01)	

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: 2006118806/04, 29.10.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
29.10.2004(30) Конвенционный приоритет:  
31.10.2003 JP 2003-373776  
06.02.2004 JP 2004-030491  
03.06.2004 JP 2004-165977

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2007

(45) Опубликовано: 27.04.2009 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 6218431 B1, 17.04.2001. JP 01029979 A,  
31.01.1989. SAMMOUR, A. ET AL: "Base  
catalyzed addition reaction with diaroyl  
ethylenes and some chalcones" XP002315994  
retrieved from STN Database accession no.1979:  
611215 compound with RN 71543-88-9. PAVEL,  
G.V. ET AL: "Condensation of aldehydes and  
ketones. XVIII. Aminomethylation of methylene-  
and (см. прод.)(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 31.05.2006(86) Заявка РСТ:  
JP 2004/016457 (29.10.2004)(87) Публикация РСТ:  
WO 2005/042488 (12.05.2005)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

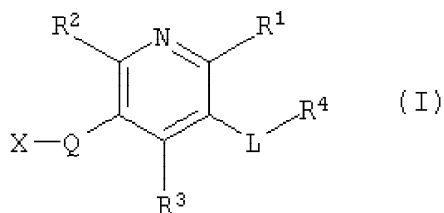
ОИ Сагору (JP),  
МАЕЗАКИ Хиронобу (JP),  
СУЗУКИ Нобухиро (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ IV**

(57) Реферат:

Изобретение описывает новое соединение,  
представленное формулой I,



где R<sup>1</sup>

и R<sup>2</sup> являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой: (1) C<sub>1-10</sub> алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы и C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы; (2) C<sub>6-14</sub> арильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы; или (3) C<sub>7-13</sub> алкильную группу; R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub> арильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из C<sub>1-6</sub> алкильной группы, необязательно

замещенной 1-3 атомами галогена, атома галогена, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы, карбоксильной группы, гидроксигруппы, Si-алкоксигруппы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена; R<sup>4</sup> представляет собой аминогруппу; L представляет собой C<sub>1-10</sub> алкиленовую группу; Q представляет собой связь, C<sub>1-10</sub> алкиленовую группу или C<sub>2-10</sub> алкиленовую группу; и X представляет собой: (1) атом водорода; (2) цианогруппу; (3) (3a) карбоксильную группу; (3b) карбамоильную группу; и далее, как представлено в формуле изобретения. Также изобретение описывает средство для лечения диабета, ингибитор пептидазы, применение соединения формулы I, способ профилактики или лечения диабета, способ ингибирования пептидазы и способ получения соединения формулы I. Технический результат: получены новые соединения, которые обладают ингибирующим действием на пептидазу и полезны в качестве средства для профилактики или лечения диабета. 8 н. и 8 з.п. ф-лы, 6 табл.

(56) (продолжение):

benzylidenediation" XP002315995 retrieved from STN Database accession no.1968: 496405 compound with RN 19731-37-4. EP 0742208 A, 13.11.1996. WO 03068757 A1, 21.08.2003. US 2003195188 A1, 16.10.2003. RU 2000102667 A, 20.10.2001.

RU 2 3 5 3 6 1 7 C 2

RU 2 3 5 3 6 1 7 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

<i>C07D 213/12</i> (2006.01)	<i>C07D 213/56</i> (2006.01)
<i>C07D 213/59</i> (2006.01)	<i>C07D 213/75</i> (2006.01)
<i>C07D 213/80</i> (2006.01)	<i>C07D 401/06</i> (2006.01)
<i>C07D 401/12</i> (2006.01)	<i>C07D 409/12</i> (2006.01)
<i>C07D 413/06</i> (2006.01)	<i>C07F 9/40</i> (2006.01)
<i>C07D 213/55</i> (2006.01)	<i>A61K 31/275</i> (2006.01)
<i>C07D 213/71</i> (2006.01)	<i>A61K 31/445</i> (2006.01)
<i>C07D 213/82</i> (2006.01)	<i>A61P 3/10</i> (2006.01)
<i>C07D 405/12</i> (2006.01)	
<i>C07D 413/12</i> (2006.01)	

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006118806/04, 29.10.2004**(24) Effective date for property rights:  
**29.10.2004**(30) Priority:  
**31.10.2003 JP 2003-373776**  
**06.02.2004 JP 2004-030491**  
**03.06.2004 JP 2004-165977**(43) Application published: **10.12.2007**(45) Date of publication: **27.04.2009 Bull. 12**(85) Commencement of national phase: **31.05.2006**(86) PCT application:  
**JP 2004/016457 (29.10.2004)**(87) PCT publication:  
**WO 2005/042488 (12.05.2005)**Mail address:  
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO**  
**"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",**  
**pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

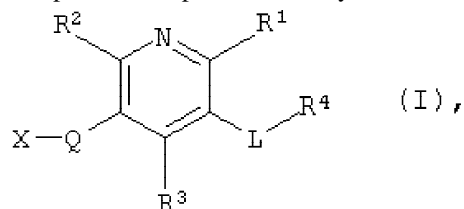
**OI Satoru (JP),**  
**MAEZAKI Khironobu (JP),**  
**SUZUKI Nobukhiro (JP)**

(73) Proprietor(s):

**TAKEDA FARMAS'JU TIKAL KOMPANI**  
**LIMITED (JP)**(54) **PYRIDIN DERIVATIVES AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention describes novel  
compound represented by formula I,  
where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are similar or different and each

represents: (1) C<sub>1-10</sub>alkyl group optionally substituted with 1-3 substituents selected from C<sub>3-10</sub>cycloalkyl group, C<sub>1-6</sub>alkoxycarbonyl group b C<sub>1-6</sub>alkoxygroup; (2) C<sub>6-14</sub>aryl group optionally substituted with 1-3 substituents selected from halogen atom, carboxyl group, C<sub>1-6</sub>alkoxycabonyl group b carbamoyl group; or (3) C<sub>7-13</sub>aralkyl group; R<sup>3</sup> represents C<sub>6-14</sub>aryl group optionally substituted with 1-3 substituents selected from C<sub>1-6</sub>alkyl group, optionally substituted with 1-3 halogen atoms, halogen atom, C<sub>1-6</sub>alkoxycarbonyl group, carboxyl group, hydroxy group, C<sub>1-6</sub>alkoxygroup, optionally substituted with 1-3 halogen atoms; R<sup>4</sup> represents amino group; L represents C<sub>1-10</sub>alkylene group; Q

represents bond, C<sub>1-10</sub>alkylene group or C<sub>2-10</sub>alkenylene group; and X represents: (1) hydrogen atom; (2) cyanogroup; (3) (3a) carboxyl group; (3b) carbamoyl group; and further as presented in invention formula. Invention also describes medication for treating diabetes, peptidase inhibitor, application of formula I compound, method

of prevention or treatment of diabetes, method of peptidase inhibiting and method of obtaining formula I compounds.

EFFECT: obtaining novel compounds which have peptidase-inhibiting activity and are useful as medication for prevention and treatment of diabetes.

16 cl, 433 ex, 6 tbl

R U 2 3 5 3 6 1 7 C 2

R U 2 3 5 3 6 1 7 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производному пиридина, обладающему ингибирующей пептидазу активностью, которое полезно в качестве средства для профилактики или лечения диабета и тому подобное.

Предпосылки создания изобретения

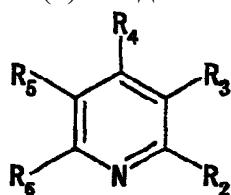
Известно, что пептидаза связана с различными заболеваниями.

Дипептидилпептидаза-IV (далее иногда сокращенно называемая DPP-IV), которая является одним из видов пептидаз, представляет собой серинпротеазу, специфически связывающуюся с пептидом, содержащим пролин (или аланин), во 2-м от N-конца положении, и расщепляющую связь по C-концу пролина (или аланина) с образованием дипептида. DPP-IV имеет такую же молекулу, как CD26, и, как сообщалось, вовлечена в иммунную систему. Хотя роль DPP-IV у млекопитающих не вполне выяснена, но считается, что она играет важную роль в метаболизме нейропептидов, активации Т-клеток, адгезии раковых клеток к эндотелиальным клеткам, проникновении ВИЧ (HIV) в клетки и тому подобное. В частности, с точки зрения метаболизма углеводов DPP-IV вовлекается в инактивацию GLP-1 (глюкагон-подобный пептид-1) и GIP (гастроингибирующий

пептид/глюкозозависимый инсулинотропный пептид), которые являются регуляторами внутренней секреции. Кроме того, что касается GLP-1, то известно, что физиологическая активность GLP-1 заметно снижается, потому что он имеет короткий, 1-2 минуты, период полураспада в плазме, и GLP-1(9-36)амид, который является продуктом деструкции под действием DPP-IV, действует на GLP-1 рецептор как антагонист, в результате чего DPP-IV разлагает GLP-1. Известно также, что угнетение деструкции GLP-1 ингибированием активности DPP-IV приводит к усилению физиологической активности, которую демонстрирует GLP-1, такому как эффект усиления секреции инсулина в зависимости от концентрации глюкозы и тому подобное. В связи с указанными фактами ожидается, что соединение, обладающее ингибирующей DPP-IV активностью, будет оказывать действие на нарушенную толерантность к глюкозе, гипергликемию, возникающую после приема пищи, и гипергликемию в состоянии натощак, наблюдаемые при диабете типа I и типа II и тому подобное, ожирение или связанные с ним диабетические осложнения и тому подобное.

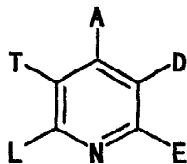
В качестве производных пиридина уже описаны следующие соединения.

(1) Соединение, представленное формулой



где R<sub>2</sub> и R<sub>6</sub> каждый независимо представляет собой водород, гидроксильный, алкил и тому подобное; R<sub>3</sub> представляет собой гидроксильный, амидный и тому подобное; R<sub>4</sub> представляет собой водород, гидроксильный, галоген и тому подобное и R<sub>5</sub> представляет собой водород, гидроксильный, галоген и тому подобное, которое обладает ингибирующим действием на белок, переносящий эфир холестерина (далее сокращенно обозначаемый как CETP) (см. WO99/41237).

(2) Соединение, представленное формулой



5

где А представляет собой  $C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный галогеном, и тому подобное; D представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил с 8 или менее углеродными атомами, необязательно замещенный гидроксигруппой; E и L являются

одинаковыми или различными и каждый представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил с 8 или менее углеродными атомами, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкилом, и тому подобное; T представляет собой  $R^7$ -X- или  $R^8$ -( $R^9$ )( $R^{10}$ )C- (где  $R^7$  и  $R^8$  являются одинаковыми или различными и каждый

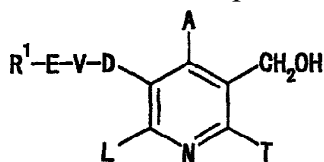
представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и тому подобное;  $R^9$  представляет собой водород и тому подобное;  $R^{10}$  представляет собой водород, галоген, азидо и тому подобное), которое обладает ингибирующим действием на СЕТР или антагонистическим действием на глюкагон;

10

15

соединение, представленное формулой

20



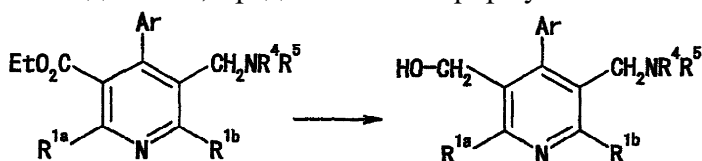
25

где А представляет собой  $C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный галогеном, и тому подобное; D и E являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил с 8 или менее углеродными атомами, необязательно замещенный гидроксигруппой; V представляет собой O, S или  $NR^5$  (где  $R^5$  представляет собой водород, неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 6 или менее углеродных атомов, или фенил);  $R^1$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и тому подобное; L и T являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой трифторметил и тому подобное; и

соединение, представленное формулой

30

35

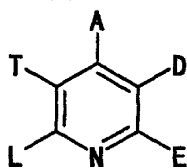


40

где  $Ar$  представляет собой необязательно замещенную ароматическую или гетероароматическую группу;  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой водород,  $C_{1-6}$  алкил и тому подобное;  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо представляют собой трифторметил,  $C_{1-6}$  алкил и тому подобное (см. WO98/04528, патент США № 6218431).

45

(3) Соединение, представленное формулой

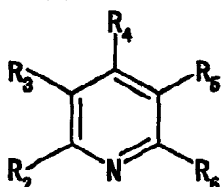


50

где А и Е являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой  $C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный галогеном, и тому подобное; D представляет

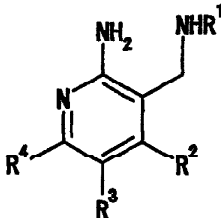
собой неразветвленный или разветвленный алкил с 8 или менее углеродными атомами, необязательно замещенный гидроксигруппой; L представляет собой C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 8 или менее углеродных атомов, и тому подобное; T представляет собой R<sup>3</sup>-X- или R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)C- (где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, C<sub>6-10</sub>-арил и тому подобное; R<sup>5</sup> представляет собой водород и тому подобное; R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, азидо и тому подобное), или его соль, обладающее(ая) ингибирующим действием на СЕТР (см. патент США № 5925645).

(4) Соединение, представленное формулой



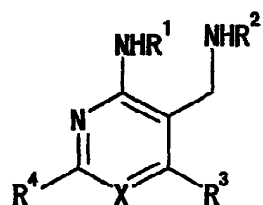
где R<sub>2</sub> и R<sub>6</sub> независимо представляют собой бромалкил, хлоралкил и тому подобное; R<sub>4</sub> представляет собой алкил, циклоалкилалкил, алкилтиоалкил, циклоалкил, алкоксиалкил или диалкиламиноалкил; один из R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> представляет собой CO-Y (где Y представляет собой алкилтио, алкокси или N-содержащую гетероциклическую группу), а другой представляет собой -(C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>n</sub>-X (где n равно целому числу 1-3; R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> независимо представляют собой водород, алкил и тому подобное; X представляет собой галоген, OH и тому подобное) и тому подобное, или его соль, которое(ая) обладает гербицидным действием (см. WO92/20659).

(5) Соединение, представленное формулой



где R<sup>1</sup> представляет собой водород или низший алкил; R<sup>2</sup> представляет собой гетероциклическую группу или арильную группу, каждая из которых необязательно замещена низшим алкилом, и тому подобное; R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> могут образовывать фенильное кольцо и тому подобное, каждое необязательно замещенное галогеном и тому подобное, вместе со связанными с ними углеродными атомами, или его соль, которое(ая) обладает ингибирующим действием на DPP-4 (см. WO03/068748).

(6) Соединение, представленное формулой



где X представляет собой N или CR<sup>5</sup> (где R<sup>5</sup> представляет собой водород или низший алкил); R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляют собой водород или низший алкил; R<sup>3</sup> представляет собой гетероциклическую группу или арильную группу, каждая из которых необязательно замещена низшим алкилом, и тому подобное; R<sup>4</sup> представляет

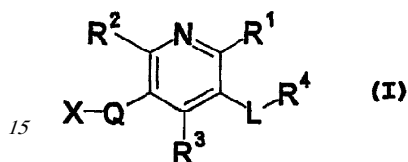
собой низший алкил и тому подобное, или его соль которое(ая) обладает ингибирующим действием на DPP-4 (см. WO03/068757).

Однако отсутствуют сообщения о соединении настоящего изобретения.

Описание изобретения

5 Существует потребность в разработке соединения с ингибирующим действием на пептидазу, полезного в качестве средства для профилактики или лечения диабета и тому подобное и превосходного в отношении эффективности, длительности действия, специфичности, более низкой токсичности и тому подобное.

10 Авторы настоящего изобретения сначала обнаружили, что соединение, представленное формулой



где

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гидроксигруппу;

R<sup>3</sup> представляет собой необязательно замещенную ароматическую группу;

R<sup>4</sup> представляет собой необязательно замещенную аминогруппу;

L представляет собой двухвалентную углеводородную группу;

25 Q представляет собой связь или двухвалентную углеводородную группу и

X представляет собой атом водорода, цианогруппу, нитрогруппу, ацильную группу, замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную тиольную группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную циклическую группу;

30 при условии, что когда X представляет собой этоксикарбонильную группу, то Q представляет собой двухвалентную углеводородную группу, и что соединение не является

2,6-диизопропил-3-метиламинометил-4-(4-фторфенил)-5-пентилпиридином;

35 2,6-диизопропил-3-аминометил-4-(4-фторфенил)-5-пентилпиридином;

2,6-диизопропил-3-(диметиламино)метил-4-(4-фторфенил)-5-пентилпиридином;

2,6-диизопропил-3-(этиламино)метил-4-(4-фторфенил)-5-пентилпиридином и

3-(трет-бутилдиметилсилилоксиметил)-2,6-диизопропил-4-(4-фторфенил)-

40 5-(индоллил-5-аминометил)пиридином,

или его соль

[далее иногда сокращенно называемое(ая) как соединение (I)], характеризующееся химической структурой, в которой необязательно замещенная аминогруппа присоединена к положению 3 пиридинового кольца через двухвалентную углеводородную группу, и необязательно замещенная ароматическая группа присоединена к положению 4, обладает превосходным ингибирующим действием на пептидазу и полезно в качестве средства для профилактики или лечения диабета и тому подобное. На основе данной находки авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования, завершившиеся настоящим изобретением.

50 Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предлагаются:

1) соединение (I);

2) соединение (I), где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются одинаковыми или различными и каждый



представляет собой необязательно замещенную углеводородную группу и X представляет собой цианогруппу, нитрогруппу, ацильную группу, замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную тиольную группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную циклическую группу;

3) соединение (I), где ацильная группа для X является карбоксильной группой;

4) соединение (I), где  $R^1$  и  $R^2$  являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой  $C_{1-10}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы;

5) соединение (I), где  $R^3$  представляет собой  $C_{6-14}$  арильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и атома галогена;

6) соединение (I), где  $R^4$  представляет собой аминогруппу;

7) соединение (I), где L представляет собой  $C_{1-10}$  алкиленовую группу;

8) соединение (I), где Q представляет собой связь;

9) соединение (I), где X представляет собой ацильную группу, замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную тиольную группу или необязательно замещенную аминогруппу;

10) соединение (I), где X представляет собой карбоксильную группу;

11) соединение (I), которое представляет собой

5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновую кислоту;

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновую кислоту;

метил-3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат;

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-3-ил]метил}амин;

метил-3-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензоат;

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]изоксазол-4-карбоксамид,

или его соль;

12) пролекарство соединения (I);

13) фармацевтическое средство, содержащее соединение (I) или его пролекарство;

14) фармацевтическое средство по пункту 13), которое является средством для профилактики или лечения диабета, диабетических осложнений, нарушенной толерантности к глюкозе или ожирения;

15) ингибитор пептидазы, содержащий соединение (I) или его пролекарство;

16) ингибитор по пункту 15), где пептидаза представляет собой

дипептидилдипептидазу-IV;

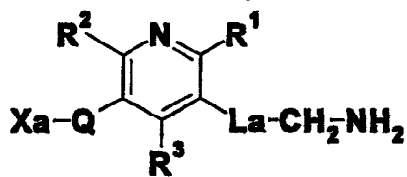
17) применение соединения (I) или его пролекарства для получения средства для профилактики или лечения диабета, диабетических осложнений, нарушенной толерантности к глюкозе или ожирения;

18) применение соединения (I) или его пролекарства для получения ингибитора пептидазы;

19) способ профилактики или лечения диабета, диабетических осложнений, нарушенной толерантности к глюкозе или ожирения у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения (I) или его пролекарства;

20) способ ингибирования пептидазы у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения (I) или его пролекарства;

21) способ получения соединения, представленного формулой



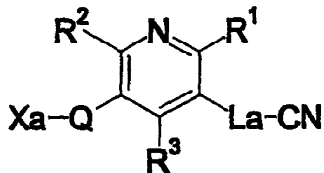
10 где

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и Q являются такими как определено для соединения (I);

La представляет собой связь или двухвалентную углеводородную группу и

15 Xa представляет собой атом водорода, нитрогруппу, ацильную группу, замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную тиольную группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную циклическую группу;

или его соли, включающий подвергание соединения, представленного формулой



25 где каждый символ является таким, как определено выше, или его соли реакции восстановления; и тому подобное.

30 Соединение настоящего изобретения обладает превосходным ингибирующим действием на пептидазу и полезно в качестве средства для профилактики или лечения диабета и тому подобное.

Наилучший способ осуществления изобретения

Далее каждый символ в формуле (I) описан более подробно.

35 В качестве «углеводородной группы» «необязательно замещенной углеводородной группы» для  $R^1$  или  $R^2$  можно назвать, например,  $C_{1-10}$  алкильную группу,

$C_{2-10}$  алкенильную группу,  $C_{2-10}$  алкинильную группу,  $C_{3-10}$  циклоалкильную группу,  $C_{3-10}$  циклоалкенильную группу,  $C_{4-10}$  циклоалкадиенильную группу,  $C_{6-14}$  арильную

40 группу,  $C_{7-13}$  аралкильную группу,  $C_{8-13}$  ариалкенильную группу,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкильную группу и тому подобное.

В качестве  $C_{1-10}$  алкильной группы в данном описании можно назвать, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 45 изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2-этилбутил, гептил, октил, нонил, децил и тому подобное.

В качестве  $C_{2-10}$  алкенильной группы можно назвать, например, этенил, 50 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил,

4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил, 1-октенил и тому подобное.

В качестве  $C_{2-10}$  алкинильной группы можно назвать, например, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил, 1-гептинил, 1-октинил и тому подобное.

В качестве  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы можно назвать, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.2.2]нонил, бицикло[3.3.1]ннил, бицикло[4.2.1]нонил, бицикло[4.3.1]децил и тому подобное.

В качестве  $C_{3-10}$  циклоалкенильной группы можно назвать, например, 2-циклопентен-1-ил, 3-циклопентен-1-ил, 2-циклогексен-1-ил, 3-циклогексен-1-ил и тому подобное.

В качестве  $C_{4-10}$  циклоалкадиенильной группы можно назвать, например, 2,4-циклопентадиен-1-ил, 2,4-циклогексадиен-1-ил, 2,5-циклогексадиен-1-ил и тому подобное.

В качестве  $C_{6-14}$  арильной группы можно назвать, например, фенил, нафтил, антрил, фенантрил, аценафтиленил, бифенилил и тому подобное. Из них предпочтительными являются фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и тому подобное.

В качестве  $C_{7-13}$  аралкильной группы можно назвать, например, бензил, фенетил, нафтилметил, бифенилилметил и тому подобное.

В качестве  $C_{8-13}$  арилалкенильной группы можно назвать, например, стирил и тому подобное.

В качестве  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкильной группы можно назвать, например, циклогексилметил и тому подобное.

Указанные  $C_{1-10}$  алкильная группа,  $C_{2-10}$  алкенильная группа и  $C_{2-10}$  алкинильная группа необязательно содержат 1-3 заместителя в замещаемых положениях. В качестве указанных заместителей можно назвать, например:

(1)  $C_{3-10}$  циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил);

(2)  $C_{6-14}$  арильную группу (например, фенил, нафтил);

(3) ароматическую гетероциклическую группу (например, тиенил, фурил, пиридил, оксазол, тиазол, тетразол, оксадиазол, пирозин, хинолин, индол), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил);

(4) неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидрофурил, морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, пиперазин, оксодиоксол, оксодиоксоланил, оксо-2-бензофуранил, оксооксадиазол), необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой (например, метил, этил);

(5) аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил, этил),

$C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетил, изобутаноил, изопентаноил) и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил);

- (6) C<sub>1-6</sub>-алкилсульфониламиногруппу (например, метилсульфониламино);  
 (7) амидиногруппу;  
 (8) C<sub>1-6</sub>-алкилкарбонильную группу (например, ацетил, изобутаноил, изопентаноил);  
 5 (9) C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил);  
 (10) C<sub>1-6</sub>-алкилсульфонильную группу (например, метилсульфонил);  
 (11) карбамоильную группу, необязательно моно- или дизамещенную  
 10 C<sub>1-6</sub>-алкильной группой (например, метил, этил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);  
 (12) тиокарбамоильную группу, необязательно моно- или дизамещенную C<sub>1-6</sub>-алкильной группой (например, метил, этил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);  
 15 (13) сульфамойльную группу, необязательно моно- или дизамещенную C<sub>1-6</sub>-алкильной группой (например, метил, этил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);  
 (14) карбоксильную группу;  
 20 (15) гидроксигруппу;  
 (16) C<sub>1-6</sub>-алкоксигруппу (например, метокси, этокси), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);  
 (17) C<sub>2-6</sub>-алкенилоксигруппу (например, этенилокси), необязательно замещенную 1-3  
 25 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);  
 (18) C<sub>3-10</sub>-циклоалкилоксигруппу (например, циклогексилокси);  
 (19) C<sub>7-13</sub>-аралкилоксигруппу (например, бензилокси);  
 (20) C<sub>6-14</sub>-арилоксигруппу (например, фенилокси, нафтилокси);  
 30 (21) C<sub>1-6</sub>-алкилкарбонилоксигруппу (например, ацетилокси, трет-бутилкарбонилокси);  
 (22) тиольную группу;  
 (23) C<sub>1-6</sub>-алкилтиогруппу (например, метилтио, этилтио), необязательно  
 35 замещенную 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);  
 (24) C<sub>7-13</sub>-аралкилтиогруппу (например, бензилтио);  
 (25) C<sub>6-14</sub>-арилтиогруппу (например, фенилтио, нафтилтио);  
 (26) сульфогруппу;  
 40 (27) цианогруппу;  
 (28) азидогруппу;  
 (29) нитрогруппу;  
 (30) нитрозогруппу;  
 (31) атом галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);  
 45 (32) C<sub>1-6</sub>-алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил) и тому подобное.  
 C<sub>3-10</sub>-Циклоалкильная группа, C<sub>3-10</sub>-циклоалкенильная группа,  
 C<sub>4-10</sub>-циклоалкадиенильная группа, C<sub>6-14</sub>-арильная группа, C<sub>7-13</sub>-аралкильная группа, C<sub>8-13</sub>-арилалкенильная группа и C<sub>3-10</sub>-циклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкильная группа, которые  
 50 перечислены как примеры указанной выше «углеводородной группы», необязательно содержат 1-3 заместителя в замещаемых положениях.

В качестве указанных заместителей можно назвать, например, группы,

перечисленные как заместители для указанной выше  $C_{1-10}$  алкильной группы и тому подобное, например:

$C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атомов галогена (например, фтор, хлор, бром, иод), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил) и карбамоильной группы;

$C_{2-6}$  алкенильную группу (например, этенил, 1-пропенил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атомов галогена (например, фтор, хлор, бром, иод), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил) и карбамоильной группы;

$C_{7-13}$  аралкильную группу (например, бензил) и тому подобное.

«Углеродородная группа» «необязательно замещенной углеводородной группы» для  $R^1$  или  $R^2$  представляет собой предпочтительно  $C_{1-10}$  алкильную группу,  $C_{6-14}$  арильную группу или  $C_{7-13}$  аралкильную группу, более предпочтительно  $C_{1-10}$  алкильную группу.

«Необязательно замещенная углеводородная группа» для  $R^1$  или  $R^2$  предпочтительно представляет собой:

(1)  $C_{1-10}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы и тому подобное;

(2)  $C_{6-14}$  арильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, карбамоильной группы и тому подобное; или

(3)  $C_{7-13}$  аралкильную группу.

Из них предпочтительной является  $C_{1-10}$  алкильная группа, необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы и тому подобное.

В качестве примеров «замещенной гидроксигруппы» «необязательно замещенной гидроксигруппы» для  $R^1$  или  $R^2$  могут быть использованы примеры перечисленные ниже для X.

Каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой предпочтительно «необязательно замещенную углеводородную группу», более предпочтительно  $C_{1-10}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы и тому подобное.

В качестве «ароматической группы» «необязательно замещенной ароматической группы» для  $R^3$  можно назвать, например, ароматическую углеводородную группу, ароматическую гетероциклическую группу и тому подобное.

В качестве ароматической углеводородной группы можно назвать, например,  $C_{6-14}$  арильную группу, которая приведена в качестве примера для «углеводородной группы» «необязательно замещенной углеводородной группы» для указанного выше  $R^1$  или  $R^2$ , и тому подобное.

В качестве ароматической гетероциклической группы можно назвать, например, 5-

7-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из атома кислорода, атома серы и атома азота в качестве составляющих кольцо атомов помимо атомов углерода, и конденсированную ароматическую гетероциклическую группу. В качестве конденсированной ароматической гетероциклической группы можно назвать, например, группу, в которой указанные 5-7-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы и 6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, бензольное кольцо или 5-членное кольцо, содержащее один атом серы, конденсированы, и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров ароматической гетероциклической группы можно назвать моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как фурил (например, 2-фурил, 3-фурил), тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил), пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил), пиразинил (например, 2-пиразинил), пирролил (например, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), имидазолил (например, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), пиразолил (например, 1-пиразолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил), тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), изотиазолил, оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), изохазолил, оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил), тиадиазолил (например, 1,3,4-тиадиазол-2-ил), триазолил (например, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-2-ил, 1,2,3-триазол-4-ил), тетразолил (например, тетразол-1-ил, тетразол-5-ил) и тому подобное; конденсированные ароматические гетероциклические группы, такие как хинолил (например, 2-хинолил, 3-хинолил, 4-хинолил), хиназолил (например, 2-хиназолил, 4-хиназолил), хиноксалил (например, 2-хиноксалил), бензофурил (например, 2-бензофурил, 3-бензофурил), бензотиенил (например, 2-бензотиенил, 3-бензотиенил), бензоксазолил (например, 2-бензоксазолил), бензотиазолил (например, 2-бензотиазолил), бензимидазолил (например, бензимидазол-1-ил, бензимидазол-2-ил), индолил (например, индол-1-ил, индол-3-ил), индазолил (например, 1H-индазол-3-ил), пирролопиразинил (например, 1H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил, 1H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил), имидазопиридинил (например, 1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил, 1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил), имидазопиразинил (например, 1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2-ил) и тому подобное, и тому подобное.

«Ароматическая группа» «необязательно замещенной ароматической группы» для  $R^3$  представляет собой предпочтительно ароматическую углеводородную группу, более предпочтительно  $C_{6-14}$  арильную группу, еще более предпочтительно фенил.

«Ароматическая группа» «необязательно замещенной ароматической группы» для  $R^3$  необязательно содержит 1-3 заместителя в замещаемых положениях.

В качестве указанных заместителей можно назвать, например, группы, указанные в качестве примеров заместителей для  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы, приведенной в числе примеров для «углеводородной группы» «необязательно замещенной углеводородной группы» для указанного выше  $R^1$  или  $R^2$ .

Указанные заместители представляют собой предпочтительно  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

атом галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу;

карбокисьную группу;

гидроксигруппу;

$C_{1-6}$  алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена, и тому подобное, более предпочтительно

$C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

атом галогена (например, фтор, хлор, бром, иод) и тому подобное.

«Необязательно замещенная ароматическая группа» для  $R^3$  представляет собой предпочтительно  $C_{6-14}$  арильную группу (где  $C_{6-14}$  арильной группой предпочтительно является фенил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил, этил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод), атома галогена (например, фтор, хлор, бром, иод) и тому подобное.

В качестве «необязательно замещенной аминогруппы» для  $R^4$  можно назвать, например, аминогруппу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями,

выбранными из  $C_{1-10}$  алкильной группы,  $C_{2-10}$  алкенильной группы,

$C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкенильной группы,  $C_{6-14}$  арильной

группы,  $C_{7-13}$  араккильной группы и  $C_{8-13}$  арилалкенильной группы, каждая из

которых необязательно замещена; ацильную группу и тому подобное.

В качестве  $C_{1-10}$  алкильной группы,  $C_{2-10}$  алкенильной группы,

$C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкенильной группы,  $C_{6-14}$  арильной

группы,  $C_{7-13}$  араккильной группы и  $C_{8-13}$  арилалкенильной группы в данном описании

можно использовать указанные группы, приведенные в качестве примеров

«углеводородной группы» «необязательно замещенной углеводородной группы» для указанного выше  $R^1$  или  $R^2$ .

Каждая из указанных  $C_{1-10}$  алкильной группы,  $C_{2-10}$  алкенильной группы,

$C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкенильной группы,  $C_{6-14}$  арильной

группы,  $C_{7-13}$  араккильной группы и  $C_{8-13}$  арилалкенильной группы необязательно

содержит 1-3 заместителя в замещаемых положениях. В качестве указанных

заместителей можно назвать, например,

атом галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил);

$C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу;

цианогруппу;

карбамоильную группу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-10}$  алкильной группой (например, метил, этил, пропил, изопропил, неопентил);

гидроксигруппу;

карбокисьную группу; и тому подобное.

В качестве ацильной группы, названной примером заместителя «необязательно замещенной аминогруппы», можно использовать группы, указанные выше в качестве примеров для X. Из них предпочтительными являются:

- (1) C<sub>1-6</sub>-алкилкарбонильная группа (например, ацетил, изобутаноил, изопентаноил);
- (2) C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильная группа (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил), необязательно замещенная C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильной группой;
- (3) C<sub>3-10</sub>-циклоалкилкарбонильная группа (например, циклопентилкарбонил, циклогексилкарбонил);
- (4) C<sub>6-14</sub>-арилкарбонильная группа (например, бензоил), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, необязательно галогенированной C<sub>1-6</sub>-алкильной группы, C<sub>1-6</sub>-алкоксигруппы, карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы (например, тетразолил, оксадиазолил), неароматической гетероциклической группы (например, оксооксадиазолил) и карбамоильной группы;
- (5) C<sub>7-13</sub>-аралкилоксикарбонильная группа (например, бензилоксикарбонил), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;
- (6) карбамоильная группа;
- (7) моно- или диC<sub>1-6</sub>-алкилкарбамоильная группа (например, диметилкарбамоил);
- (8) C<sub>1-6</sub>-алкилсульфонильная группа (например, метилсульфонил);
- (9) C<sub>6-14</sub>-арилсульфонильная группа, необязательно замещенная C<sub>1-6</sub>-алкилсульфонильной группой (например, фенилсульфонил, метилсульфонилфенилсульфонил);
- (10) ароматическая гетероциклическая (например, пиридил, тиазолил, оксазолил, индолил)сульфонильная группа, необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из C<sub>1-6</sub>-алкильной группы и моно- или ди(C<sub>1-6</sub>-алкилкарбонил)аминогруппы (например, 2-ацетиламино-4-метил-5-тиазолилсульфонил);
- (11) C<sub>7-13</sub>-аралкилкарбонильная группа (например, бензилкарбонил, фенетилкарбонил);
- (12) C<sub>8-13</sub>-арилалкенилкарбонильная группа (например, стирилкарбонил);
- (13) ароматическая гетероциклическая (например, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изохазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридил, пиразинил, бензофурил, бензотиенил, хиноксалинил)карбонильная группа (например, фурилкарбонил, тиенилкарбонил, тиазолилкарбонил, пиразолилкарбонил, пиридилкарбонил, пиразинилкарбонил, бензофурилкарбонил, бензотиенилкарбонил, хиноксалинилкарбонил), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из C<sub>1-6</sub>-алкильной группы, C<sub>6-14</sub>-арильной группы, C<sub>7-13</sub>-аралкильной группы, C<sub>1-6</sub>-алкоксигруппы, карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;
- (14) азотсодержащая гетероциклическая (например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино, оксопиперазинил)карбонильная группа, необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из C<sub>1-6</sub>-алкильной группы (C<sub>1-6</sub>-алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы), карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;



(15)  $C_{6-14}$  арилазотсодержащая гетероциклическая (например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино)карбонильная группа;

(16) 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуранилкарбонильная группа;

(17) тетрагидропиранилкарбонильная группа;

(18)  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильная группа, необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(19)  $C_{7-13}$  аралкилкарбамоильная группа (например, бензилкарбамоил);

(20) ароматическая гетероциклическая (например, пиридил, тиазолил, оксазолил, индолил)карбамоильная группа (например, тиазолилкарбамоил, оксазолилкарбамоил), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы, и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров замещенной аминогруппы можно назвать:

(1) моно- или ди $C_{1-10}$  алкиламиногруппу (например, метиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, дибутиламино);

(2) моно- или ди $C_{2-10}$  алкениламиногруппу (например, диаллиламино);

(3) моно- или ди $C_{3-10}$  циклоалкиламиногруппу (например, циклогексиламино);

(4)  $C_{6-14}$  ариламиногруппу (например, фениламино);

(5) моно- или ди( $C_{1-6}$  алкилкарбонил)аминогруппу (например, ацетиламино, пропиониламино, бутаноиламино, изобутаноиламино, изопентаноиламино);

(6)  $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппу (например, метоксикарбониламино), необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группой;

(7) карбамоил $C_{1-10}$  алкиламиногруппу (например, карбамоилметиламино);

(8)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил $C_{1-10}$  алкиламиногруппу (например, метоксикарбонилметиламино, этоксикарбонилметиламино, трет-бутоксикарбонилметиламино);

(9) карбокси $C_{1-10}$  алкиламиногруппу (например, карбоксиметиламино);

(10)  $C_{3-10}$  циклоалкилкарбониламиногруппу (например, циклопентилкарбониламино, циклогексилкарбониламино);

(11)  $C_{6-14}$  арилкарбониламиногруппу (например, бензоиламино), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы (например, тетразолил, оксадиазолил), неароматической гетероциклической группы (например, оксооксадиазолил) и карбамоильной группы;

(12)  $C_{7-13}$  аралкилоксикарбониламиногруппу (например, бензилоксикарбониламино), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(13) карбамоиламиногруппу;

(14) моно- или ди $C_{1-6}$  алкилкарбамоиламиногруппу (например, диметилкарбамоиламино);

(15)  $C_{1-6}$  алкилсульфониламиногруппу (например, метилсульфониламино);

(16)  $C_{6-14}$ арилсульфониламиногруппу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$ алкилсульфонильной группой (например, фенилсульфониламино, метилсульфонилфенилсульфониламино);

(17) ароматическую гетероциклическую (например, пиридил, тиазолил, оксазолил, индолил)сульфониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы и моно- или

ди( $C_{1-6}$ алкилкарбонил)аминогруппы (например, 2-ацетиламино-4-метил-5-тиазолилсульфониламино);

(18)  $C_{7-13}$ аралкилкарбониламиногруппу (например, бензилкарбониламино, фенетилкарбониламино);

(19)  $C_{8-13}$ арилалкенилкарбониламиногруппу (например, стирилкарбониламино);

(20) ароматическую гетероциклическую (например, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изохазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридил, пиразинил, бензофурил, бензотиенил, хиноксалинил)карбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы,  $C_{6-14}$ арильной группы,

$C_{7-13}$ аралкильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы, карбоксильной группы,

$C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(21) азотсодержащую гетероциклическую (например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино, оксопиперазинил)карбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы

( $C_{1-6}$ алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(22)  $C_{6-14}$ арилазотсодержащую гетероциклическую (например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино)карбониламиногруппу;

(23) тетрагидропиранилкарбониламиногруппу;

(24) 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуранилкарбониламиногруппу;

(25)  $C_{6-14}$ арилоксикарбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3

заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(26)  $C_{7-13}$ аралкилкарбамоиламиногруппу (например, бензилкарбамоиламино);

(27) ароматическую гетероциклическую (например, пиридил, тиазолил, оксазолил, индолил)карбамоиламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы; и тому подобное.

«Необязательно замещенная аминогруппа» для  $R^4$  предпочтительно представляет собой аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$ алкильной группой (например, метил, этил, пропил, изопропил). Является особенно предпочтительным, когда  $R^4$  представляет собой аминогруппу.

В качестве «двухвалентной углеводородной группы» для L или Q можно назвать, например, двухвалентную углеводородную группу, содержащую 1-10 углеродных атомов. Конкретные примеры включают:

(1)  $C_{1-10}$ алкиленовую группу (например,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-CHCH_3-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-(CH(CH_3))_2-$ ,  $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ ,  $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ );

(2)  $C_{2-10}$  алкениленовую группу (например,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ );

5 (3)  $C_{2-10}$  алкиниленовую группу (например,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) и тому подобное.

«Двухвалентная углеводородная группа» представляет собой предпочтительно  $C_{1-10}$  алкиленовую группу или  $C_{2-10}$  алкениленовую группу, более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  и тому подобное.

L представляет собой предпочтительно  $C_{1-10}$  алкиленовую группу, более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  и тому подобное.

Q представляет собой предпочтительно связь,  $C_{1-10}$  алкиленовую группу или  $C_{2-10}$  алкениленовую группу, более предпочтительно связь,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  и тому подобное. Является особенно предпочтительным, когда Q представляет собой связь.

В качестве «ацильной группы» для X можно назвать, например, группу, представленную формулой:  $-\text{COR}^5$ ,  $-\text{CO}-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{SOR}^5$ ,  $-\text{PO}_3\text{R}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}$ ,  $-\text{CS}-\text{NR}^{5a}\text{R}^6$  [где  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу, или  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  могут образовывать необязательно замещенный азотсодержащий гетероцикл вместе со смежным атомом азота] и тому подобное.

В качестве «необязательно замещенной углеводородной группы» для  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^5$  или  $\text{R}^6$  можно использовать группы, перечисленные в качестве примеров для указанных выше  $\text{R}^1$  или  $\text{R}^2$ .

В качестве «гетероциклической группы» «необязательно замещенной гетероциклической группы» для  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^5$  или  $\text{R}^6$  можно назвать ароматическую гетероциклическую группу и неароматическую гетероциклическую группу.

В качестве ароматической гетероциклической группы можно назвать группы, перечисленные в качестве примеров «ароматической группы» «необязательно замещенной ароматической группы» для указанного выше  $\text{R}^3$ .

В качестве неароматической гетероциклической группы можно назвать, например, 5-7-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из атома кислорода, атома серы и атома азота в качестве составляющих кольцо атомов помимо атомов углерода, и конденсированную неароматическую гетероциклическую группу. В качестве конденсированной неароматической гетероциклической группы можно назвать, например, группу, в которой указанные 5-7-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы и 6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, бензольное кольцо или 5-членное кольцо, содержащее один атом серы, конденсированы, и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров неароматической гетероциклической группы можно назвать пирролидинил (например, 1-пирролидинил), пиперидинил

(например, пиперидино), морфолинил (например, морфолино), тиоморфолинил (например, тиоморфолино), пиперазинил (например, 1-пиперазинил), гексаметилениминил (например, гексаметиленимин-1-ил), оксазолидинил (например, оксазолидин-3-ил), тиазолидинил (например, тиазолидин-3-ил), имидазолидинил (например, имидазолидин-3-ил), оксоимидазолидинил (например, 2-оксоимидазолидин-1-ил), диоксоимидазолидинил (например, 2,4-диоксоимидазолидин-3-ил), диоксооксазолидинил (например, 2,4-диоксооксазолидин-3-ил, 2,4-диоксооксазолидин-5-ил, 2,4-диоксооксазолидин-1-ил), диоксотиазолидинил (например, 2,4-диоксотиазолидин-3-ил, 2,4-диоксотиазолидин-5-ил), диоксоизоиндолил (например, 1,3-диоксоизоиндол-2-ил), оксооксадиазолил (например, 5-оксооксадиазол-3-ил), оксотиадиазолил (например, 5-оксотиадиазол-3-ил), оксопиперазинил (например, 3-оксопиперазин-1-ил), диоксопиперазинил (например, 2,3-диоксопиперазин-1-ил, 2,5-диоксопиперазин-1-ил), оксодиоксоллил (например, 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил), оксодиоксоланил (например, 2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил), оксо-2-бензофуранил (например, 3-оксо-2-бензофуран-1-ил), оксодигидрооксадиазолил (например, 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил), 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-ил, 4-оксо-2-тиоксо-1,3-оксазолидин-5-ил, тетрагидропиранил (например, 4-тетрагидропиранил), 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуранил (например, 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-3-ил), 1,3(2Н,5Н)-диоксотетрагидроимидазо[1,5-а]пиридинил, 1,3(2Н,5Н)-диоксо-10,10а-дигидроимидазо[1,5-в]изохинолинил и тому подобное.

«Гетероциклическая группа» «необязательно замещенной гетероциклической группы» для  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^5$  или  $R^6$  необязательно содержит 1-3 заместителя в замещаемых положениях.

В качестве указанных заместителей можно назвать, например, которые указаны в качестве примеров заместителей для  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы, указанной в качестве примера «углеводородной группы» «необязательно замещенной углеводородной группы» для указанных выше  $R^1$  или  $R^2$ .

Заместители предпочтительно представляют собой

$C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3

атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

атом галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

$C_{6-14}$  арильную группу;

$C_{7-13}$  аралкильную группу;

гидроксигруппу;

$C_{1-6}$  алкоксигруппу;

карбоксильную группу;

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу;

карбамоильную группу;

$C_{1-6}$  алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

моно- или ди( $C_{1-6}$  алкилкарбонил)аминогруппу и тому подобное.

В качестве «азотсодержащего гетероцикла» «необязательно замещенного азотсодержащего гетероцикла», образованного  $R^5$  и  $R^6$  вместе со смежным атомом

азота, можно назвать, например, 5-7-членный азотсодержащий гетероцикл, содержащий по крайней мере один атом азота и необязательно дополнительно содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из атома кислорода, атома серы и атома азота в качестве составляющих кольцо атомов помимо атомов углерода. В качестве предпочтительных примеров «азотсодержащего гетероцикла» можно назвать пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, оксопиперазин и тому подобное.

Азотсодержащий гетероцикл необязательно содержит 1-3 (предпочтительно 1 или 2) заместителя в замещаемых положениях. В качестве указанных заместителей можно назвать

гидроксигруппу;

$C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

$C_{7-13}$  аралкильную группу (например, бензил, дифенилметил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

$C_{6-14}$  арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил);

$C_{1-6}$  алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

карбоксильную группу;

карбамоильную группу и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров «ацильной группы» можно назвать:

(1) формильную группу;

(2) карбоксильную группу;

(3) карбамоильную группу;

(4)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу (например, ацетил, изобутаноил, изопентаноил);

(5)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3

заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы,

тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и

$C_{1-6}$  алкилкарбонилосигруппы (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил,

трет-бутоксикарбонил, карбоксиметоксикарбонил,

карбоксиэтоксикарбонил, карбоксибутоксикарбонил,

карбамоилметоксикарбонил, тиокарбамоилметоксикарбонил,

этоксикарбонилметоксикарбонил, этоксикарбонилэтоксикарбонил,

метоксикарбонилбутоксикарбонил, этоксикарбонилбутоксикарбонил,

трет-бутилкарбонилосиметоксикарбонил);

(б) ароматическую гетероциклическую (например, фурил, тиенил, пиридил, тиазолил, оксазолил, пиразинил, индолил)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу,

необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы и

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, пиридилметоксикарбонил,

карбокситиазолилметоксикарбонил,

карбамоилтиазолилметоксикарбонил,

этоксикарбонилтиазолилметоксикарбонил);

(7) неароматическую гетероциклическую (например, оксодиоксолил, оксодиоксоланил, оксо-2-бензофуранил)C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную C<sub>1-6</sub>алкильной группой (например,

метилоксодиоксолилметоксикарбонил, оксо-2-бензофуранилэтоксикарбонил);

(8) C<sub>3-10</sub>циклоалкилкарбонильную группу (например, циклопентилкарбонил, циклогексилкарбонил);

(9) C<sub>6-14</sub>арилкарбонильную группу (например, бензоил, 1-нафтоил, 2-нафтоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, необязательно галогенированной C<sub>1-6</sub>алкильной группы (т.е. C<sub>1-6</sub>алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод)), C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы (например, тетразолил, оксадиазолил), неароматической гетероциклической группы (например, оксооксадиазолил) и карбамоильной группы;

(10) C<sub>6-14</sub>арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(11) C<sub>7-13</sub>аралкилоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонильной группы, атома галогена, цианогруппы, нитрогруппы, C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, C<sub>1-6</sub>алкилсульфонильной группы и C<sub>1-6</sub>алкильной группы (C<sub>1-6</sub>алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы) (например, бензилоксикарбонил,

фенилоксикарбонил, карбоксибензилоксикарбонил, метоксикарбонилбензилоксикарбонил, бифенилилметоксикарбонил);

(12) карбамоильную группу, моно- или дизамещенную C<sub>1-6</sub>алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атомов галогена (например, фтор, хлор, бром, иод) и C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы (например, метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил, этилметилкарбамоил, пропилкарбамоил, изопропилкарбамоил, бутилкарбамоил, изобутилкарбамоил, трифторэтилкарбамоил, N-метоксиэтил-N-метилкарбамоил);

(13) карбамоилC<sub>1-6</sub>алкилкарбамоильную группу, необязательно моно- или дизамещенную C<sub>1-6</sub>алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод) (например, карбамоилметилкарбамоил, карбамоилэтилкарбамоил, диметилкарбамоилметилкарбамоил, диметилкарбамоилэтилкарбамоил);

(14) C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонилC<sub>1-6</sub>алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную C<sub>1-6</sub>алкильной группой (например, метоксикарбонилметилкарбамоил, этоксикарбонилэтилкарбамоил, N-этоксикарбонилметил-N-метилкарбамоил);

(15) C<sub>6-14</sub>арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из аминокгруппы, необязательно моно-

или дизамещенной  $C_{1-6}$  алкильной группой, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы (например, тетразолил, оксадиазолил), неароматической гетероциклической группы (например, оксооксадиазолил) и карбамоильной группы;

(16) моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой (например, циклопропилкарбамоил, циклопентилкарбамоил,

дициклогексилкарбамоил, N-циклогексил-N-метилкарбамоил);

(17)  $C_{7-13}$  аралкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, фтор, хлор, бром, иод), гидроксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и

$C_{1-6}$  алкильной группы (например, бензилкарбамоил, фенетилкарбамоил, фенилпропилкарбамоил, гидроксифенетилкарбамоил, хлорбензилкарбамоил, метоксикарбонилбензилкарбамоил, N-бензил-N-метилкарбамоил);

(18) ароматическую гетероциклическую (например, пиридил, тиенил, фурил, тиазолил, оксазолил, индолил)  $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу (например, индолилэтилкарбамоил,

пиридилметилкарбамоил, тиенилметилкарбамоил,

тиазолилметилкарбамоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями,

выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(19)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метилсульфонил, карбоксиметилсульфонил);

(20)  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы (например, фенилсульфонил, метилфенилсульфонил,

карбоксифенилсульфонил, метоксикарбонилфенилсульфонил,

метилсульфонилфенилсульфонил);

(21) азотсодержащую гетероциклическую (например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино, оксопиперазинил) карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы,  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями,

выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и

карбамоильной группы (например, пирролидинилкарбонил,

пиперидинилкарбонил, пиперазинилкарбонил,

оксопиперазинилкарбонил, морфолинокарбонил,

метоксикарбонилпирролидинилкарбонил);

(22)  $C_{6-14}$  арилизотсодержащую гетероциклическую (например, пирролидинил,

пиперидинил, пиперазинил, морфолино)карбонильную группу (например, фенилпиперазинилкарбонил, фенилпиперидинилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

(23)  $C_{7-13}$ аралкилазотсодержащую гетероциклическую (например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино)карбонильную группу (например, бензилпиперазинилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

(24) ароматическую гетероциклическую (например, пиридил, тиазолил, оксазолил, индолил)сульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы и моно- или ди( $C_{1-6}$ алкилкарбонил)аминогруппы (например, 2-ацетиламино-4-метил-5-тиазолилсульфонил);

(25) неароматическую гетероциклическую (например, оксодиоксолил, оксодиоксоланил, оксо-2-бензофуранил)оксикарбонильную группу (например, оксодиоксоланилоксикарбонил, оксо-2-бензофуранилоксикарбонил);

(26)  $C_{1-6}$ алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил);

(27) тиокарбамоильную группу;

(28) фосфоногруппу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$ алкильной группой (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно);

(29)  $C_{7-13}$ аралкилкарбонильную группу (например, бензилкарбонил, фенетилкарбонил);

(30)  $C_{8-13}$ арилалкенилкарбонильную группу (например, стирилкарбонил);

(31) ароматическую гетероциклическую (например, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридил, пиразинил, бензофурил, бензотиенил, хиноксалинил)карбонильную группу (например, фурилкарбонил, тиенилкарбонил, тиазолилкарбонил, пиразолилкарбонил, пиридилкарбонил, пиразинилкарбонил, бензофурилкарбонил, бензотиенилкарбонил, хиноксалинилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы,  $C_{6-14}$ арильной группы,  $C_{7-13}$ аралкильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(32) тетрагидропиранилкарбонильную группу;

(33) 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуранилкарбонильную группу;

(34)  $C_{3-10}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкоксикарбонильную группу (например, циклогексилметоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(35) ароматическую гетероциклическую (например, тиенил, фурил, пиридил, оксазолил, тиазолил, тетразолил, хинолил, индолил) $C_{7-13}$ аралкилоксикарбонильную группу (например, тетразолилбензилоксикарбонил);

(36) ароматическую гетероциклическую (например, тиенил, фурил, пиридил, тиазолил, оксазолил, индолил)карбамоильную группу (например, тиенилкарбамоил, фурилкарбамоил, тиазолилкарбамоил, оксазолилкарбамоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы, и тому подобное.

«Ацильная группа» для X предпочтительно представляет собой:



- (1) карбоксильную группу;  
 (2) карбамоильную группу;  
 (3)  $C_{1-6}$ -алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3

5 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$ -алкоксикарбонильной группы и

$C_{1-6}$ -алкилкарбонилостигруппы (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил,

10 трет-бутоксикарбонил, карбоксиметоксикарбонил, карбоксиэтоксикарбонил, карбоксибутоксикарбонил, карбамоилметоксикарбонил, тиокарбамоилметоксикарбонил, этоксикарбонилметоксикарбонил, этоксикарбонилэтоксикарбонил, метоксикарбонилбутоксикарбонил, этоксикарбонилбутоксикарбонил, 15 трет-бутилкарбонилостиметоксикарбонил);

(4) карбамоильную группу, моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$ -алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{1-6}$ -алкоксигруппы (например, метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил,

20 диэтилкарбамоил, этилметилкарбамоил, пропилкарбамоил, изопропилкарбамоил, бутилкарбамоил, изобутилкарбамоил, трифторэтилкарбамоил, N-метоксиэтил-N-метилкарбамоил);

(5) карбамоил $C_{1-6}$ -алкилкарбамоильную группу, необязательно моно- или 25 дизамещенную  $C_{1-6}$ -алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, карбамоилметилкарбамоил, карбамоилэтилкарбамоил, диметилкарбамоилметилкарбамоил, диметилкарбамоилэтилкарбамоил), и тому подобное. Из них предпочтительной является карбоксильная группа.

В качестве «замещенной гидроксигруппы» для X можно назвать, например, 30 гидроксигруппу, замещенную заместителем, выбранным из  $C_{1-10}$ -алкильной группы,  $C_{2-10}$ -алкенильной группы,  $C_{3-10}$ -циклоалкильной группы,  $C_{3-10}$ -циклоалкенильной группы,  $C_{6-14}$ -арильной группы,  $C_{7-13}$ -аралкильной группы,  $C_{8-13}$ -арилалкенильной группы,  $C_{1-6}$ -алкилкарбонильной группы (например, ацетил, изобутаноил, 35 изопентаноил), 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы (например, фурил, тиенил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, триазолил, пиразолил, пиримидинил), конденсированной ароматической гетероциклической группы (например, индолил) и тому подобное, каждая из которых необязательно замещена.

40 В качестве  $C_{1-10}$ -алкильной группы,  $C_{2-10}$ -алкенильной группы,  $C_{3-10}$ -циклоалкильной группы,  $C_{3-10}$ -циклоалкенильной группы,  $C_{6-14}$ -арильной группы,  $C_{7-13}$ -аралкильной группы и  $C_{8-13}$ -арилалкенильной группы в данном описании могут быть использованы группы, указанные в качестве примеров для «углеводородной группы» «необязательно замещенной углеводородной группы» для 45 указанного выше  $R^1$  или  $R^2$ .

Каждая из указанных выше  $C_{1-10}$ -алкильной группы,  $C_{2-10}$ -алкенильной группы,  $C_{3-10}$ -циклоалкильной группы,  $C_{3-10}$ -циклоалкенильной группы,  $C_{6-14}$ -арильной группы, 50  $C_{7-13}$ -аралкильной группы,  $C_{8-13}$ -арилалкенильной группы,  $C_{1-6}$ -алкилкарбонильной группы, 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы и конденсированной ароматической гетероциклической группы необязательно содержит 1-3 заместителя в замещаемых положениях. В качестве указанных

заместителей можно назвать, например,

атом галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

гидроксигруппу;

цианогруппу;

5

$C_{1-6}$  алкильную группу, обязательно замещенную 1 или 2 заместителями, выбранными из атома галогена (например, фтор, хлор, бром, иод), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил) и карбамоильной группы;

10

$C_{1-6}$  алкоксигруппу, обязательно замещенную 1 или 2 заместителями, выбранными из атома галогена (например, фтор, хлор, бром, иод), карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, трет-бутоксикарбонил);

$C_{1-6}$  алкилтиогруппу (например, метилтио, этилтио);

15

$C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу;

карбоксильную группу;

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил); карбамоильную группу, обязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-10}$  алкильной

20

группой (например, метил, этил, пропил, изопропил, неопентил);

аминогруппу, обязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-10}$  алкильной группой (например, метил, этил, пропил, изопропил, неопентил);

$C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппу;

25

ароматическую гетероциклическую группу (например, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изохазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридил), обязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил, этил), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной

30

группы (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил) и карбамоильной группы;

$C_{1-6}$  алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил);

$C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу (например, метилсульфонил) и тому подобное.

В качестве предпочтительных примеров «замещенной гидроксигруппы» можно

35

указать:

(1)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппу;

(2)  $C_{1-10}$  алкоксигруппу, обязательно замещенную 1-3 заместителями,

выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и

40

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3)  $C_{6-14}$  арилоксигруппу, обязательно замещенную 1-3 заместителями,

выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной

группы,  $C_{1-6}$  алкилтиогруппы, карбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,

45

$C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы,  $C_{1-6}$  алкилсульфинильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы);

50

(4) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу (предпочтительно тиенилокси, тиазолилокси, оксазолилокси, имидазолилокси, триазилокси, пиразолилокси, пиридилокси, пиримидинилокси), обязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа

необязательно замещена 1-2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

5 (5) конденсированную ароматическую гетероциклоксигруппу (предпочтительно индолилокси), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(6) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно пиридил) $C_{1-6}$ алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, 10 выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(7) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно тетразолил) $C_{6-14}$ арилоксигруппу и тому подобное.

15 В качестве «необязательно замещенной тиольной группы» для X можно указать, например, тиольную группу, необязательно замещенную заместителем, выбранным из  $C_{1-10}$ алкильной группы,  $C_{2-10}$ алкенильной группы,  $C_{3-10}$ циклоалкильной группы,  $C_{3-10}$ циклоалкенильной группы,  $C_{6-14}$ арильной группы,  $C_{7-13}$ аралкильной группы,  $C_{8-13}$ арилалкенильной группы,  $C_{1-6}$ алкилкарбонильной группы (например, ацетил, 20 изобутаноил, изопентаноил), 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы (например, фурил, тиенил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, триазолил, пиразолил, пиримидинил), конденсированной ароматической гетероциклической 25 группы (например, индолил) и тому подобное, каждая из которых необязательно замещена.

В качестве  $C_{1-10}$ алкильной группы,  $C_{2-10}$ алкенильной группы,  $C_{3-10}$ циклоалкильной группы,  $C_{3-10}$ циклоалкенильной группы,  $C_{6-14}$ арильной 30 группы,  $C_{7-13}$ аралкильной группы и  $C_{8-13}$ арилалкенильной группы в данном случае можно использовать группы, указанные в качестве примеров «углеводородной группы» «необязательно замещенной углеводородной группы» для указанного выше  $R^1$  или  $R^2$ .

35 Каждая из указанных выше  $C_{1-10}$ алкильной группы,  $C_{2-10}$ алкенильной группы,  $C_{3-10}$ циклоалкильной группы,  $C_{3-10}$ циклоалкенильной группы,  $C_{6-14}$ арильной группы,  $C_{7-13}$ аралкильной группы,  $C_{8-13}$ арилалкенильной группы,  $C_{1-6}$ алкилкарбонильной группы, 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы и 40 конденсированной ароматической гетероциклической группы необязательно содержит 1-3 заместителя в замещаемых положениях. В качестве указанных заместителей можно использовать заместители для  $C_{1-10}$ алкильной группы и тому подобное для «замещенной гидроксигруппы» для указанного выше X.

45 В качестве предпочтительных примеров «необязательно замещенной тиольной группы» можно указать:

(1)  $C_{1-6}$ алкилтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы;

50 (2)  $C_{6-14}$ арилтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$ алкилтиогруппы и карбамоильной группы;

(3) 5 или 6-членную ароматическую гетероциклилтиогруппу (предпочтительно тиенилтио, тиазолилтио, оксазолилтио, имидазолилтио, триазолилтио, пиразолилтио, пиридилтио, пиримидинилтио), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ -алкильной группы, карбоксильной группы,

$C_{1-6}$ -алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы, и тому подобное.

В качестве «необязательно замещенной аминогруппы» для X можно использовать группы, указанные в качестве примеров для указанного выше  $R^4$ .

В качестве «циклической группы» «необязательно замещенной циклической группы» для X можно указать, например, ароматическую углеводородную группу, неароматическую циклическую углеводородную группу, ароматическую гетероциклическую группу, неароматическую гетероциклическую группу и тому подобное.

В качестве ароматической углеводородной группы и ароматической гетероциклической группы можно использовать группы, указанные в качестве примеров для «ароматической группы» «необязательно замещенной ароматической группы» для указанного выше  $R^3$ .

Кроме того, в качестве неароматической гетероциклической группы можно использовать группы, указанные в качестве примеров для «гетероциклической группы» «необязательно замещенной гетероциклической группы» для указанного выше  $R^5$ .

В качестве неароматической циклической углеводородной группы можно указать, например,  $C_{3-10}$ -циклоалкильную группу,  $C_{3-10}$ -циклоалкенильную группу,  $C_{4-10}$ -циклоалкадиенильную группу и тому подобное, каждая из которых необязательно конденсирована с бензольным кольцом.

В качестве  $C_{3-10}$ -циклоалкильной группы,  $C_{3-10}$ -циклоалкенильной группы и  $C_{4-10}$ -циклоалкадиенильной группы можно использовать группы, указанные в качестве примеров для «углеводородной группы» «необязательно замещенной углеводородной группы» для указанного выше  $R^1$  или  $R^2$ .

«Циклическая группа» «необязательно замещенной циклической группы» для X необязательно содержит 1-3 заместителя в замещаемых положениях.

В качестве заместителей в данном случае можно указать, например, заместители, которые указаны в качестве примеров для  $C_{3-10}$ -циклоалкильной группы, указанной в качестве примера для «углеводородной группы» «необязательно замещенной углеводородной группы» для указанного выше  $R^1$  или  $R^2$ .

Заместители предпочтительно представляет собой

$C_{1-6}$ -алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, фтор, хлор, бром, иод), карбамоильной группы, карбоксильной группы и  $C_{1-6}$ -алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил);

атом галогена (например, фтор, хлор, бром, иод);

карбоксильную группу;

$C_{1-6}$ -алкоксикарбонильную группу;

карбамоильную группу и тому подобное.

X представляет собой предпочтительно ацильную группу, замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную тиольную группу или необязательно замещенную аминогруппу, и более предпочтительно ацильную группу. Из них

предпочтительными являются:

(1) карбоксильная группа;

(2) карбамоильная группа;

(3) C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильная группа, необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильной группы и C<sub>1-6</sub>-алкилкарбонилосигруппы;

(4) карбамоильная группа, моно- или дизамещенная C<sub>1-6</sub>-алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и C<sub>1-6</sub>-алкоксигруппы;

(5) карбамоилC<sub>1-6</sub>-алкилкарбамоильная группа, необязательно моно- или дизамещенная C<sub>1-6</sub>-алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и тому подобное, и особенно предпочтительной является карбоксильная группа.

Когда в соединении (I) X представляет собой этоксикарбонильную группу, Q представляет собой двухвалентную углеводородную группу.

Кроме того, соединение (I) не включает:

2,6-диизопропил-3-метиламинометил-4-(4-фторфенил)-5-пентилпиридин [данное соединение называют также

{[4-(4-фторфенил)-2,6-диизопропил-5-пентилпиридин-3-ил]метил}метиламин];

2,6-диизопропил-3-аминометил-4-(4-фторфенил)-5-пентилпиридин [данное соединение называют также

{[4-(4-фторфенил)-2,6-диизопропил-5-пентилпиридин-3-ил]метил}амин];

2,6-диизопропил-3-(диметиламино)метил-4-(4-фторфенил)-5-пентилпиридин [данное соединение называют также

1-[4-(4-фторфенил)-2,6-диизопропил-5-пентилпиридин-3-ил]-N,N-диметилметанамин];

2,6-диизопропил-3-(этиламино)метил-4-(4-фторфенил)-5-пентилпиридин [данное соединение называют также

N-{[4-(4-фторфенил)-2,6-диизопропил-5-пентилпиридин-3-ил]метил}этанамин] и

3-(трет-бутилдиметилсилилоксиметил)-2,6-диизопропил-4-(4-фторфенил)-5-(индолил-5-аминометил)пиридин [данное соединение называют также

N-{[5-({[трет-бутил(диметил)силлил]окси}метил)-4-(4-фторфенил)-2,6-диизопропилпиридин-3-ил]метил}-1H-индол-5-амин].

В качестве предпочтительных примеров соединения (I) можно указать следующие соединения.

[Соединение А]

Соединение, где:

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой C<sub>1-10</sub>-алкильную группу (предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, бутил,

изобутил, неопентил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из C<sub>3-10</sub>-циклоалкильной группы (предпочтительно циклопропил),

C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильной группы (предпочтительно метоксикарбонил) и тому подобное;

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>-арильную группу (C<sub>6-14</sub>-арильная группа является предпочтительно фенилом), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из C<sub>1-6</sub>-алкильной группы (например, метил, этил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод), атома галогена

(например, фтор, хлор, бром, иод) и тому подобное;

$R^4$  представляет собой аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой (например, метил, этил, пропил, изопропил);

5  $L$  представляет собой  $C_{1-10}$  алкиленовую группу (предпочтительно  $-CH_2-$ );

$Q$  представляет собой связь,  $C_{1-10}$  алкиленовую группу или  $C_{2-10}$  алкениленовую группу (предпочтительно связь,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-$ ) и

$X$  представляет собой карбоксильную группу, карбамоильную группу,  
10  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, или карбамоил $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами  
15 галогена.

[Соединение В]

Соединение, где:

$R^1$  и  $R^2$  являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой:

20 (1)  $C_{1-10}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (предпочтительно циклопропил),  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы и тому подобное;

(2)  $C_{6-14}$  арильную группу (предпочтительно фенил), необязательно замещенную 1-3  
25 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, карбамоильной группы и тому подобное; или

(3)  $C_{7-13}$  аралкильную группу (предпочтительно бензил);

$R^3$  представляет собой  $C_{6-14}$  арильную группу ( $C_{6-14}$  арильная группа является  
30 предпочтительно фенилом), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, атома галогена,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, карбоксильной группы, гидроксигруппы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной 1-3 атомами  
35 галогена, и тому подобное;

$R^4$  представляет собой аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой (предпочтительно аминогруппу);

$L$  представляет собой  $C_{1-10}$  алкиленовую группу (предпочтительно  $-CH_2-$ );

40  $Q$  представляет собой связь,  $C_{1-10}$  алкиленовую группу или  $C_{2-10}$  алкениленовую группу (предпочтительно связь,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-$ ) и

$X$  представляет собой:

(1) атом водорода;

45 (2) цианогруппу;

(3) (3a) карбоксильную группу;

(3b) карбамоильную группу;

(3c)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную заместителями,  
50 выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппы;

(3d) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно пиридил, тиазолил, оксазолил, индолил) $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную

заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3e) неароматическую гетероциклическую (предпочтительно оксодиоксолил, оксодиоксоланил, оксо-2-бензофуранил) $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3f)  $C_{7-13}$  аралкилоксикарбонильную группу, необязательно замещенную заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3g) карбамоильную группу, моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной заместителями, выбранными из 1-3 атомов галогена и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы;

(3h) карбамоил $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена;

(3i)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3j) моно- или ди $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3k)  $C_{7-13}$  аралкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы;

(3l) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно пиридил, тиазолил, оксазолил, индолил) $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу;

(3m)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу, необязательно замещенную заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3n)  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, необязательно замещенную заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы;

(3o) азотсодержащую гетероциклическую (предпочтительно пирролидинил, пиперидино, пиперазинил, морфолино)карбонильную группу, необязательно замещенную заместителями, выбранными из гидроксигруппы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3p)  $C_{6-14}$  арилизотсодержащую гетероциклическую (предпочтительно пирролидинил, пиперидино, пиперазинил, морфолино)карбонильную группу, необязательно замещенную атомом галогена;

(3q)  $C_{7-13}$  аралкилизотсодержащую гетероциклическую (предпочтительно пирролидинил, пиперидино, пиперазинил, морфолино)карбонильную группу, необязательно замещенную атомом галогена;

(3r) неароматическую гетероциклическую (предпочтительно оксодиоксолил, оксодиоксоланил, оксо-2-бензофуранил)оксикарбонильную группу; или

(3s) фосфоногруппу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной

группой;

(4)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппу;

(5) (5a)  $C_{1-6}$  алкилтиогруппу, необязательно замещенную заместителями,

5 выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(5b)  $C_{6-14}$  арилтиогруппу (предпочтительно фенилтио), необязательно замещенную заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной

10 группы и  $C_{1-6}$  алкилтиогруппы, или

(5c) 5-членную ароматическую гетероциклтиогруппу (предпочтительно тиазолилтио, оксазолилтио, триазолилтио), необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

15 (6) (6a) аминогруппу;

(6b)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил $C_{1-10}$  алкиламиногруппу

(предпочтительно метоксикарбонилметиламино, этоксикарбонилметиламино, трет-бутоксикарбонилметиламино);

20 (6c) карбокси $C_{1-10}$  алкиламиногруппу;

(6d)  $C_{7-13}$  аралкилоксикарбониламиногруппу;

(6e) карбамоиламиногруппу;

(6f) моно- или ди $C_{1-6}$  алкилкарбамоиламиногруппу;

25 (6g)  $C_{1-6}$  алкилсульфониламиногруппу;

(6h)  $C_{6-14}$  арилсульфониламиногруппу, необязательно замещенную

$C_{1-6}$  алкилсульфонильной группой; или

(6i) ароматическую гетероциклическую (например, пиридил, тиазолил, оксазолил, индолил)сульфониламиногруппу, необязательно замещенную заместителями,

30 выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы и моно- или

ди( $C_{1-6}$  алкилкарбонил)аминогруппы; или

(7) тетразолил, оксоимидазолидинил (предпочтительно 2-оксоимидазолидин-1-ил), диоксоимидазолидинил (предпочтительно 2,4-диоксоимидазолидин-3-ил),

35 оксопиперазинил (предпочтительно 3-оксопиперазин-1-ил), диоксопиперазинил

(предпочтительно 2,3-диоксопиперазин-1-ил, 2,5-диоксопиперазин-1-ил) или

оксодигидрооксадиазолил (предпочтительно 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил).

[Соединение C]

40 Соединение, где  $R^4$  представляет собой аминогруппу и X представляет собой любую из указанных выше групп (3a)-(3s) в указанном выше соединении B.

[Соединение D]

Соединение, где:

45  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , L и Q являются такими, как определено для указанного выше соединения B, X представляет собой:

(1) атом водорода;

(2) цианогруппу;

(3) (3a) карбоксильную группу;

50 (3b) карбамоильную группу;

(3c)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3

заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и



$C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппы;

(3d) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно фурил, тиенил, пиридил, тиазолил, оксазолил, пиазанил, индолил)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу,

5  
необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3e) неароматическую гетероциклическую (предпочтительно оксодиоксолил, оксодиоксоланил, оксо-2-бензофуранил)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу,

10  
необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3f)  $C_{7-13}$  аралкилоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, атома галогена, цианогруппы, нитрогруппы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,

15  
 $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы);

(3g) карбамоильную группу, моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы;

(3h) карбамоил  $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена;

25

(3i)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил  $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

30

(3j) моно- или ди  $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3k)  $C_{7-13}$  аралкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы;

35

(3l) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно пиридил, тиенил, фурил, тиазолил, оксазолил, индолил)  $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

40

(3m)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

45

(3n)  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы;

50

(3o) азотсодержащую гетероциклическую (предпочтительно пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино) карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной

группы и  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы;

(3p)  $C_{6-14}$ арилазотсодержащую гетероциклическую (предпочтительно пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино)карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена;

(3q)  $C_{7-13}$ аралкилазотсодержащую гетероциклическую (предпочтительно пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино)карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена;

(3r) неароматическую гетероциклическую (предпочтительно оксодиоксолил, оксодиоксоланил, оксо-2-бензофуранил)оксикарбонильную группу;

(3s) фосфоногруппу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$ алкильной группой;

(3t) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно тетразолил) $C_{7-13}$ аралкилоксикарбонильную группу;

(3u)  $C_{3-10}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(3v)  $C_{6-14}$ арилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из аминогруппы, необязательно моно- или дизамещенной  $C_{1-6}$ алкильной группой, карбоксильной группы,

$C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы (предпочтительно тетразолил, оксадиазолил), неароматической гетероциклической группы (предпочтительно оксооксадиазолил) и карбамоильной группы; или

(3w) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно тиенил, фурил)карбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4) (4a)  $C_{1-6}$ алкилкарбонилосигруппу;

(4b)  $C_{1-10}$ алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы;

(4c)  $C_{6-14}$ арилоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$ алкилтиогруппы, карбамоильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы,  $C_{1-6}$ алкилсульфонильной группы,  $C_{1-6}$ алкилсульфинильной группы и  $C_{1-6}$ алкильной группы ( $C_{1-6}$ алкильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы);

(4d) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу (предпочтительно тиенилокси, тиазолилокси, оксазолилокси, имидазолилокси, триазолилокси, пиразолилокси, пиридилокси, пиримидинилокси), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы ( $C_{1-6}$ алкильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы), карбоксильной

группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4e) конденсированную ароматическую гетероциклилоксигруппу (предпочтительно индолилокси), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4f) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно пиридил) $C_{1-6}$ алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы; или

(4g) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно тетразолил) $C_{6-14}$ арилоксигруппу;

(5) (5a)  $C_{1-6}$ алкилтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы;

(5b)  $C_{6-14}$ арилтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$ алкилтиогруппы и карбамоильной группы, или

(5c) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклитиогруппу (предпочтительно тиенилтио, тиазолилтио, оксазолилтио, имидазолитио, триазолитио, пиразолитио, пиридилтио, пиримидинитио), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(6) (6a) аминогруппу;

(6b)  $C_{1-6}$ алкоксикарбонил $C_{1-10}$ алкиламиногруппу;

(6c) карбокси $C_{1-10}$ алкиламиногруппу;

(6d)  $C_{7-13}$ аралкилоксикарбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(6e) карбамоиламиногруппу;

(6f) моно- или ди $C_{1-6}$ алкилкарбамоиламиногруппу;

(6g)  $C_{1-6}$ алкилсульфониламиногруппу;

(6h)  $C_{6-14}$ арилсульфониламиногруппу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$ алкилсульфонильной группой;

(6i) ароматическую гетероциклическую (например, пиридил, тиазолил, оксазолил, индолил)сульфониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы и моно- или ди( $C_{1-6}$ алкилкарбонил)аминогруппы;

(6j) моно- или ди( $C_{1-6}$ алкилкарбонил)аминогруппу;

(6k)  $C_{3-10}$ циклоалкилкарбониламиногруппу;

(6l)  $C_{6-14}$ арилкарбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, необязательно галогенированной  $C_{1-6}$ алкильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы (предпочтительно тетразолил, оксадиазолил), неароматической

гетероциклической группы (предпочтительно оксооксадиазолил) и карбамоильной группы;

(6m)  $C_{7-13}$ аралкилкарбониламиногруппу;

(6n)  $C_{8-13}$ арилалкенилкарбониламиногруппу;

(6o) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изохазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридил, пиразинил, бензофурил, бензотиенил, хиноксалинил)карбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы,

$C_{6-14}$ арильной группы,  $C_{7-13}$ аралкильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(6p) азотсодержащую гетероциклическую (предпочтительно пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино)карбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы

( $C_{1-6}$ алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(6q)  $C_{6-14}$ арилазотсодержащую гетероциклическую (например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино)карбониламиногруппу;

(6r) тетрагидропиранилкарбониламиногруппу;

(6s) 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуранилкарбониламиногруппу;

(6t)  $C_{1-6}$ алкоксикарбониламиногруппу, необязательно амещенную  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группой;

(6u)  $C_{6-14}$ арилоксикарбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(6v)  $C_{7-13}$ аралкилкарбамоиламиногруппу или

(6w) ароматическую гетероциклическую (предпочтительно тиазолил, оксазолил)карбамоиламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы; или

(7) (7a) тетразолил;

(7b) оксоимидазолидинил (предпочтительно 2-оксоимидазолидин-1-ил);

(7c) диоксиимидазолидинил (предпочтительно 2,4-диоксиимидазолидин-3-ил, 2,4-диоксиимидазолидин-1-ил), необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы и  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы;

(7d) оксопиперазинил (предпочтительно 3-оксопиперазин-1-ил);

(7e) диоксопиперазинил (предпочтительно 2,3-диоксопиперазин-1-ил, 2,5-диоксопиперазин-1-ил);

(7f) оксодигидрооксадиазолил (предпочтительно

5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил);

(7g) диоксиизоиндолил;

(7h) оксазолил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группой;

(7i) диоксооксазолидинил (предпочтительно 2,4-диоксооксазолидин-5-ил) или

диоксотиазолидинил (предпочтительно 2,4-диоксотиазолидин-5-ил), каждый из которых необязательно замещен  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(7j) 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-ил или 4-оксо-2-тиоксо-1,3-оксазолидин-5-ил, каждый из которых необязательно замещен  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(7k) 1,3(2H,5H)-диоксотетрагидроимидазо[1,5-a]пиридинил;

(7l) 1,3(2H,5H)-диоксо-10,10a-дигидроимидазо[1,5-b]изохинолинил или

(7m)  $C_{6-14}$  арильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группой.

[Соединение E]

Указанное выше соединение D, где:

$R^1$  и  $R^2$  являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой  $C_{1-10}$  алкильную группу (предпочтительно  $R^1$  представляет собой изобутил- или неопентил;  $R^2$  представляет собой метил);

$R^3$  представляет собой  $C_{6-14}$  арильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой ( $R^3$  предпочтительно представляет собой 4-метилфенил);

$R^4$  представляет собой аминогруппу и

X представляет собой указанную выше группу (3a), (3c), (3f), (3o), (3v), (4d), (5b), (6l) или (6o) [предпочтительно (3a), (3o), (3v), (4d) или (6o)].

[Соединение F]

5-(Аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновая кислота (пример 22);

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновая кислота (пример 40);

метил-3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-метил-1H-пиразоле-4-карбоксилат (пример 305);

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-3-ил]метил}амин (пример 312);

метил-3-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензоат (пример 336);

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]изоксазоле-4-карбоксамид (пример 350); или их соль (предпочтительно гидрохлорид, трифторацетат, фумарат).

В качестве соли соединения (I) предпочтительной является фармакологически приемлемая соль. Примеры такой соли включают соли с неорганическими основаниями, соли с органическими основаниями, соли с неорганическими кислотами, соли с органическими кислотами, соли с основными или кислыми аминокислотами и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с неорганическим основанием включают соли щелочных металлов, такие как натриевая соль, калиевая соль и тому подобное; соли щелочноземельных металлов, такие как кальциевая соль, магниевая соль и тому подобное; алюминиевая соль; аммониевая соль и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соль с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, этаноламином, диэтаноламином, триэтаноламином, трометиламином [трис(гидроксиметил)метиламин], трет-бутиламином, циклогексиламином, бензиламином, дициклогексиламином, N,N-дибензилэтилендиамином и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают соль с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с органической кислотой включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с основной аминокислотой включают соль с аргинином, лизином, орнитином и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с кислой аминокислотой включают соль с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и тому подобное.

Из указанных выше солей предпочтительными являются соль с неорганической кислотой и соль с органической кислотой и наиболее предпочтительными являются гидрохлорид, трифторацетат, фумарат и тому подобное.

Пролекарство соединения (I) - это соединение, которое превращается в соединение (I) в результате взаимодействия с ферментом, кислотой желудка и тому подобное в физиологических условиях в организме, то есть соединение, которое превращается в соединение (I) в результате ферментативного окисления, восстановления, гидролиза и тому подобное, и соединение, которое превращается в соединение (I) в результате гидролиза и тому подобное под действием желудочной кислоты и тому подобное. Примеры пролекарства соединения (I) включают соединение, в котором аминогруппа соединения (I) ацилирована, алкилирована, фосфорилирована (например, соединение, где аминогруппа соединения (I) эйкозаноилирована, аланилирована, пентиламинокарбонилирована, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метоксикарбонилирована, тетрагидрофуранилирована, пирролидилметилирована, пивалоилоксиметилирована, трет-бутилирована и тому подобное); соединение, в котором гидроксигруппа соединения (I) ацилирована, алкилирована, фосфорилирована, борирована (например, соединение, где гидроксигруппа соединения (I) ацетилирована, пальмитоилирована, пропаноилирована, пивалоилирована, сукцинилирована, фумарилирована, аланилирована, диметиламинометилкарбонилирована и тому подобное); соединение, в котором карбоксильная группа соединения (I) этерифицирована или амидирована (например, соединение, где карбоксильная группа соединения (I) этилэтерифицирована, фенилэтерифицирована, карбоксиметилэтерифицирована, диметиламинометилэтерифицирована, пивалоилоксиметилэтерифицирована, этоксикарбонилоксиэтилэтерифицирована, фталидилэтерифицирована, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метилэтерифицирована, циклогексилоксикарбонилэтилэтерифицирована, метиламедирована и тому подобное. Указанные соединения могут быть получены из соединения (I) известными как таковые способами.

Пролекарство соединения (I) может быть соединением, которое превращается в соединение (I) в физиологических условиях, как описано в Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

5 Соединение (I) может быть мечено изотопом (например,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  и тому подобное) и тому подобное.

Соединение (I) может быть безводным или гидратом.

10 Соединение (I) и его пролекарство (далее иногда называемые просто как соединение настоящего изобретения) проявляют низкую токсичность и могут быть использованы в качестве средства для профилактики или лечения различных заболеваний у указанных ниже млекопитающих (например, человек, мышь, крыса, кролик, собака, кошка, крупный рогатый скот, лошадь, свинья, обезьяна и тому подобное) как таковые или в смеси с фармакологически приемлемым носителем и подобным, образуя фармацевтическую композицию.

15 В данном случае в качестве фармакологически приемлемого носителя используют органические или неорганические носители, традиционно используемые в качестве материалов для получения фармацевтических препаратов, которые добавляют в виде эксципиента, лубриканта, связывающего вещества, дезинтегранта для твердых  
20 препаратов и растворителя, веществ, способствующих растворению, суспендирующего средства, средства, обеспечивающего изотоничность раствора, буфера, успокаивающего средства и тому подобное для жидких препаратов. При необходимости можно использовать такую добавку к фармацевтическим препаратам, как консервант, антиоксидант, красящее вещество, подслащивающее вещество и тому  
25 подобное.

Предпочтительные примеры эксципиента включают лактозу, сахарозу, D-маннит, D-сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, декстрин, кристаллическую целлюлозу, низкозамещенную  
30 гидроксипропилцеллюлозу, натрийгидроксипропилцеллюлозу, порошковидную аравийскую камедь, пуллулан, легкий кремниевый ангидрид, синтетический алюмосиликат, метасиликат алюмината магния и тому подобное.

Предпочтительные примеры лубриканта включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк, коллоидальный диоксид кремния и тому подобное.

35 Предпочтительные примеры связывающего вещества включают предварительно желатинизированный крахмал, сахарозу, желатин, порошковидную аравийскую камедь, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, кристаллическую целлюлозу, сахарозу, D-маннит, трегалозу, декстрин, пуллулан,  
40 гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и тому подобное.

Предпочтительные примеры дезинтегранта включают лактозу, сахарозу, крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальцийкарбоксиметилцеллюлозу, натрийкроскармеллозу, натрийкарбоксиметилкрахмал, легкий кремниевый ангидрид, низкозамещенную  
45 гидроксипропилцеллюлозу и тому подобное.

Предпочтительные примеры растворителя включают воду для инъекции, физиологический солевой раствор, раствор Рингера, спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло, хлопковое  
50 масло и тому подобное.

Предпочтительные примеры веществ, способствующих растворению, включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, трегалозу, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия,

салицилат натрия, ацетат натрия и тому подобное.

Предпочтительные примеры суспендирующего средства включают  
поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат  
натрия, лауриламинопропионат, лецитин, бензалконийхлорид, бензэтонийхлорид,  
5 глицеролмоностеарат и тому подобное; гидрофильные полимеры, такие как  
поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрийкарбоксиметилцеллюлоза,  
метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза,  
10 гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное; полисорбаты, полиоксиэтиленовое  
гидрогенизированное касторовое масло, и тому подобное.

Предпочтительные примеры средства, обеспечивающего изотоничность раствора,  
включают хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит, глюкозу и тому подобное.

Предпочтительные примеры буфера включают фосфатный буфер, ацетатный  
буфер, карбонатный буфер, цитратный буфер и тому подобное.

15 Предпочтительные примеры успокаивающего средства включают бензиловый  
спирт и тому подобное.

Предпочтительные примеры консерванта включают п-оксибензоаты, хлорбутанол,  
бензиловый спирт, фенетиловый спирт, дегидроуксусную кислоту, сорбиновую  
20 кислоту и тому подобное.

Предпочтительные примеры антиоксиданта включают сульфит, аскорбат и тому  
подобное.

Предпочтительные примеры красящего вещества включают съедобные  
водорастворимые смоляные пигменты (например, пищевые красители, такие как  
25 пищевой краситель красный № 2 и 3, пищевой краситель желтый № 4 и 5, пищевой  
краситель синий № 1 и 2 и тому подобное), водонерастворимые красочные лаки  
(например, алюминиевая соль указанного выше съедобного водорастворимого  
смоляного пигмента и тому подобное), природные пигменты (например, бетакаротен,  
30 хлорофил, красный железистый пигмент и т.д.) и тому подобное.

Предпочтительные примеры подслащивающего вещества включают  
натрийсахарин, глициризинат дикалия, аспартам, стевия и тому подобное.

Дозированной формой вышеописанной фармацевтической композиции является,  
например, пероральное средство, такое как таблетки (включая подъязычные таблетки  
35 и разжевываемые таблетки), капсулы (включая мягкие капсулы и микрокапсулы),  
гранулы, порошки, пастилки, сиропы, эмульсии, суспензии и тому подобное; или  
парентеральное средство, такое как формы для инъекций (например, формы для  
подкожных инъекций, внутривенных инъекций, внутримышечных инъекций,  
40 внутрибрюшинных инъекций, капельных вливаний и т.д.), наружные средства  
(например, препараты для чрескожного введения, мази и т.д.), суппозитории  
(например, ректальные суппозитории, вагинальные суппозитории и т.д.), пилюли,  
назальные препараты, легочные препараты (формы для ингаляции), глазные  
препараты и тому подобное. Указанные дозированные формы можно безопасно  
45 вводить пероральным или парентеральным путем.

Указанные средства могут представлять собой препараты с регулируемым  
высвобождением, такие как препараты с быстрым высвобождением и препараты с  
длительным высвобождением (например, микрокапсулы с длительным  
50 высвобождением).

Фармацевтическая композиция может быть получена методом, обычно  
используемым в области фармацевтики, таким как метод, описанный в фармакопее  
Японии, и тому подобное. Конкретные способы получения фармацевтических



препаратов подробно описаны ниже.

Хотя содержание соединения настоящего изобретения в фармацевтической композиции изменяется в зависимости от дозированной формы, дозы соединения настоящего изобретения и тому подобное, оно составляет, например,  
5 приблизительно 0,1-100 мас. %.

Пероральное средство получают, например, добавляя к активному компоненту эксципиенты (например, лактоза, сахароза, крахмал, D-маннит и тому подобное), дезинтегранты (например, кальцийкарбоксиметилцеллюлоза и тому подобное),  
10 связывающие вещества (например, предварительно желатинизированный крахмал, порошковидная аравийская камедь, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон и тому подобное), лубриканты (например, тальк, стеарат магния, полиэтиленгликоль 6000 и тому подобное) и тому подобное, формируя прессованием полученную смесь и, когда необходимо, покрывая ее  
15 основой для нанесения покрытия для маскировки вкуса, придания способности растворения в кишечнике или способности длительного высвобождения способом, известным самим по себе.

Примеры основы для нанесения покрытия включают основу для получения сахарного покрытия, основу для получения водорастворимой пленки, основу для  
20 получения энтеросолюбильной пленки, основу для получения пленки, обеспечивающей длительное высвобождение активного компонента.

В качестве основы для получения сахарного покрытия можно использовать сахарозу, если необходимо, вместе с одной или более добавками, выбранными из  
25 талька, осажденного карбоната кальция, желатина, порошковидной аравийской камеди, пуллулана, карнаубского воска и тому подобное.

В качестве основы для получения водорастворимой пленки используют, например, полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза,  
30 гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилгидроксипропилцеллюлоза и тому подобное; синтетические полимеры, такие как диэтиламиноацетат поливинилацетата, сополимер E аминоалкилметакрилата [Eudragit E, торговый знак, Roehm Pharma], поливинилпирролидон и тому подобное; полисахариды, такие как пуллулан и тому подобное; и тому подобное.

В качестве основы для получения энтеросолюбильной пленки, используют, например, полимеры целлюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза,  
35 ацетофталат целлюлозы и тому подобное; полимеры акриловой кислоты, такие как сополимер L метакриловой кислоты [Eudragit L, торговый знак, Roehm Pharma], сополимер LD метакриловой кислоты [Eudragit L-30D55, торговый знак, Roehm Pharma], сополимер S метакриловой кислоты [Eudragit S, торговый знак, Roehm Pharma] и тому подобное; натуральные продукты, такие как шеллак и тому подобное; и тому подобное.

В качестве основы для нанесения покрытия для получения пленки, обеспечивающей длительное высвобождение, используют, например, полимеры целлюлозы, такие как  
45 этилцеллюлоза и тому подобное; полимеры акриловой кислоты, такие как сополимер RS аминоалкилметакрилата [Eudragit RS, торговый знак, Roehm Pharma], суспензия сополимера этилакрилата и метилметакрилата [Eudragit NE, торговый  
50 знак, Roehm Pharma] и тому подобное.

Во время применения могут быть смешаны два или более видов указанных выше основ для нанесения покрытия в подходящем соотношении. Кроме того, во время

покрытия может быть использовано светозащитное вещество, такое как оксид титана, оксид железа(3) и тому подобное.

Инъекционную дозированную форму получают растворением, суспендированием или эмульгированием активного компонента в водном растворителе (например, 5 дистиллированная вода, физиологический солевой раствор, раствор Рингера и тому подобное) или масляном растворителе (например, растительное масло, такое как оливковое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло и тому подобное, вместе с диспергирующим агентом (например, полисорбат 80, 10 полиоксиэтиленовое гидрогенизированное касторовое масло 60, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза, альгинат натрия и тому подобное), консервантом (например, метилпарабен, пропилпарабен, бензиловый спирт, хлорбутанол, фенол и тому подобное), веществом, обеспечивающим изотоничность раствора (например, хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит, глюкоза и тому подобное). На данной 15 стадии при необходимости могут быть использованы добавки, такие как вещества, способствующие растворению (например, салицилат натрия, ацетат натрия и тому подобное), стабилизаторы (например, человеческий сывороточный альбумин и тому подобное), успокаивающие вещества (например, бензиловый спирт и тому подобное) 20 и тому подобное.

Соединение настоящего изобретения проявляет низкую токсичность (такую как острая токсичность, хроническая токсичность, генетическая токсичность, репродукционная токсичность, сосудистая токсичность, канцерогенность), вызывает 25 незначительные побочные эффекты и может быть использовано в качестве средства для профилактики, лечения или диагностики различных заболеваний у млекопитающих (например, человек, крупный рогатый скот, лошадь, собака, кошка, обезьяна, мышь, крыса, особенно человек).

Соединение настоящего изобретения обладает высокой ингибирующей пептидазу 30 активностью и может подавлять вызываемую пептидазой деградацию физиологически активного вещества, такого как пептидные гормоны, цитокины, нейротрансмиттеры и тому подобное.

Примеры пептидных гормонов включают глюкагон-подобный пептид-1 (GLP-1), глюкагон-подобный пептид-2 (GLP-2), GIP, гормон высвобождения гормона 35 роста (GHRH) и тому подобное.

Примеры цитокинов включают хемокин, такой как RANTES, и тому подобное.

Примеры нейротрансмиттеров включают нейропептид Y и тому подобное.

Примеры пептидаз включают

- 40 ЕС 3.4.11.1 (лейциламинопептидаза),
- ЕС 3.4.11.2 (мембранная аланинаминопептидаза),
- ЕС 3.4.11.3 (цистиниламинопептидаза),
- ЕС 3.4.11.4 (трипептидная аминопептидаза),
- ЕС 3.4.11.5 (пролиламинопептидаза),
- 45 ЕС 3.4.11.6 (аминопептидаза В),
- ЕС 3.4.11.7 (глутамиламинопептидаза),
- ЕС 3.4.11.9 (Хаа-Pro аминопептидаза),
- ЕС 3.4.11.10 (бактериальная лейсиламинопептидаза),
- 50 ЕС 3.4.11.13 (кlostридиаламинопептидаза),
- ЕС 3.4.11.14 (цитозольная аланиламинопептидаза),
- ЕС 3.4.11.15 (лизиламинопептидаза),
- ЕС 3.4.11.16 (Хаа-Trp аминопептидаза),

- ЕС 3.4.11.17 (триптофаниламинопептидаза),  
 ЕС 3.4.11.18 (метиониламинопептидаза),  
 ЕС 3.4.11.19 (D-стереоспецифическая аминокептидаза),  
 ЕС 3.4.11.20 (аминокептидаза Еу),  
 5 ЕС 3.4.11.21 (аспартиламинопептидаза),  
 ЕС 3.4.11.22 (аминокептидаза I),  
 ЕС 3.4.13.3 (Хаа-His дипептидаза),  
 ЕС 3.4.13.4 (Хаа-Arg дипептидаза),  
 10 ЕС 3.4.13.5 (Хаа-метил-His дипептидаза),  
 ЕС 3.4.13.7 (Glu-Glu дипептидаза),  
 ЕС 3.4.13.9 (Хаа-Pro дипептидаза),  
 ЕС 3.4.13.12 (Met-Хаа дипептидаза),  
 ЕС 3.4.13.17 (нестереоспецифическая дипептидаза),  
 15 ЕС 3.4.13.18 (цитозольная неспецифическая дипептидаза),  
 ЕС 3.4.13.19 (мембранная дипептидаза),  
 ЕС 3.4.13.20 (бета-Ala-His дипептидаза),  
 ЕС 3.4.14.1 (дипептидилпептидаза I),  
 20 ЕС 3.4.14.2 (дипептидилпептидаза II),  
 ЕС 3.4.14.4 (дипептидилпептидаза III),  
 ЕС 3.4.14.5 (дипептидилпептидаза IV),  
 ЕС 3.4.14.6 (дипептидилдипептидаза),  
 ЕС 3.4.14.9 (трипептидилпептидаза I),  
 25 ЕС 3.4.14.10 (трипептидилпептидаза II),  
 ЕС 3.4.14.11 (Хаа-Pro дипептидилдипептидаза) и тому подобное в соответствии с

классификацией Международного союза биохимии и молекулярной биологии. В качестве пептидазы можно также указать FAR $\alpha$ , DPP8, DPP9 и тому подобное.

- 30 Из указанных примеров пептидаз предпочтительными являются ЕС 3.4.14.1, ЕС 3.4.14.2, ЕС 3.4.14.4, ЕС 3.4.14.5, ЕС 3.4.14.6, ЕС 3.4.14.9, ЕС 3.4.14.10 и ЕС 3.4.14.11. Особенно предпочтительной является ЕС 3.4.14.5 (дипептидилпептидаза IV).

- Соединение настоящего изобретения может также кроме ингибирующего действия на пептидазу одновременно обладать антагонистическим действием на глюкагон и ингибирующим действием на СЕТР. Когда соединение настоящего изобретения одновременно обладает указанными действиями, оно более эффективно как средство для профилактики или лечения диабета (например, диабет типа 1, диабет типа 2, сахарный диабет беременных и т.д.) и гиперлипидемии (например, гипертриглицеридемия, гиперхолестеремия, гипоЛПВПемия, гиперлипидемия после приема пищи и т.д.).

- Соединение настоящего изобретения полезно в качестве средства для профилактики или лечения диабета (например, диабет типа 1, диабет типа 2, сахарный диабет беременных и тому подобное); средства для профилактики или лечения гиперлипидемии (например, гипертриглицеридемия, гиперхолестеремия, гипоЛПВПемия, гиперлипидемия после приема пищи и тому подобное); средства для профилактики или лечения артериосклероза; средства для профилактики или лечения нарушенной толерантности к глюкозе [IGT]; средства, усиливающего секрецию инсулина, и средства для предупреждения развития нарушенной толерантности к глюкозе в диабет.

Что касается диагностических показателей, то в 1999 г. Японское диабетическое общество (Japan Diabetes Society) сообщило новые диагностические показатели.

Согласно указанному сообщению диабет - это состояние, при котором уровень глюкозы в крови (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) натощак составляет не ниже чем 126 мг/дл, при определении толерантности к глюкозе при пероральном приеме 75 г глюкозы (75 г OGTT) уровень (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) через 2 часа составляет не ниже чем 200 мг/дл и уровень глюкозы в крови (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) не натощак составляет не ниже чем 200 мг/дл. Состояние, не подпадающее под указанные выше критерии диабета и отличающееся от «состояния, при котором уровень глюкозы в крови (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) натощак составляет не ниже чем 110 мг/дл или при определении толерантности к глюкозе при пероральном приеме 75 г глюкозы (75 г OGTT) уровень (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) через 2 часа составляет не ниже чем 140 мг/дл» (нормальный тип), называется состоянием «пограничного типа».

Кроме того, в 1997 г. сообщила новые диагностические показатели ADA (Американская диабетическая ассоциация), а в 1998 г. - ВОЗ (WHO).

Согласно указанным сообщениям диабет - это состояние, при котором уровень глюкозы в крови (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) натощак составляет не ниже чем 126 мг/дл и при определении толерантности к глюкозе при пероральном приеме 75 г глюкозы уровень (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) через 2 часа составляет не ниже чем 200 мг/дл.

Согласно указанным выше сообщениям нарушенная толерантность к глюкозе - это состояние, при котором уровень глюкозы в крови (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) натощак составляет ниже чем 126 мг/дл и при определении толерантности к глюкозе при пероральном приеме 75 г глюкозы уровень (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) через 2 часа составляет не ниже чем 140 мг/дл и ниже чем 200 мг/дл. Согласно сообщению ADA состояние, при котором уровень глюкозы в крови (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) натощак составляет не ниже чем 110 мг/дл и ниже чем 120 мг/дл, называется IFG (нарушенная глюкоза натощак). Согласно сообщению ВОЗ среди состояний IFG (нарушенная глюкоза натощак) состояние, при котором при определении толерантности к глюкозе при пероральном приеме 75 г глюкозы уровень (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) через 2 часа составляет ниже чем 140 мг/дл, называется IFG (нарушенная гликемия натощак).

Соединение настоящего изобретения может быть также использовано в качестве средства для профилактики или лечения диабета, состояния пограничного типа, нарушенной толерантности к глюкозе, IFG (нарушенная глюкоза натощак) и IFG (нарушенная гликемия натощак) при определении по указанным выше новым диагностическим показателям. Кроме того, соединение настоящего изобретения может предотвратить развитие состояния пограничного типа, нарушенной толерантности к глюкозе, IFG (нарушенная глюкоза натощак) или IFG (нарушенная гликемия натощак) в диабет.

Соединение настоящего изобретения может быть также использовано в качестве средства для профилактики или лечения, например, диабетических осложнений [например, нейропатия, нефропатия, ретинопатия, катаракта, макроангиопатия, остеопения, гиперосмолярная диабетическая кома, инфекционное заболевание (например, респираторная инфекция, инфекция мочевого тракта, желудочно-кишечная инфекция, инфекции мягких тканей кожи, инфекция нижней конечности и тому подобное), диабетическая гангрена, ксеростомия, гипакузия, цереброваскулярное

нарушение, нарушение периферического кровообращения и тому подобное], ожирения, остеопороза, кахексии (например, опухолевая кахексия, туберкулезная кахексия, диабетическая кахексия, кахексия при заболевании крови, кахексия при эндокринном заболевании, кахексия при инфекционном заболевании или кахексия вследствие синдрома приобретенного иммунодефицита), жировой инфильтрации печени, гипертензии, синдрома поликистоза яичников, заболевания почек (например, диабетическая нефропатия, гломерулярный нефрит, гломерулосклероз, нефротический синдром, гипертензивный нефросклероз, терминальная стадия почечной недостаточности и тому подобное), мышечной дистрофии, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта (например, церебральный инфаркт, церебральная апоплексия), болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, страха, деменции, синдрома инсулинорезистентности, синдрома Х, метаболического синдрома, гиперинсулинемии, вызванного гиперинсулинемией сенсорного нарушения, опухоли (например, лейкоз, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак кожи и тому подобное), синдрома раздраженного кишечника, острой или хронической диареи, воспалительных заболеваний (например, хронический ревматоидный артрит, деформирующий спондилит, остеоартрит, люмбаго, подагра, постоперационное или травматическое воспаление, туменция, невралгия, фаринголарингит, цистит, гепатит (включая неалкогольный стеатогепатит), пневмония, панкреатит, энтерит, воспалительные заболевания кишечника (включая воспалительное заболевание толстой кишки), язвенный колит, повреждение слизистой оболочки желудка (включая повреждение слизистой оболочки желудка, вызываемое аспирином) и тому подобное), небольшой травмы слизистой оболочки кишки, малабсорбции, нарушения функции яичка, синдрома ожирения внутренних органов и тому подобное.

Соединение настоящего изобретения может быть также использовано для уменьшения количества внутреннего жира, сдерживания накопления внутреннего жира, улучшения гликометаболизма, улучшения метаболизма липидов, угнетения продукции окисленных ЛПНП, улучшения метаболизма липопротеинов, улучшения метаболизма в коронарных артериях, профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений, профилактики и лечения осложнений при сердечной недостаточности, уменьшения кровяного остатка, профилактики и лечения ановуляции, профилактики и лечения гипертрихоза, профилактики и лечения гиперандрогенемии, улучшения функции поджелудочной железы ( $\beta$ -клеток), регенерации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, способствования регенерации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, регулирования аппетита и тому подобное.

Соединение настоящего изобретения может быть также использовано для вторичной профилактики и предупреждения развития указанных выше различных заболеваний (например, в случае сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и тому подобное).

Соединение настоящего изобретения является глюкозозависимым средством усиления секреции инсулина, которое избирательно способствует секреции инсулина у пациентов, страдающих гипергликемией (например, пациентов, имеющих уровень глюкозы в крови натощак не менее 126 мг/дл или при определении толерантности к глюкозе при пероральном приеме 75 г глюкозы уровень через 2 ч не ниже 140 мг/дл, и тому подобное). Таким образом, соединение настоящего изобретения полезно в качестве безопасного средства для профилактики или лечения диабета с низким риском вызываемых инсулином сосудистых осложнений, индукции гипогликемии и тому подобное.

Соединение настоящего изобретения полезно также в качестве терапевтического средства против диабета с побочной недостаточностью реагирования на сульфонилмочевину и оказывает превосходный эффект на секрецию инсулина и гипогликемический эффект на больных диабетом, у которых соединения сульфонилмочевины и быстродействующие средства усиления секреции инсулина недостаточно способны обеспечить эффект секреции инсулина и, следовательно, не способны обеспечить достаточный гипогликемический эффект.

В качестве сульфонилмочевины в данном случае можно назвать соединение, имеющее скелет сульфонилмочевины, или его производное, такие как толбутуамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликлопирамид, глимепирид, глипизид, глибузол и тому подобное.

В качестве быстродействующего средства усиления секреции инсулина можно назвать соединение, которое промотирует секрецию инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы так же, как сульфонилмочевина, хотя и не имея структуры сульфонилмочевины, такое как глиниды (например, репаглинид, сенаглинид, натеглид, митиглинид, гидрат их кальциевой соли и т.д.) и тому подобное.

Доза соединения настоящего изобретения изменяется в зависимости от субъекта введения, пути введения, заболевания-мишени, состояния и тому подобное, но соединение настоящего изобретения как активный компонент назначают в единичной дозе обычно примерно 0,01-100 мг/кг массы тела, предпочтительно 0,05-30 мг/кг массы тела, более предпочтительно 0,1-10 мг/кг массы тела в случае, например, перорального введения взрослым больным диабетом. Указанную дозу желательно вводить 1-3 раза в сутки.

Соединение настоящего изобретения может быть использовано в комбинации с такими лекарственными средствами, как терапевтическое средство от диабета, терапевтическое средство от диабетических осложнений, антигиперлипемическое средство, антигипертензивное средство, средство против ожирения, диуретик, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, антитромботическое средство, терапевтическое средство от остеопороза, средство от деменции, средство для улучшения эректильной дисфункции, терапевтическое средство для лечения недержания или поллакиурии, терапевтическое средство для лечения дизурии и тому подобное (далее такое лекарственное средство называют как комбинируемое лекарственное средство). В данном случае распределение во времени введения соединения настоящего изобретения и комбинируемого лекарственного средства не ограничивают. Их можно вводить субъекту введения одновременно или поочередно. Кроме того, соединение настоящего изобретения и комбинируемое лекарственное средство можно вводить как два вида препаратов, каждый из которых содержит активный компонент, или как единый препарат, содержащий оба активных компонента.

Подходящая доза комбинируемого лекарственного средства может быть определена на основе клинически используемой дозы. Подходящее соотношение соединения настоящего изобретения и комбинируемого лекарственного средства может быть определено в зависимости от субъекта введения, пути введения, заболевания-мишени, состояния, комбинации и тому подобное. Когда, например, субъектом введения является человек, комбинируемое лекарственное средство используют в количестве 0,01-100 частей по массе на 1 часть по массе соединения настоящего изобретения.

В качестве терапевтического средства от диабета можно указать препараты

инсулина (например, препараты инсулина животных, экстрагируемые из поджелудочной железы коровы или быка и свиньи; препараты инсулина человека, генетически синтезируемые с использованием *Escherichia coli* или дрожжей; цинк-инсулин; протамин-цинк-инсулин; фрагмент или производное инсулина (например, INS-1 и т.д.), пероральный препарат инсулина и тому подобное), инсулиносенсибилизаторы (например, пиоглитазон или его соль (предпочтительно гидрохлорид), розиглитазон или его соль (предпочтительно малеат), регликсан (JTT-501), GI-262570, нетоглитазон (MCC-555), YM-440, DRF-2593, BM-13.1258, KRP-297, R-119702, ривоглитазон (CS-011), FK-614, соединения, описанные в WO99/58510 (например, (E)-4-[4-(5-метил-2-фенил-4-оксазолметокси)бензилоксиамино]-4-фенилмасляная кислота), соединения, описанные в WO01/38325, теаглитазар (AZ-242), рагаглитазар (NN-622), мураглитазар (BMS-298585), ONO-5816, BM-13-1258, LM-4156, MBX-102, LY-519818, MX-6054, LY-510929, балаглитазон (NN-2344), T-131 или его соль, THR-0921 и т.д.), агонист PPAR $\gamma$ , антагонист PPAR $\gamma$ , двойной агонист PPAR $\gamma/\alpha$ , ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (например, воглибоз, акарбоз, миглитол, эмиглитат и т.д.), бигуаниды (например, фенформин, метформин, буформин или их соли (например, гидрохлорид, фумарат, сукцинат) и т.д.), средства, усиливающие секрецию инсулина [сульфонилмочевина (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликлопирамид, глимепирид, глипизид, глибузол и т.д.), репаглинид, сенаглинид, натеглид, митиглинид или гидрат их кальциевой соли], агонист GPR40, агонист рецептора GLP-1 [например, GLP-1, GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (эксендин-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>, CJC-1131], агонисты амилина (например, прамлинтид и т.д.), ингибиторы фосфотирозинфосфатазы (например, ванадат натрия и т.д.), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (например, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, LAF-237, P93/01, TS-021, MK-431, BMS-477118 и т.д.), агонист  $\beta$ 3 (например, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 и т.д.), ингибиторы глюконеогенеза (например, ингибитор гликогенфосфорилазы, ингибитор глюкоза-6-фосфатазы, антагонист глюкагона и т.д.), ингибиторы SGLT (совместный переносчик натрия и глюкозы) (например, T-1095 и т.д.), ингибиторы 11 $\beta$ -гидроксистероидной дегидрогеназы (например, BVT-3498 и т.д.), адипонектин или его агонист, ингибиторы ИКК (например, AS-2868 и т.д.), лекарственные средства, повышающие устойчивость к лептину, агонисты соматостатинового рецептора (соединения, описанные в WO01/25228, WO03/42204, WO98/44921, WO98/45285, WO99/22735 и т.д.), активаторы глюкокиназы (например, Ro-28-1675) и тому подобное.

Примеры терапевтического средства от диабетических осложнений включают ингибиторы альдозоредуктазы (например, толрестат, эпалрестат, ценарестат, цополрестат, миналрестат, фидарестат (SNK-860), CT-112 и т.д.), нейротрофические факторы и увеличивающие их лекарственные средства (например, NGF, NT-3, BDNF, промоторы продукции и секреции нейротропина, описанные в WO01/14372 (например, 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-1-имиазолил)-5-[3-(2-метилфенокси)пропил]оксазол и т.д.) и тому подобное), стимуляторы регенерации нерва (например, Y-128 и т.д.), ингибиторы РКС (например, мезилат рубоксистеруина; LY-333531 и т.д.), ингибиторы AGE (например, ALT946, пимагедин, пиратоксантин, N-фенацилтиазолийбромид (ALT766), ALT-711, EXO-226, пиридорин, пиридоксамин и т.д.), акцепторы реакционноспособного кислорода (например, тиоктовая кислота и

т.д.), церебральные вазодилататоры (например, тиоприд, мехилетин и т.д.), агонисты соматостатинового рецептора (BIM23190) и ингибиторы киназы-1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK-1).

5 Примеры антигиперлипемического средства включают статины, которые являются ингибиторами синтеза холестерина (например, церивастатин, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, итавастатин, розувастатин, питаваастатин и их соли (например, натриевая соль, калиевая соль) и т.д.), ингибиторы скваленсинтазы (например, соединения, описанные в WO97/10224, такие как  
10 N-[[[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропил)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4,1-бензоксазепин-3-ил]ацетил]пиперидин-4-уксусная кислота и т.д.), фибраты (например, безафибрат, клофибрат, симфибрат, клинофибрат и т.д.), ингибиторы АСАТ (например, авасимиб, эфлусимиб и т.д.), анионообменные смолы (например, колестирамин и т.д.), пробукол, лекарственные средства на основе  
15 никотиновой кислоты (например, никомол, никеритрол и тому подобное), этиликозапентат, растительные стеролы (например, сойстерол,  $\gamma$ -оризанол и т.д.) и тому подобное.

Примеры антигипертензивного средства включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, каптоприл, эналаприл, делаприл и т.д.), антагонисты ангиотензина II (например, кандезартан цилексетил, лозартан, эпрозартан, валзартан, телмизартан, ирбезартан, тазозартан,  
20 1-[[[2'-(2,5-дигидро-5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил]-2-этокси-1H-бензимидазол-7-карбоновая кислота и т.д.), антагонисты кальция (например, манидипин, нифедипин, амлодипин, эфонидипин, никардипин и т.д.), активаторы калиевых каналов (например, левкромалим, L-27152, AL 0671, NIP-121 и т.д.), клонидин и тому подобное.

Примеры средства против ожирения включают средства против ожирения, действующие на центральную нервную систему (например, дексфенфлурамин,  
30 фенфлурамин, фентермин, сибутрамин, амфепрамон, дексамфетамин, мазиндол, фенилпропаноламин, клобензорекс; антагонисты рецептора МСН (например, SB-568849; SNAP-7941; соединения, описанные в WO01/82925 и WO01/87834. и т.д.); антагонисты нейрпептида Y (например, CP-422935 и т.д.); антагонисты каннабиноидного рецептора (например, SR-141716, SR-147778 и т.д.); грелиновый антагонист; ингибиторы 11 $\beta$ -гидроксистероидной дигидрогеназы (например, BVT-3498 и т.д.) и тому подобное), ингибиторы панкреатической липазы (например, орлистат, ATL-962 и т.д.), агонисты  $\beta$ 3 (например, CL-316243, SR-58611-A,  
40 UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 и т.д.), пептидные средства, снижающие аппетит (например, лептин, CNTF (цилиарный нейротропный фактор) и т.д.), агонисты холецистокинина (например, линтитрипт, FPL-15849 и т.д.), замедлитель съедания пищи (например, P-57 и т.д.) и тому подобное.

Примеры диуретика включают производные ксантина (например, салицилат натрия и теобромин, салицилат кальция и теобромин и т.д.), препараты тиазида (например,  
45 этиазид, циклопентиазид, трихлорметиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуметиазид, бензилгидрохлортиазид, пенфлутизид, политиазид, метиклотиазид и т.д.), препараты антиальдостерона (например, спиронолактон, триамтерен и т.д.), ингибиторы карбонатдегидратазы (например, ацетазоламид и тому подобное), препараты хлорбензолсульфонамида (например, хлорталидон, мефрузид, индапамид и т.д.), азосемид, изосорбид, этакриновую кислоту, пиретанид, буметанид, фуросемид и тому подобное.



Примеры химиотерапевтического средства включают алкилирующие средства (например, циклофосфамид, ифосфамид и т.д.), метаболические антагонисты (например, метотрексат, 5-фторурацил или его производное и т.д.),  
5 противоопухолевые антибиотики (например, митомицин, адриамицин и т.д.),  
противоопухолевые средства растительного происхождения (например, винкристин, виндезин, таксол и т.д.), цисплатин, карбоплатин, этопозид и тому подобное. Из них предпочтительными являются фуртулон и неофуртулон, представляющие собой производные 5-фторурацила и тому подобное.

10 Примеры иммунотерапевтического средства включают микроорганизм или бактериальные компоненты (например, производное муруамилдипептида, пицибанил и т.д.), полисахариды, обладающие потенцирующей иммунитет активностью (например, лентинан, сизофиран, крестин и т.д.), цитокины, полученные  
15 методами генной инженерии (например, интерферон, интерлейкин (IL) и т.д.),  
колониестимулирующие факторы (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин и т.д.) и тому подобное, из которых предпочтительными являются интерлейкины, такие как IL-1, IL-2, IL-12 и тому подобное.

20 Примеры антитромботического средства включают гепарин (например, гепарин-натрий, гепарин-кальций, далтепарин-натрий и т.д.), варфарин (например, варфарин-калий и т.д.), антитромбиновые лекарственные средства (например, арагатробан и т.д.), тромболитические средства (например, урокиназа, тизокиназа, алтеплаза, натеплаза, монтеплаза, памитеплаза и т.д.), ингибиторы агрегации  
25 тромбоцитов (например, гидрохлорид тиклопидина, цилостазол, этиликозапентат, берапрост-натрий, гидрохлорид сарпогрелата и т.д.) и тому подобное.

Примеры терапевтического средства от остеопороза включают альфакальцидол, кальцитриол, элькатонин, сальцитонин салмон, эстриол, иприфлавон,  
30 памидронат-динатрий, гидрат алендронат-натрия, инкадронат-динатрий и тому подобное.

Примеры средства против деменции включают такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин и тому подобное.

35 Примеры средства для улучшения эректильной дисфункции включают апоморфин, силденафилцитрат и тому подобное.

Примеры терапевтического средства от недержания или поллакиурии включают гидрохлорид флавоксата, гидрохлорид оксибутинина, гидрохлорид пропиверина и тому подобное.

40 Примеры терапевтического средства от дизурии включают ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, дистигмин) и тому подобное.

Кроме того, в комбинации с соединением настоящего изобретения могут быть использованы созданные на животных моделях и в клинических условиях лекарственные средства, обладающие улучшающим состояние кахексии действием,  
45 такие как ингибиторы циклооксигеназы (например, индометацин и т.д.), производные прогестерона (например, мегестеролацетат), глюкокортикоид (например, дексаметазон и т.д.), метоклопрамидные средства, тетрагидроканнабинольные средства, средства, улучшающие метаболизм жиров (например, эйкозапентаеновая кислота и т.д.),  
50 гормоны роста, IGF-1 или антитела к кахексией индуцируемому фактору, такому как TNF- $\alpha$ , LIF, IL-6, онкостатин M и тому подобное.

Предпочтительно комбинируемое лекарственное средство представляет собой препарат инсулина, инсулиносенсибилизатор, ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы, бигуанид,

средство, усиливающее секрецию инсулина (предпочтительно сульфонилмочевина), и тому подобное.

Можно использовать в сочетании в подходящем соотношении два или более указанных выше комбинируемых лекарственных средств. Предпочтительными комбинациями в случае использования двух или более комбинируемых лекарственных средств являются, например, такие как показано ниже:

1) средство, усиливающее секрецию инсулина (предпочтительно сульфонилмочевина), и ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы;

2) средство, усиливающее секрецию инсулина (предпочтительно сульфонилмочевина), и бигуанид;

3) средство, усиливающее секрецию инсулина (предпочтительно сульфонилмочевина), бигуанид и ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы;

4) инсулиносенсибилизатор и ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы;

5) инсулиносенсибилизатор и бигуанид;

6) инсулиносенсибилизатор, бигуанид и ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы.

Когда соединение настоящего изобретения используют в комбинации с комбинируемыми лекарственными средствами, их количество может быть уменьшено в безопасных пределах с учетом противодействия указанных средств. В частности, доза инсулиносенсибилизатора, средства, усиливающего секрецию инсулина (предпочтительно сульфонилмочевина), и бигуанида может быть уменьшенной по сравнению с нормальной дозой. Таким образом, побочный эффект, который может быть вызван указанными средствами, можно снизить до безопасного уровня. Кроме того, можно уменьшить дозу терапевтического средства от диабетических осложнений, антигиперлипемического средства и антигипертензивного средства, благодаря чему можно эффективно предотвратить побочный эффект, который может быть вызван указанными средствами.

Далее поясняются способы получения соединения настоящего изобретения.

Соединение настоящего изобретения может быть получено известным самим по себе способом, таким как способ, подробно описанный ниже, или аналогичный ему способ.

Соединение (I-a), которое является соединением формулы (I), где L представляет собой  $\text{La-CH}_2$ - (где La представляет собой связь или двухвалентную углеводородную группу), X представляет собой  $\text{Xa}$  (где  $\text{Xa}$  представляет собой атом водорода, нитрогруппу, ацильную группу, замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную тиольную группу, необязательно замещенную аминогруппу или необязательно замещенную циклическую группу) и  $\text{R}^4$  представляет собой аминогруппу, может быть получено следующим способом A или аналогичным ему способом.

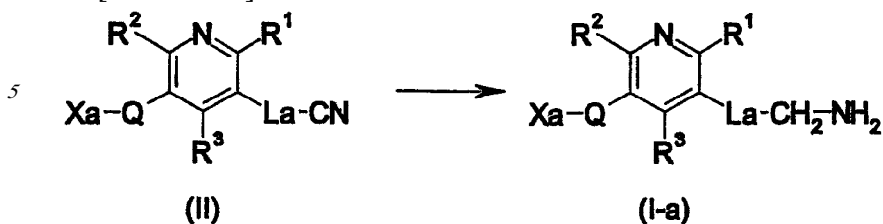
В качестве «двухвалентной углеводородной группы» для La можно указать группы, подобные «двухвалентным углеводородным группам», перечисленным в качестве примеров для указанной выше группы L. Предпочтительно La представляет собой связь или  $\text{C}_{1-9}$ алкиленовую группу.

В дополнение, в качестве «ацильной группы», «замещенной гидроксигруппы», «необязательно замещенной тиольной группы», «необязательно замещенной аминогруппы» и «необязательно замещенной циклической группы» для каждого  $\text{Xa}$  можно использовать группы, перечисленные в качестве примеров для указанной выше группы X.

Когда  $\text{Xa}$  представляет собой этоксикарбонильную группу, то Q предпочтительно

представляет собой двухвалентную углеводородную группу.

[Способ А]



10 где символы являются такими как определено выше.

В данном способе соединение подвергают реакции восстановления с получением соединения (I-a).

15 Реакцию восстановления осуществляют в присутствии восстановителя в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию, в соответствии с традиционным способом.

20 В качестве восстановителя можно указать, например, гидриды металлов, такие как бис(2-метоксиэтокси)алюминийгидрид натрия, диизобутилалюминийгидрид и тому подобное; комплексы с гидридами металлов, такие как борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, литйалюминийгидрид, натрийалюминийгидрид и тому подобное; и тому подобное.

Количество используемого восстановителя обычно составляет 0,1-20 эквивалентов относительно соединения (II).

25 В качестве растворителя, который не оказывает вредного влияния на реакцию, можно использовать, например, спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, 2-пропанол, бутанол, изобутанол, трет-бутанол и тому подобное; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобное; алифатические углеводороды, такие как гексан, гептан и тому подобное; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобное; сложные эфиры, такие как метилацетат, этилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат и тому подобное; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидон и тому подобное. Указанные растворители можно использовать в смеси двух или более их

35 видов, смешанных в подходящем соотношении.

Температура реакции составляет обычно от  $-70^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ .

Время реакции составляет обычно 0,1-100 часов, предпочтительно 0,1-40 часов.

40 Реакция восстановления может быть также осуществлена в присутствии металлического катализатора, такого как палладий на углероде, палладиевая чернь, хлорид палладия, оксид платины, платиновая чернь, платина-палладий, никель Ренея, кобальт Ренея и тому подобное, и источника водорода в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию.

45 Количество используемого металлического катализатора составляет обычно 0,001-1000 эквивалентов, предпочтительно 0,01-100 эквивалентов относительно соединения (II).

50 В качестве источника водорода можно указать, например, газообразный водород, муравьиную кислоту, аминную соль муравьиной кислоты, соль фосфиновой кислоты, гидразин и тому подобное.

В качестве растворителя, который не оказывает вредного влияния на реакцию, можно указать растворители, используемые в описанной выше реакции восстановления с использованием восстановителя.

Температура реакции и время реакции являются такими, как указано выше для реакции восстановления с использованием восстановителя.

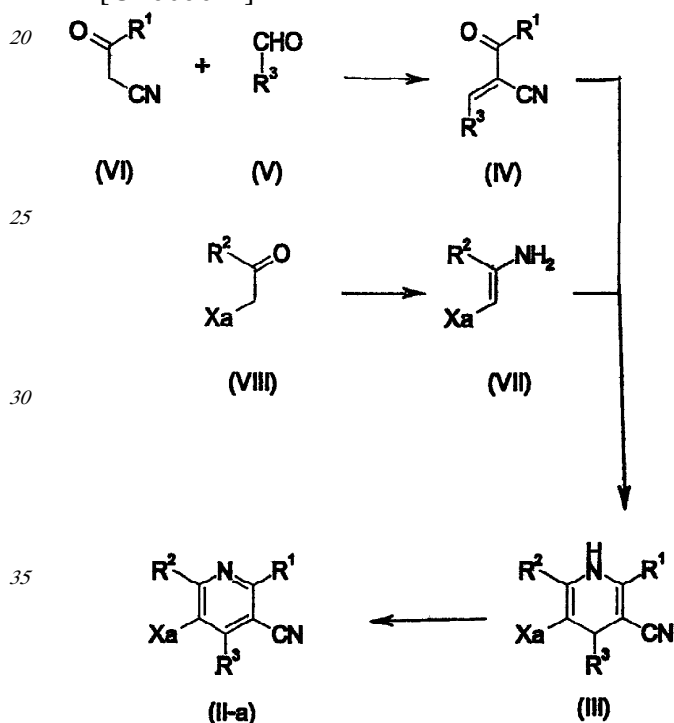
Данная реакция при необходимости может быть осуществлена в присутствии аммиака (например, водный аммиак, смесь аммиак-этанол и тому подобное). При осуществлении реакции в присутствии аммиака может быть подавлена побочная реакция и соединение (I-a) может быть получено с высоким выходом.

Полученное описанным образом соединение (I-a) может быть выделено и очищено известными методами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, фазовый перенос, хроматография и тому подобное.

Соединение (II), используемое в качестве исходного соединения в описанном выше способе А, может быть получено способом, известным как таковым.

Например, соединение (II-a), которое является соединением (II), где Q и La представляют собой связь и Xa представляет собой ацильную группу, может быть получено следующим способом В.

[Способ В]



где символы являются такими как определено выше.

Соединение (II-a) может быть получено способом, известным как таковым, например осуществлением взаимодействия (III) и окислителя, такого как разбавленная азотная кислота, диаммонийцерийнитрат и тому подобное, в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию, таком как 1,4-диоксан, ацетон и тому подобное.

Соединение (III) может быть получено известным самим по себе способом, например из соединения (IV) и соединения (VII) в соответствии со способом синтеза пиридина по Hantzsch, как описано в "Shin Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.), Vol. 14, Synthesis and Reaction of Organic Compound IV, Maruzen (1978), page 2057, или аналогичным ему способом.

Соединение (IV) может быть получено известным самим по себе способом, например взаимодействием соединения (VI) и соединения (V) по известному методу

Кновенагеля (Knövenagel).

Соединение (VII) может быть получено известным самим по себе способом, например из соединения (VIII) способом, описанным в Synthesis (1999), vol. 11, pages 1951-1960; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, (2002), pages 1663-1671, и тому подобное, или аналогичным ему способом.

Указанные выше соединения (V), соединение (VI) и соединение (VIII) могут быть получены известным самим по себе способом.

Соединение (I-b), которое является соединением формулы (I), где R<sup>4</sup> представляет собой аминогруппу, моно- или дизамещенную C<sub>1-10</sub> алкильной группой, может быть получено реакцией алкилирования соединения (I-c), которое является соединением формулы (I), где R<sup>4</sup> представляет собой аминогруппу.

Указанную реакцию осуществляют (1) в присутствии основания, когда это необходимо, с использованием алкилирующего агента в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию, или (2) в присутствии восстанавливающего агента, когда это необходимо, с использованием карбонильного соединения в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию, в соответствии с известным способом.

В качестве алкилирующего агента в данном случае можно назвать, например, C<sub>1-10</sub> алкилгалогенид, C<sub>1-10</sub> алкилсульфонат и тому подобное.

В качестве карбонильного соединения можно назвать, например, альдегиды, кетоны и тому подобное.

Количество используемых алкилирующего агента и карбонильного соединения предпочтительно составляет от примерно 1 до примерно 5 эквивалентов относительно соединения (I-c).

В качестве основания можно назвать, например, соли щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, карбонат калия и тому подобное; амины, такие как пиридин, триэтиламин и тому подобное; гидриды металлов, такие как гидрид натрия и тому подобное; алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия, трет-бутоксид калия и тому подобное, и тому подобное.

Количество используемого основания предпочтительно составляет от примерно 1 до примерно 5 эквивалентов относительно соединения (I-c).

В качестве восстанавливающего агента можно назвать, например, гидриды металлов, такие как гидрид диизобутилалюминия и тому подобное; комплексы с гидридами металлов, такие как цианоборогидрид натрия и тому подобное, и тому подобное.

Количество используемого восстанавливающего агента составляет обычно 0,1-20 эквивалентов относительно соединения (I-c).

Реакция с использованием указанного карбонильного соединения может быть также осуществлена в присутствии металлического катализатора, такого как палладий на углероде и тому подобное, и источника водорода, без восстанавливающего агента, в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию.

Количество используемого металлического катализатора составляет предпочтительно 0,01-100 эквивалентов относительно соединения (I-c).

В качестве источника водорода можно указать, например, газообразный водород, муравьиную кислоту, аминную соль муравьиной кислоты и тому подобное.

В качестве «растворителя, который не оказывает вредного влияния на реакцию», используемого для реакции алкилирования, можно указать, например, ароматические

углеводороды, такие как толуол и тому подобное; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран и тому подобное; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ и тому подобное; амиды, такие как N,N-диметилформамид и тому подобное; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид и тому подобное, и тому подобное. Указанные растворители можно использовать в виде смеси растворителей, смешанных в подходящем соотношении.

Температура реакции алкилирования составляет предпочтительно от примерно  $-10^{\circ}\text{C}$  до примерно  $100^{\circ}\text{C}$ .

Время реакции алкилирования составляет обычно от примерно 0,5 часа до примерно 20 часов.

Полученное описанным образом соединение (I-b) может быть выделено и очищено известными методами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование при пониженном давлении, экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, фазовый перенос, хроматография и тому подобное.

При получении соединения настоящего изобретения, когда исходное соединение может содержать в качестве заместителя аминоксильную группу, карбоксильную группу, гидроксильную группу или карбонильную группу, в указанные группы может быть введена защитная группа, обычно используемая в химии пептидов и тому подобное. Удалением, когда это необходимо, защитной группы после реакции может быть получено целевое соединение.

Аминозащитная группа включает, например, формильную группу,  $\text{C}_{1-6}$ -алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропионил и тому подобное),  $\text{C}_{1-6}$ -алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и тому подобное), бензоильную группу,  $\text{C}_{7-13}$ -аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил и тому подобное), тритильную группу, фталоильную группу, N,N-диметиламинометиленовую группу, силильную группу (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиэтилсилил и тому подобное),  $\text{C}_{2-6}$ -алкенильную группу (например, 1-аллил и тому подобное) и тому подобное. Указанные группы являются необязательно замещенными 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод и тому подобное),  $\text{C}_{1-6}$ -алкоксигруппой (например, метокси, этокси, пропокси и тому подобное), нитрогруппой и тому подобное.

Карбоксизащитная группа представляет собой, например,  $\text{C}_{1-6}$ -алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил и тому подобное),  $\text{C}_{7-13}$ -аралкильную группу (например, бензил и тому подобное), фенильную группу, тритильную группу, силильную группу (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиэтилсилил и тому подобное),  $\text{C}_{2-6}$ -алкенильную группу (например, 1-аллил и тому подобное) и тому подобное. Указанные группы необязательно замещены 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор, бром, иод и тому подобное),  $\text{C}_{1-6}$ -алкоксигруппой (например, метокси, этокси, пропокси и тому подобное) или нитрогруппой и тому подобное.

Гидроксизащитная группа представляет собой, например,  $\text{C}_{1-6}$ -алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил и тому подобное), фенильную группу, тритильную группу,  $\text{C}_{7-13}$ -аралкильную группу (например, бензил

и тому подобное), формильную группу,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропионил и тому подобное), бензоильную группу,  $C_{7-13}$  аралкилкарбонильную группу (например, бензилкарбонил и тому подобное),  
 5 2-тетрагидропиранильную группу, 2-тетрагидрофуранильную группу, силильную группу (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиэтилсилил и тому подобное),  $C_{2-6}$  алкенильную группу (например, 1-аллил и тому подобное) и тому подобное. Указанные группы являются необязательно замещенными 1-3 атомами галогена (например, фтор, хлор,  
 10 бром, иод и тому подобное),  $C_{1-6}$  алкильной группой (например, метил, этил, пропил и тому подобное),  $C_{1-6}$  алкоксигруппой (например, метокси, этокси, пропокси и тому подобное) или нитрогруппой и тому подобное.

Карбонилзащитная группа представляет собой, например, циклический ацеталь (например, 1,3-диоксан и тому подобное), нециклический ацеталь (например, ди $C_{1-6}$  алкилацеталь и тому подобное) и тому подобное.

Введение и удаление указанных защитных групп могут быть осуществлены известным самим по себе способом, например, описанным в *Protective Groups in Organic*  
 20 *Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), и тому подобное. Например, применяют способ с использованием кислоты, основания, УФ света, гидразина, фенилгидразина, N-метилдитиокарбамата натрия, тетрабутиламмонийфторида, ацетата палладия, триалкилсилилгалогенида (например, триметилсилилиодид, триметилсилилбромид и  
 25 тому подобное) и тому подобное, восстановления и тому подобное.

Когда исходное соединение может образовывать соль при получении соединения настоящего изобретения, может быть использовано соединение в форме соли. В качестве такой соли могут быть использованы приведенные выше в качестве примеров соли для соединения (I).

Когда соединение (I) содержит оптический изомер, стереоизомер, изомер положения или поворотный изомер, они также охватываются соединением (I) и могут быть получены в виде отдельного продукта известными методами синтеза и разделения. Например, когда соединение (I) содержит оптический изомер, соединение (I) охватывает также и отделенный от него оптический изомер.

Оптический изомер может быть получен известным самим по себе способом. В частности, используют оптически активное синтетическое промежуточное соединение или конечный рацемический продукт подвергают традиционным методам оптического разделения с получением оптического изомера.

Метод оптического разделения может быть известным самим по себе, таким как метод дробной перекристаллизации, метод хиральной колонки, диастереомерный метод и тому подобное.

#### 1) Метод дробной перекристаллизации

Образуют соль рацемата с оптически активным соединением (например, (+)-миндальная кислота, (-)-миндальная кислота, (+)-винная кислота, (-)-винная кислота, (+)-1-фенетиламин, (-)-1-фенетиламин, цинхонин, (-)-цинхонидин, бруцин и тому подобное), которую разделяют методом дробной перекристаллизации, и при необходимости получают свободный оптический изомер проведением стадии  
 50 нейтрализации.

#### 2) Метод хиральной колонки

Рацемат или его соль наносят на колонку для отделения оптического изомера (хиральная колонка), чтобы обеспечить возможность разделения. В случае

жидкостной хроматографии, например, смесь с оптическим изомером наносят на хиральную колонку, такую как ENANTIO-OVM (производства фирмы Tosoh Corporation) или серии CHIRAL (производства фирмы Daicel Chemical Industries, Ltd.) и тому подобное, и элюируют водой, различными буферными растворами (например, фосфатный буферный раствор) и органическими растворителями (например, этанол, метанол, изопропанол, ацетонитрил, трифторуксусная кислота, диэтиламин и тому подобное) в отдельности или в смеси для отделения оптического изомера. В случае газовой хроматографии, например, используют для разделения хиральную колонку, такую как CP-Chirasil-DeX CB (производства фирмы GL Sciences Inc.) и тому подобное.

### 3) Диастереомерный метод

Рацемическую смесь превращают химическим взаимодействием с оптически активным реагентом в диастереомерную смесь, которую преобразовывают в отдельное вещество типичным методом разделения (например, дробная перекристаллизация, хроматографический метод и тому подобное) и подвергают химической обработке, такой как гидролиз и тому подобное, чтобы отделить оптически активный реагент, получая в результате оптический изомер. Например, когда соединение (I) содержит в молекуле гидроксигруппу или первичную или вторичную аминогруппу, соединение и оптически активную органическую кислоту (например, МТРА [ $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -(трифторметил)фенилуксусная кислота], (-)-метоксиуксусная кислота и тому подобное) и тому подобное подвергают реакции конденсации с получением диастереомера сложноэфирной формы или диастереомера амидной формы соответственно. Когда соединение (I) содержит карбоксильную группу, данное соединение и реагент в виде оптически активного амина или оптически активного спирта подвергают реакции конденсации с получением диастереомера амидной формы или диастереомера сложноэфирной формы соответственно. Отделенный диастереомер превращают в оптический изомер исходного соединения кислотным или основным гидролизом.

Соединение (I) может быть в форме кристалла.

Кристалл соединения (I) (далее иногда называемый как кристалл настоящего изобретения) может быть получен кристаллизацией соединения (I) известным самим по себе методом кристаллизации.

Примеры метода кристаллизации включают кристаллизацию из раствора, кристаллизацию из пара, кристаллизацию из расплава и тому подобное.

«Кристаллизация из раствора» - это типичный метод, включающий смещение ненасыщенного состояния в перенасыщенное состояние изменением факторов, характеризующих растворимость соединений (состав растворителя, рН, температура, ионная сила, состояние окисления-восстановления и т.д.), или количества растворителя. В частности, можно назвать, например, метод концентрирования, метод отжига, реакционный метод (метод диффузии, метод электролиза), метод гидротермального выращивания, метод с использованием флюса и тому подобное.

Примеры используемого растворителя включают ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилол и т.д.), галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ и т.д.), насыщенные углеводороды (например, гексан, гептан, циклогексан и т.д.), простые эфиры (например, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и т.д.), нитрилы (например, ацетонитрил и т.д.), кетоны (например, ацетон и т.д.), сульфоксиды (например, диметилсульфоксид и т.д.), амиды кислоты (например, N,N-диметилформамид и тому подобное), сложные эфиры (например, этилацетат и т.д.), спирты (например, метанол,



этанол, изопропиловый спирт и т.д.), воду и тому подобное. Указанные растворители используют в отдельности или в сочетании двух или более растворителей в подходящем соотношении (например, 1:1-1:100 (объемное отношение)).

«Кристаллизация из пара» представляет собой, например, метод выпаривания (метод запаянной трубки, метод газового потока), метод газофазной реакции, метод химического транспорта и тому подобное.

«Кристаллизация из расплава» представляет собой, например, метод нормального затвердевания (метод Чохральского (Czochralski), метод градиента температур, метод Бриджмена (Bridgman)), метод зонной плавки (метод выравнивания зон, метод плавающей зоны), особый метод выращивания (метод VLS (П-Ж-Т), метод жидкофазной эпитаксии) и тому подобное.

Предпочтительные примеры метода кристаллизации включают метод, содержащий растворение соединения (I) в подходящем растворителе (например, спирты, такие как метанол, этанол, и т.д., и тому подобное) при температуре 20-120°C и охлаждение полученного раствора до температуры не выше чем температура растворения (например, 0-50°C, предпочтительно 0-20°C) и тому подобное.

Полученные указанным образом кристаллы настоящего изобретения могут быть выделены, например, фильтрованием и тому подобное.

В данном описании температура плавления представляет собой температуру плавления, измеренную с использованием, например, аппарата для измерения температуры микроплавления (Yanako, MP-500D или Buchi, B-545) или прибора DSC (дифференциальный сканирующий калориметр) (SEIKO, EXSTAR6000) и тому подобное.

Обычно температура плавления изменяется в зависимости от измерительных приборов, условий измерения и тому подобное. Кристалл в данном описании может показывать разную температуру плавления, приведенную в данном описании, лишь бы она была в общем интервале ошибок.

Кристалл настоящего изобретения превосходит по физико-химическим свойствам (например, температура плавления, растворимость, стабильность и т.д.) и биологическим свойствам (например, фармакокинетика (абсорбция, распределение, метаболизм, выделение), выражение действенности и т.д.) и очень полезен в качестве фармацевтического средства.

### Примеры

Настоящее изобретение описано более подробно на следующих примерах, экспериментальных примерах и примерах композиций. Указанные примеры не ограничивают настоящее изобретение, которое может быть изменено в пределах объема изобретения.

Сокращения в примерах имеют следующие значения:

(с): синглет, (д): дублет, (т): триплет, (кв): квартет, (м): мультиплет, (уш.с): широкий синглет, J: константа взаимодействия, 4-Me-фенил: 4-метилфенил, 4-F-фенил:

4-фторфенил, 2,6-ди-F-фенил: 2,6-дифторфенил.

В примерах комнатная температура означает температуру 1-30°C и % означает процент по массе, если не указано иное.

### Пример 1

Метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат

1) Суспензию гидроксида натрия (60% в масле, 8,0 г, 0,2 моль) в тетрагидрофуране (80 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником при энергичном перемешивании. Смесь метилизовалерата (11,6 г, 0,1 моль), ацетонитрила (10,5 мл, 0,2

моль) и тетрагидрофурана (25 мл) добавляли по каплям к полученной суспензии в течение 30 мин и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и добавляли к ней 2-пропанол (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в воде (100 мл) и промывали последовательно гексаном и смешанным раствором гексан-диэтиловый эфир. Водный слой подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракт промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 5-метил-3-оксогексаннитрила (12,6 г, выход 100%) в виде желтого масла. Полученное желтое масло использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,05-2,30 (1H, м), 2,50 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,43 (2H, с).

2) Смесь 5-метил-3-оксогексаннитрила (5,0 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,8 г, 40 ммоль), пиперидина (0,34 г, 4,0 ммоль), уксусной кислоты (0,48 г, 8,0 ммоль) и толуола (200 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч, используя ловушку Дина-Старка. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в метаноле (50 мл). К раствору добавляли метил-3-аминокротонат (4,6 г, 40 ммоль) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)-

1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (7,45 г, выход 57%) в виде бесцветных кристаллов.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,93 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,98 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,80-2,00 (1H, м), 2,10-2,35 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,36 (3H, с), 3,58 (3H, с), 4,57 (1H, с), 5,68 (1H, уш.с), 7,00-7,20 (4H, м).

3)

Метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (7,3 г, 22,5 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл), к раствору добавляли 2н. азотную кислоту (100 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Во время перемешивания на бане со льдом к смеси добавляли этилацетат (100 мл) и 2н. водный раствор гидроксида натрия (100 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом. Органический слой и экстракт объединяли, смесь промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (5,94 г, выход 82%) в виде белого порошка.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,35 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,63 (3H, с), 2,95 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,60 (3H, с), 7,20-7,30 (4H, м).

4) Смесь метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,00 г, 3,10 ммоль), никеля Ренея (4 мл), 25% водного аммиака (6 мл), тетрагидрофурана (15 мл), метанола (45 мл) перемешивали в герметически закупоренной пробирке в атмосфере водорода при 0,5 МПа при комнатной температуре в течение 6 ч.

Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и 10% водным раствором карбоната калия. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,97 г, выход 95%) в виде желтых кристаллов.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,39 (2H, уш.с), 2,15-2,30 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,80 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,50 (3H, с), 3,66 (2H, с), 7,11 (2H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,21 (2H, д,  $J=8,0$  Гц).

Т.пл.: 56-57°C

### Пример 2

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты

1) К раствору

метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,90 г, 2,76 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,76 мл, 3,31 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,16 г, выход 98%) в виде белого порошка.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д,  $J=6,8$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,10-2,30 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,78 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,50 (3H, с), 4,15 (2H, д,  $J=4,9$  Гц), 4,24 (1H, т,  $J=4,9$  Гц), 7,06 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,20 (2H, д,  $J=7,9$  Гц).

2) К раствору

метил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,0 г, 2,34 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (10 мл) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 суток. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, подкисляли 0,5н. хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из смеси вода-метанол с получением метил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,58 г, выход 60%) в виде белого порошка.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,87 (6H, д,  $J=6,4$  Гц), 1,39 (9H, с), 1,95-2,10 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,75 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 4,13 (2H, д,  $J=4,7$  Гц), 4,30 (1H, т,  $J=4,7$  Гц), 7,15 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,22 (2H, д,  $J=7,9$  Гц).

3) К раствору

метил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,20 г, 0,48 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли 4н. 1,4-диоксанный раствор хлористого водорода (4 мл, 16 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное белое твердое вещество промывали диизопропиловым эфиром с получением дигидрохлорида 5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,18 г, выход 95%) в виде

белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,05-2,30 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,65 (3H, с), 3,02 (2H, с), 3,83 (2H, д, J=5,5 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,2 Гц), 8,45 (3H, уш.с).

### Пример 3

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинамида  
1) Смесь

5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,11 г, 0,27 ммоль), аммониевой соли

1-гидрокси-1H-бензотриазола (0,10 г, 0,65 ммоль), гидрохлорида

1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (0,13 г, 0,65 ммоль) и

N,N-диметилформамида (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение

2,5 суток. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и 0,1M

водным раствором лимонной кислоты (50 мл). Органический слой и экстракт,

полученный экстрагированием водного слоя этилацетатом, объединяли и смесь

промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия

и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил{[5-(аминокарбонил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,090 г, выход 82%) в виде белого

порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,10-2,30 (1H, м), 2,39 (3H, с),

2,61 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,14 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,15-4,30 (1H, м), 5,22 (1H, уш.с),

5,41 (1H, уш.с), 7,11 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,23 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинамида (0,050 г,

выход 82%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-(аминокарбонил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,065 г, 0,16 ммоль) способом подобно

способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,05-2,30 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,66 (3H,

с), 3,02 (2H, с), 3,82 (2H, д, J=4,9 Гц), 7,20-7,35 (4H, м), 7,54 (1H, уш.с), 7,84 (1H, уш.с),

8,32 (3H, уш.с).

### Пример 4

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-N-(3-амино-3-оксопропил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотинамида

1) Смесь

5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,12 г, 0,29 ммоль), гидрохлорида

β-аланинамида (0,055 г, 0,44 ммоль), 1-гидрокси-1H-бензотриазола (0,059 г, 0,44

ммоль), гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (0,084 г, 0,44

ммоль), триэтиламина (0,061 мл, 0,44 ммоль) и N,N-диметилформамида (5 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь

распределяли между смесью этилацетат-тетрагидрофуран (1:1, 100 мл) и 0,1M водным

раствором лимонной кислоты (100 мл). Органический слой и экстракт, полученный

экстрагированием водного слоя этилацетатом, объединяли и смесь промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил{[5-[(3-амино-3-оксопропил)амино]карбонил-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,075 г, выход 54%) в виде белого порошка.

2) Дигидрохлорид 5-(аминометил)-N-(3-амино-3-оксопропил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинамида (0,048 г, 99%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-[(3-амино-3-оксопропил)амино]карбонил-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,050 г, 0,10 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,98 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,10-2,25 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,96 (2H, уш.с), 3,09 (2H, кв, J=6,7 Гц), 3,82 (2H, д, J=5,3 Гц), 6,82 (1H, уш.с), 7,21 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,27 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,28 (1H, уш.с), 8,24 (3H, уш.с), 8,36 (1H, уш.с).

#### Пример 5

[5-(Аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетонитрил

1) Суспензию метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (3,4 г, 7,9 ммоль) в толуоле (80 мл) охлаждали до -78°C и добавляли к ней по каплям 0,95М толуольный раствор гидрида диизобутиламмония (33 мл, 32 ммоль) в течение 15 мин. После перемешивания при -78°C в течение 1,5 ч смеси давали согреться до 0°C и дополнительно перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли последовательно метанол (1 мл) и 10-гидрат сульфата натрия (10,2 г, 32 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,9 г, выход 60%) в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,32 (9H, с), 2,13-2,25 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,68 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,05 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,19 (1H, уш.с), 4,36 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,05 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,24-7,26 (2H, м).

#### 2) Смесь

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,50 г, 1,3 ммоль), триэтиламина (0,35 мл, 2,5 ммоль) и тетрагидрофурана (10 мл) охлаждали до 0°C и добавляли к ней по каплям метансульфонилхлорид (0,22 г, 1,9 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь вливали в насыщенный водный гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл) и к раствору

добавляли цианид калия (0,41 г, 6,3 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли этилацетат, смесь промывали последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил{[5-(цианометил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,36 г, выход 72%) в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,25 (1H, м), 2,43 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,31 (2H, с), 4,07 (2H, д, J=4,7 Гц), 7,04 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,0 Гц).

3) Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли к

трет-бутил{[5-(цианометил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамату (0,11 г, 0,27 ммоль) и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали смесью этилацетат-тетрагидрофуран. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетонитрила (0,084 г, выход 99%) в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,22 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,80 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,47 (2H, с), 3,74 (2H, уш.с), 7,17 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,42 (2H, д, J=7,8 Гц).

### Пример 6

Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетамида

1) К раствору

трет-бутил{[5-(цианометил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,90 г, 2,2 ммоль) в этаноле (20 мл)

добавляли 2н. водный раствор гидроксида натрия (5,5 мл, 11 ммоль) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли бн.

хлористоводородную кислоту для подкисления реакционной смеси и смесь

экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением

трет-бутил{[5-(2-амино-2-оксоэтил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,25 г, выход 27%) в виде бесцветного твердого вещества.

2) Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли к

трет-бутил{[5-(2-амино-2-оксоэтил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамату (0,25 г, 0,59 ммоль) и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали смесью этилацетат-тетрагидрофуран. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли 4н.

1,4-диоксановый раствор хлористого водорода (4 мл, 16 ммоль) добавляли к остатку,

и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали диизопропиловым эфиром с получением дигидрохлорида

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетамида (0,19 г, выход 81%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,09-1,13 (6H, м), 2,09-2,22 (1H, м), 2,46 (3H, с), 2,77-2,80 (3H, м), 3,00-3,09 (2H, м), 3,51-3,55 (2H, м), 4,08 (2H, уш.с), 7,15-7,22 (2H, м), 7,47 (2H, д, J=8,1 Гц).

#### Пример 7

Дигидрохлорид

метил[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата

1) К раствору

трет-бутил{[5-(цианометил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,90 г, 2,2 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 2н. водный раствор гидроксида натрия (5,5 мл, 11 ммоль) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 суток. Добавляли 6н.

хлористоводородную кислоту для подкисления реакционной смеси и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл). К раствору добавляли метилиодид (0,65 г, 4,4 ммоль) и карбонат калия (0,61 г, 4,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли к реакционной смеси этилацетат и смесь промывали последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле с получением

метил[5-{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата (0,097 г, выход 10%) в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,13-2,28 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,49 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,36 (2H, с), 3,61 (3H, с), 4,04-4,05 (2H, м), 4,27 (1H, уш.с), 6,98 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,23 (2H, д, J=7,8 Гц).

2) Дигидрохлорид

метил[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата (0,069 г, выход 76%) получали в виде белого порошка из

метил[5-{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата (0,097 г, 0,22 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,09-1,13 (6H, м), 2,12-2,26 (1H, м), 2,47 (3H, с), 2,84 (3H, с), 3,12 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,29-3,31 (2H, м), 3,63 (3H, с), 4,08 (2H, с), 7,19 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,48 (2H, д, J=7,7 Гц).

#### Пример 8

Этил-(2E)-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акрилат

1) К раствору

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,95 г, 4,9 ммоль) в

тетрагидрофуране (50 мл) добавляли диоксид марганца (4,9 г, 56 ммоль) и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил{[5-формил-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,25 г, выход 65%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,21-2,35 (1H, м), 2,43 (3H, с), 2,79 (3H, с), 2,82 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,15 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,38 (1H, уш.с), 7,10 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,1 Гц), 9,71 (1H, с).

2) К раствору триэтилфосфоноацетата (0,033 г, 1,5 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 0,060 г, 1,5 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил{[5-формил-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,38 г, 0,98 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. К реакционной смеси добавляли этилацетат, смесь промывали последовательно насыщенным раствором соли, насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-(2E)-3-[5-{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акрилата (0,44 г, выход 96%) в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,23 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,27 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,64 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,08-4,17 (4H, м), 4,21 (1H, уш.с), 5,76 (1H, д, J=16,4 Гц), 6,95 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,37 (1H, д, J=16,4 Гц).

3) Смесь этил-(2E)-3-[5-{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акрилата (0,12 г, 0,25 ммоль) и 4н. 1,4-диоксанового раствора хлористого водорода (5 мл, 20 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между смесью этилацетат-тетрагидрофуран и насыщенным водным гидрокарбонатом натрия. Органический слой и экстракт, полученный экстрагированием водного слоя смесью этилацетат-тетрагидрофуран, объединяли и смесь сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-(2E)-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акрилата (0,059 г, выход 64%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,23 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,30 (2H, уш.с), 2,18-2,33 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,63 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,1 Гц), 3,60 (2H, с), 4,13 (2H, кв, J=7,2 Гц), 5,76 (1H, д, J=16,4 Гц), 7,01 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,39 (1H, д, J=16,4 Гц).

### Пример 9

Дигидрохлорид (2E)-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акриловой кислоты

1) К раствору этил-(2E)-3-[5-{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акрилата (0,32 г, 0,69 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (3,4 мл, 3,4 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь подкисляли 1н.



хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракты объединяли и смесь промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

5 (2E)-3-[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акриловой кислоты (0,28 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,39 (9H, с), 2,10-2,20 (1H, м), 2,39 (3H, с),  
10 2,64 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,00-4,20 (2H, м), 4,34 (1H, уш.с), 5,76 (1H, д, J=16,4 Гц), 6,97 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,22 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,41 (1H, д, J=16,4 Гц).

2) Дигидрохлорид

(2E)-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акриловой  
15 кислоты (0,077 г, выход 90%) получали в виде белого порошка из (2E)-3-[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акриловой кислоты (0,093 г, 0,21 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,10 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,12-2,27 (1H, м), 2,46 (3H, уш.с), 2,84 (3H,  
20 с), 3,05 (2H, д, J=7,5 Гц), 4,13 (2H, с), 5,98 (1H, д, J=16,3 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,25 (1H, д, J=16,3 Гц), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц).

**Пример 10**

Дигидрохлорид

25 (2E)-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акриламида  
1)

трет-Бутил{[5-[(1E)-3-амино-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-изобутил-6-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (0,19 г, выход 99%) получали из (2E)-3-  
30 [5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акриловой кислоты (0,19 г, 0,43 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,09-2,20 (1H, м), 2,37 (3H, с),  
35 2,59 (3H, с), 2,74 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,99 (2H, с), 4,34 (1H, уш.с), 6,00 (1H, д, J=16,2 Гц), 7,06 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,22-7,28 (3H, м).

2) Дигидрохлорид

(2E)-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акриламид  
(0,078 г, выход 99%) получали из  
40 трет-бутил{[5-[(1E)-3-амино-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,083 г, 0,19 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,11 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,13-2,22 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,87 (3H, с),  
45 3,10 (2H, д, J=7,5 Гц), 4,15 (2H, с), 6,12 (1H, д, J=16,2 Гц), 7,11 (1H, д, J=16,2 Гц), 7,23 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,45 (2H, д, J=7,9 Гц).

**Пример 11**

Метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-фенилникотинат

1)

50 Метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (10,7 г, выход 86%) получали в виде белого порошка из 5-метил-3-оксогексаннитрила (5,0 г, 40 ммоль), бензальдегида (4,2 г, 40 ммоль) и метил-3-аминокротоната (4,6 г, 40 ммоль) способом подобно способу примера 1-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,99 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,82-1,97 (1H, м), 2,18-2,34 (2H, м), 2,38 (3H, с), 3,57 (3H, с), 4,61 (1H, с), 5,69 (1H, уш.с), 7,18-7,32 (5H, м).

2) Метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-фенилникотинат (8,4 г, выход 80%)

получали в виде белого порошка из метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (10,7 г, 34 ммоль) способом подобно способу примера 1-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,21-2,35 (1H, м), 2,64 (3H, с), 2,96 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,57 (3H, с), 7,33-7,39 (2H, м), 7,44-7,50 (3H, м).

3) Метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-фенилникотинат (0,21 г, выход 2,5%) получали в виде белого порошка из метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-фенилникотината (8,4 г, 27 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,33 (1H, м), 2,54 (3H, с), 2,81 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,46 (3H, с), 3,65 (2H, с), 7,20-7,25 (2H, м), 7,38-7,46 (3H, м).

### Пример 12

Метил-5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотинат

1) Смесь метил-3-оксогексаноата (7,2 г, 50 ммоль), ацетата аммония (19,3 г, 250 ммоль), уксусной кислоты (3,0 г, 50 ммоль) и толуола (500 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником, используя ловушку Дина-Старка, в течение 11 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением метил-3-аминогекс-2-еноата в виде бесцветного масла.

Метил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (11,8 г, выход 84%) получали в виде масла из 5-метил-3-оксогексаннитрила (5,0 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,8 г, 40 ммоль) и указанного выше бесцветного масла метил-3-аминогекс-2-еноата, способом подобно способу примера 1-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93-1,05 (6H, м), 1,26 (3H, кв, J=7,2 Гц), 1,59-1,69 (2H, м), 1,83-1,96 (1H, м), 2,23-2,47 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,69-2,74 (2H, м), 3,57 (3H, с), 4,58 (1H, с), 5,65 (1H, уш.с), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,13 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Метил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотинат (9,4 г, выход 80%) получали в виде масла из метил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (11,8 г, 33 ммоль) способом подобно способу примера 1-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,73-1,85 (2H, м), 2,22-2,35 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,78 (2H, м), 2,96 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,58 (3H, с), 7,23-7,32 (4H, м).

3) Метил-5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотинат (0,78 г, выход 88%) получали в виде масла из метил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотината (0,88 г, 2,6 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94-0,99 (9H, м), 1,70-1,83 (2H, м), 2,18-2,31 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,69-2,74 (2H, м), 2,81 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,48 (3H, с), 3,65 (2H, с), 7,12 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц).

**Пример 13****Дигидрохлорид**

[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты

## 1) К раствору

метил[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата (0,25 г, 0,56 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли этанол (10 мл) и 8н. водный раствор гидроксида натрия (3,0 мл, 24 ммоль) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч.

Реакционную смесь подкисляли 6н. хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (0,16 г, выход 65%) в виде белого порошка.

## 2) Дигидрохлорид

[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной

кислоты (0,15 г, выход 99%) получали в виде белого порошка из

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (0,16 г, 0,36 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,10 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,09-2,25 (1H, м), 2,48 (3H, с), 2,84 (3H, с), 3,10 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,60 (2H, с), 4,09 (2H, с), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,49 (2H, д, J=7,9 Гц).

**Пример 14**

Метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-(4-метилфенил)никотинат

1) Диметил-3-аминопент-2-ендиоат получали из диметил-1,3-ацетондикарбоксилата (7,0 г, 40 ммоль) способом подобно способу примера 12-1).

Метил-5-циано-6-изобутил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (11,5 г, выход 75%) получали в виде желтого масла из полученного диметил-3-аминопент-2-ендиоата, 5-метил-3-оксогексаннитрила (5,0 г, 40 ммоль) и п-толуальдегида (4,8 г, 40 ммоль).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,98 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,85-2,00 (1H, м), 2,20-2,40 (2H, м), 2,31 (3H, с), 3,58 (3H, с), 3,77 (3H, с), 3,85-4,10 (2H, м), 4,59 (1H, с), 7,01 (1H, уш.с), 7,10 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,1 Гц).

## 2)

Метил-5-циано-6-изобутил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-(4-метилфенил)никотинат (3,2 г, выход 28%) получали в виде желто-оранжевого масла из метил-5-циано-6-изобутил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (11,5 г, 30 ммоль) способом подобно способу примера 1-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,35 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,97 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,54 (3H, с), 3,71 (3H, с), 4,04 (2H, с), 7,20-7,30 (4H, м).

## 3)

Метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-(4-метилфенил)никотинат (2,5 г, выход 77%) получали в виде бледно-желтого масла из метил-5-циано-6-изобутил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-(4-метилфенил)никотината (3,2

г, 8,4 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,8$  Гц), 1,39 (2H, уш.с), 2,15-2,35 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,82 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 3,45 (3H, с), 3,67 (2H, с), 3,70 (3H, с), 3,94 (2H, с), 7,05-7,25 (4H, м).

**Пример 15**

Метил-5-(аминометил)-4-(2,6-дифторфенил)-6-изобутил-2-метилникотинат  
1)

Метил-5-циано-4-(2,6-дифторфенил)-

6-изобутил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (14,8 г, выход 36%) получали в виде желтых кристаллов из 5-метил-3-оксогексаннитрила (15,0 г, 120 ммоль), 2,6-дифторбензальдегида (17,0 г, 120 ммоль) и метил-3-аминокротоната (13,8 г, 120 ммоль) способом подобно способу примера 1-2).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95-1,05 (6H, м), 1,80-2,05 (1H, м), 2,10-2,45 (2H, м), 2,31 (3H, с), 3,56 (3H, с), 5,21 (1H, с), 5,87 (1H, уш.с), 6,75-6,90 (2H, м), 7,05-7,25 (1H, м).

2) Метил-5-циано-4-(2,6-дифторфенил)-6-изобутил-2-метилникотинат (11,7 г, выход 80%) получали в виде желтых кристаллов из метил-5-циано-4-(2,6-дифторфенил)-

6-изобутил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (14,8 г, 43 ммоль) способом подобно способу примера 1-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,15 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,15-2,40 (1H, м), 2,72 (3H, с), 2,97 (2H, д,  $J=7,0$  Гц), 3,65 (3H, с), 6,95-7,10 (2H, м), 7,35-7,55 (1H, м).

3) Метил-5-(аминометил)-4-(2,6-дифторфенил)-6-изобутил-2-метилникотинат (9,8 г, выход 83%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из метил-5-циано-4-(2,6-дифторфенил)-6-изобутил-2-метилникотината (11,7 г, 34 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,51 (2H, уш.с), 2,15-2,35 (1H, м), 2,60 (3H, с), 2,83 (2H, д,  $J=7,5$  Гц), 3,56 (3H, с), 3,62 (2H, с), 6,95-7,05 (2H, м), 7,35-7,50 (1H, м).

Т.пл.: 48-49°C

**Пример 16**

Метил-5-(аминометил)-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метилникотинат  
1)

Метил-5-циано-4-(4-фторфенил)-

6-изобутил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (27,4 г, выход 70%) получали в виде желтого масла из 5-метил-3-оксогексаннитрила (15,0 г, 120 ммоль), 4-фторбензальдегида (14,9 г, 120 ммоль) и метил-3-аминокротоната (13,8 г, 120 ммоль) способом подобно способу примера 1-2).

2) Метил-5-циано-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метилникотинат (24,0 г, выход 61%) получали в виде желтого масла из метил-5-циано-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (27 г, 82 ммоль) способом подобно способу примера 1-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,15-2,40 (1H, м), 2,64 (3H, с), 2,96 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,61 (3H, с), 7,10-7,40 (4H, м).

3) Метил-5-(аминометил)-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метилникотинат (11,2 г, выход 85%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из метил-5-циано-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метилникотината (13,0 г, 40 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,26 (2H, уш.с), 2,15-2,35 (1H, м), 2,54 (3H, с), 2,81 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,51 (3H, с), 3,65 (2H, с), 7,00-7,30 (4H, м).

Т.пл.: 55-57°C

**Пример 17**

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотиновой кислоты

1)

Метил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотинат (0,71 г, выход 71%) получали в виде белого твердого вещества из метил-5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотината (0,78 г, 2,2 ммоль) способом подобно способу примера 2-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94-0,99 (9H, м), 1,39 (9H, с), 1,70-1,83 (2H, м), 2,16-2,27 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,70-2,75 (2H, м), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,48 (3H, с), 4,14 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,24 (1H, уш.с), 7,06 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц).2)

2)

5-[[трет-Бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотиновую кислоту (0,59 г, выход 86%) получали из метил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотината (0,71 г, 1,6 ммоль) способом подобно способу примера 2-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94-1,05 (9H, м), 1,39 (9H, с), 1,72-1,84 (2H, м), 2,12-2,22 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,81-2,92 (4H, м), 4,40-4,09 (2H, м), 7,20 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,3 Гц).

3) Дигидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотиновой кислоты (0,50 г, выход 90%) получали в виде белого порошка из

5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотиновой кислоты (0,59 г, 1,3 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,04-1,13 (9H, м), 1,76-1,91 (2H, м), 2,13-2,25 (1H, м), 2,44 (3H, с), 3,01-3,18 (4H, м), 4,20 (2H, уш.с), 7,28-7,36 (2H, м), 7,43 (2H, д, J=7,9 Гц).

**Пример 18**

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-фенилникотиновой кислоты

1)

Метил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-фенилникотинат (9,4 г, выход 83%) получали в виде белого твердого вещества из метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-фенилникотината (8,5 г, 27 ммоль) способом подобно способу примера 2-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,20 (1H, м), 2,55 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,46 (3H, с), 4,14 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,24 (1H, уш.с), 7,14-7,21 (2H, м), 7,37-7,44 (3H, м).

2)

5-[[трет-Бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-фенилникотиновую кислоту (0,39 г, выход 40%) получали в виде белого твердого вещества из метил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-

6-изобутил-2-метил-4-фенилникотината (1,0 г, 2,4 ммоль) способом подобно способу примера 2-2).

3) Дигидрохлорид 5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-фенилникотиновой кислоты (0,25 г, выход 86%) получали в виде белого порошка из

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-фенилникотиновой кислоты (0,39 г, 0,98 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,04-1,15 (6H, м), 2,12-2,28 (1H, м), 2,78-2,89 (3H, м), 3,01-3,14 (2H, м), 4,13-4,20 (2H, м), 7,38-7,47 (2H, м), 7,56-7,63 (3H, м).

#### Пример 19

Метил-5-[(диметиламино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат

Смесь метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,50 г, 1,6 ммоль), муравьиной кислоты (5 мл) и формалина (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-[(диметиламино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,10 г, выход 19%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,97 (6H, с), 2,14-2,28 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,89 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,23 (2H, с), 3,48 (3H, с), 7,04 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,0 Гц).

#### Пример 20

Метил-5-(аминометил)-2-метил-6-изобутил[4,4'-бипиридин]-3-карбоксилат

1) Метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-1,4-дигидро-4,4'-бипиридин-3-карбоксилат (26,4 г, выход 71%) получали в виде желтого масла из 5-метил-3-оксогексаннитрила (15,0 г, 120 ммоль), изоникотинальдегида (12,8 г, 120 ммоль) и метил-3-аминокротоната (13,8 г, 120 ммоль) способом подобно способу примера 1-2).

2) К раствору

метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-1,4-дигидро-4,4'-бипиридин-3-карбоксилата (20 г, 64 ммоль) в ацетоне (150 мл) добавляли диамонийцерийнитрат (45 г, 82 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и распределяли между этилацетатом и 2н. гидроксидом натрия.

Органический слой и экстракт, полученный экстрагированием водного слоя этилацетатом, объединяли и смесь сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4,4'-бипиридин-3-карбоксилата (10,2 г, выход 51%) в виде желтого масла.

3) Метил-5-(аминометил)-2-метил-6-изобутил[4,4'-бипиридин]-3-карбоксилат (10,9 г, выход 72%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из метил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4,4'-бипиридин-3-карбоксилата (15,0 г, 48 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,33 (2H, уш.с), 2,15-2,40 (1H, м), 2,57 (3H, с), 2,82 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,49 (3H, с), 3,61 (2H, с), 7,15-7,25 (2H, м), 8,65-8,70 (2H, м).

Т.пл.: 63-65°C

#### Пример 21

Метил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат

1) 5,5-Диметил-3-оксогексаннитрил (92,0 г, выход 99%) получали в виде масла из метил-3,3-диметилбутаноата (86,0 г, 0,66 моль) способом подобно способу примера 1-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,05 (9H, с), 2,49 (2H, с), 3,43 (2H, с).

2) Смесь 5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (22,0 г, 158 ммоль), п-толуальдегида (19 г, 158 ммоль), пиперидина (1,3 г, 15,8 ммоль), уксусной кислоты (1,9 г, 31,6 ммоль) и толуола (300 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч, используя ловушку Дина-Старка. Дав остыть до комнатной температуры, реакционную смесь промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в метаноле (50 мл). К раствору добавляли метил-3-аминокротонат (18,2 г, 158 ммоль) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

метил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (23 г, выход 43%) в виде масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (9H, c), 0,98 (3H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,80-2,00 (1H, м), 2,14-2,41 (2H, м), 2,31 (3H, c), 2,37 (3H, c), 3,58 (3H, c), 4,57 (1H, c), 5,56 (1H, уш.с), 7,06-7,16 (4H, м).

3) Метил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (12 г, выход 60%) получали в виде бесцветных кристаллов из метил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (20 г, 59,4 ммоль) способом подобно способу примера 1-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (9H, c), 2,41 (3H, c), 2,63 (3H, c), 3,01 (2H, c), 3,61 (3H, c), 7,26 (4H, м).

Т.пл.: 139-140°C

4) Метил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (2,3 г, выход 56%) получали в виде бесцветных кристаллов из метил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (4 г, 11,9 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02 (9H, c), 1,44 (2H, уш.с), 2,39 (3H, c), 2,53 (3H, c), 2,88 (2H, c), 3,50 (3H, c), 3,72 (2H, c), 7,12 (2H, м), 7,21 (2H, м).

Т.пл.: 119-120°C

### Пример 22

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты

1) К раствору

метил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (1,0 г, 2,9 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,65 г, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 8н. водный раствор гидроксида натрия (2 мл) и метанол (10 мл) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 суток. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, подкисляли 1н. хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из диизопропилового эфира с получением 5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (0,5 г, выход 42%) в виде кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,88 (9H, c), 1,36 (9H, c), 2,38 (3H, c), 2,72 (3H, c), 2,88 (2H, c), 4,21

(2H, уш.с), 4,29 (1H, уш.с), 7,18 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,3 Гц).

Т.пл.: 216-217°C

2) 4н. 1,4-Диоксановый раствор хлористого водорода (5 мл) добавляли к  
5 5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
6-неопентилникотиновой кислоте (0,30 г, 0,7 ммоль) и смесь перемешивали при  
комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали при  
пониженном давлении и полученное белое твердое вещество промывали диэтиловым  
эфиром с получением дигидрохлорида

10 5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (0,2 г,  
выход 71%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 2,37 (3H, с), 2,59 (3H, с), 3,04 (2H, с), 3,86 (2H, д, J=  
5,5 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,24 (3H, уш.с).

### 15 Пример 23

трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-метилникотинат

1) Смесь трет-бутилацетоацетата (580 мл, 3,5 моль), 25% водного аммиака (1200 мл)  
и метанола (1000 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После  
20 концентрирования при пониженном давлении реакционную смесь распределяли между  
этилацетатом и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и  
растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением  
трет-бутил-3-аминокротоната (550 г, выход 99%) в виде бледно-желтого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47 (9H, с), 1,87 (3H, с), 4,46 (1H, с).

25 2)

трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-

5-циано-6-изобутил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (7,6 г, выход 62%)  
получали в виде белого порошка из 5-метил-3-оксогексаннитрила (4,0 г, 32 ммоль),

30 4-хлорбензальдегида (4,5 г, 32 ммоль) и трет-бутил-3-аминокротоната (5,0 г, 32 ммоль)  
способом подобно способу примера 1-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,99 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,29 (9H, с), 1,80-1,95  
(1H, м), 2,10-2,30 (2H, м), 2,34 (3H, с), 4,54 (1H, с), 5,56 (1H, уш.с), 7,10-7,20 (2H, м), 7,25-  
7,30 (2H, м).

35 Т.пл.: 185-186°C

3) К раствору

трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-

5-циано-6-изобутил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (7,6 г, 20 ммоль) в  
40 ацетоне (200 мл) добавляли водный раствор (40 мл) диаммонийцерийнитрата (27 г, 49  
ммоль) при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь распределяли  
между этилацетатом и водой. Органический слой и экстракт, полученный

экстрагированием водного слоя этилацетатом, объединяли и смесь сушили над  
безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и

45 остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением  
трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-6-изобутил-2-метилникотината (7,2 г, выход 95%)  
в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,27 (9H, с), 2,15-2,35 (1H, м), 2,65 (3H, с),  
50 2,94 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,30-7,35 (2H, м), 7,40-7,50 (2H, м).

Т.пл.: 70-72°C

4) Смесь трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-6-изобутил-2-метилникотината (1,0  
г, 2,6 ммоль), кобальта Ренея (4 мл), 25% водного аммиака (2 мл),



тетрагидрофурана (20 мл) и метанола (40 мл) перемешивали в герметически закупоренной пробирке в атмосфере водорода при 0,5 МПа при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между

этилацетатом и 10% водным раствором карбоната калия. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-метилникотината (0,98 г, выход 97%) в виде белого порошка.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,8$  Гц), 1,22 (9H, с), 1,42 (2H, уш.с), 2,15-2,30 (1H, м), 2,55 (3H, с), 2,79 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,61 (2H, с), 7,21 (2H, д,  $J=8,3$  Гц), 7,41 (2H, д,  $J=8,3$  Гц).

Т.пл.: 81-83°C

#### Пример 24

Гидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты

##### 1) Смесь

трет-бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-метилникотината (0,60 г, 1,5 ммоль) и трифторуксусной кислоты (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 1,4-диоксане (4 мл). 4н. 1,4-Диоксанный раствор хлористого водорода (4 мл, 16 ммоль) добавляли к полученному раствору и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали диизопропиловым эфиром с получением дигидрохлорида 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты (0,63 г, выход 99%) в виде бесцветного масла.

2) Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты (0,63 г, 1,5 ммоль) растворяли в изопропанол (10 мл) и к раствору добавляли пропиленоксид (0,27 г, 4,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное масло кристаллизовали из смеси изопропанол-диизопропиловый эфир с получением гидрохлорида 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты (0,43 г, 76%) в виде белого порошка.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,15-2,30 (1H, м), 2,49 (3H, с), 2,78 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,75 (2H, с), 7,34 (2H, д,  $J=7,5$  Гц), 7,54 (2H, д,  $J=7,5$  Гц), 8,43 (1H, уш.с).

#### Пример 25

трет-Бутил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-изопропил-4-(4-метилфенил)никотинат

1) К раствору кислоты Мелдрума (14,41 г, 0,1 моль) и пиридина (16,2 мл, 0,2 моль) в дихлорметане (100 мл) добавляли по каплям изобутирилхлорид (13,4 мл, 0,11 моль) при 0°C в течение 30 мин и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в 0,5н. хлористоводородную кислоту и смесь экстрагировали дихлорметаном. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Смесь полученного остатка, трет-бутанола (11,2 г, 150 ммоль) и толуола (100 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Дав остыть до комнатной температуры, реакцию смесь промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при

пониженном давлении с получением трет-бутил-4-метил-3-оксопентаноата в виде неочищенного продукта (9,31 г). Смесь неочищенного продукта (9,31 г), 25% водного аммиака (100 мл) и метанола (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь онцентрировали при пониженном давлении и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-амино-4-метилпент-2-еноата в виде неочищенного продукта (9,26 г).

2)

трет-Бутил-5-циано-6-изобутил-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (12,11 г, выход 76%) получали в виде бесцветных кристаллов из 5-метил-3-оксогексаннитрила (5,0 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,8 г, 40 ммоль) и неочищенного продукта (9,26 г)

трет-бутил-3-амино-4-метилпент-2-еноата, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

3) трет-Бутил-5-циано-6-изобутил-2-изопропил-4-(4-метилфенил)никотинат (2,88 г, выход 73%) получали в виде масла из

трет-бутил-5-циано-6-изобутил-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (3,94 г, 10 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,25 (9H, с), 1,32 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,26-2,35 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,94 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,14-3,23 (1H, м), 7,26-7,35 (4H, м).

4)

трет-Бутил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-изопропил-4-(4-метилфенил)никотинат (2,15 г, выход 77%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил-5-циано-6-изобутил-2-изопропил-4-(4-метилфенил)никотината (2,74 г, 7 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,18 (9H, с), 1,30 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (2H, уш.с), 2,26-2,35 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,04-3,14 (1H, м), 3,60 (2H, с), 7,13 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,2 Гц).

#### Пример 26

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-2-изопропил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-2-изопропил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,37 г, выход 90%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-изопропил-4-(4-метилфенил)никотината (0,40 г, 1 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,03 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,23-2,37 (4H, м), 2,85 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,04-3,13 (1H, м), 3,77 (2H, д, J=5,4 Гц), 7,22 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,21 (3H, уш.с).

#### Пример 27

трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-метил-6-неопентилникотинат

1)

трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-

5-циано-2-метил-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (2,5 г, выход 38%) получали в виде белого порошка из 5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (2,6 г, 18,0

ммоль), 4-хлорбензальдегида (2,3 г, 16,0 ммоль) и трет-бутил-3-аминокротоната (2,5 г, 16,0 ммоль) способом подобно способу примера 1-2).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (9H, с), 1,29 (9H, с), 2,17 (1H, д,  $J=13,9$  Гц), 2,34 (3H, с), 2,35 (1H, д,  $J=13,9$  Гц), 4,55 (1H, с), 5,46 (1H, уш.с), 7,10-7,35 (4H, м).

Т.пл.: 208-210°C

2) трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-метил-6-неопентилникотинат (2,1 г, выход 90%) получали в виде бледно-желтого порошка из трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-метил-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (2,4 г, 5,9 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (9H, с), 1,28 (9H, с), 2,65 (3H, с), 3,00 (2H, с), 7,30-7,35 (2H, м), 7,45-7,50 (2H, м).

Т.пл.: 94-95°C

3) трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-метил-6-неопентилникотинат (0,93 г, выход 92%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-метил-6-неопентилникотината (1,0 г, 2,5 ммоль) способом подобно способу примера 23-4).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02 (9H, с), 1,22 (9H, с), 1,43(2H, уш.с), 2,55 (3H, с), 2,86 (2H, с), 3,66 (2H, с), 7,15-7,25 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м).

Т.пл.: 116-118°C

#### Пример 28

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-метил-6-неопентилникотиновой кислоты

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-метил-6-неопентилникотиновой кислоты (1,0 г, выход 98%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-метил-6-неопентилникотината (0,95 г, 2,4 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,02 (9H, с), 2,56 (3H, с), 2,94 (2H, с), 3,84 (2H, д,  $J=5,5$  Гц), 7,35-7,40 (2H, м), 7,55-7,60 (2H, м), 8,20 (3H, уш.с).

Т.пл.: 246-248°C

#### Пример 29

трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2,6-динеопентилникотинат

1) К раствору (30 мл) пиперидина (0,94 г, 11 ммоль) и уксусной кислоты (0,66 г, 11 ммоль) в изопропанол добавляли по каплям раствор (300 мл) 5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (17,0 г, 110 ммоль) и п-хлорбензальдегида (15,5 г, 110 ммоль) в изопропанол при комнатной температуре в течение 30 мин и смесь перемешивали в течение 3 суток. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 3-(4-хлорфенил)-2-(3,3-диметилбутаноил)акрилонитрила в виде неочищенного продукта (35,2 г).

2) трет-Бутил-3-амино-5,5-диметилгекс-2-еноат получали в виде неочищенного продукта (13 г) из кислоты Мелдрума (8,65 г, 60 ммоль) и трет-бутилацетилхлорида (9,2 мл, 66 ммоль) способом подобно способу примера 25-1).

3)

трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2,6-динеопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (2,03 г, выход 15%)

получали в виде желтого масла из неочищенного продукта (11,7 г), полученного на описанной выше стадии 1), и неочищенного продукта (13,0 г), полученного на описанной выше стадии 2), способом подобно способу примера 1-2). А именно,

5 трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-

10 5-циано-2,6-динеопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,00 (9H, c), 1,03 (9H, c), 1,29 (9H, c), 2,24 (4H, c), 4,58 (1H, уш.с), 5,37 (1H, уш.с), 7,20-7,32 (4H, м).

4) трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2,6-динеопентилникотинат (0,75 г,

15 выход 38%) получали из

трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-

5-циано-2,6-динеопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (2,03 г, 4,44 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,04 (9H, c), 1,07 (9H, c), 1,24 (9H, c), 2,84 (2H, c), 3,00 (2H, c), 7,31 (2H, д,  $J=8,67$  Гц), 7,45 (2H, д,  $J=8,67$  Гц).

5) трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2,6-динеопентилникотинат (0,35 г, выход 46%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из

25 трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2,6-динеопентилникотината (0,75 г, 1,65 ммоль) способом подобно способу примера 23-4).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02 (9H, c), 1,04 (9H, c), 1,18 (9H, c), 2,74 (2H, c), 2,86 (2H, c), 3,64 (2H, c), 7,21 (2H, д,  $J=8,48$  Гц), 7,40 (2H, д,  $J=8,48$  Гц).

### Пример 30

30 Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2,6-динеопентилникотиновой кислоты

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2,6-динеопентилникотиновой кислоты (0,21 г, выход 69%) получали в виде белого твердого вещества из

35 трет-бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2,6-динеопентилникотината (0,30 г, 0,653 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (9H, c), 1,03 (9H, c), 2,77 (2H, c), 2,91 (2H, c), 3,83 (2H, д,  $J=5,65$  Гц), 7,35 (2H, д,  $J=8,48$  Гц), 7,54 (2H, д,  $J=8,29$  Гц), 8,12 (2H, уш.с).

### Пример 31

40 Гемифумарат 5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (иногда называемый в данном описании как фумарат бис[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты])

1) К смеси дигидрохлорида

45 5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (5,99 г, 15,0 ммоль), тетрагидрофурана (50 мл) и 1М водного раствора гидроксида натрия (50 мл) добавляли по каплям бензилхлорформиат (95%, 2,48 мл, 16,5 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и добавляли 0,1М хлористоводородную кислоту (100 мл). Смесь экстрагировали смесью 50 этилацетат-тетрагидрофуран (1:1). Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из тетрагидрофурана с получением 5-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-2-метил-4-

(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (5,57 г, 81%) в виде бесцветных порошкообразных кристаллов.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,98 (9H, c), 2,33 (3H, c), 2,44 (3H, c), 2,70 (2H, c), 3,97 (2H, д, J=4,1 Гц), 4,98 (2H, c), 7,15-7,20 (4H, м), 7,27-7,42 (6H, м), 12,96 (1H, уш.с).

2) Смесь

5-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (5,5 г, 12 ммоль), 5% палладия на углероде (11,0 г), тетрагидрофурана (100 мл) и этанола (100 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из метанола с получением

5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (2,46 г, 63%) в виде бесцветных порошкообразных кристаллов.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,96 (9H, c), 2,33 (3H, c), 2,36 (3H, c), 2,76 (2H, c), 3,56 (2H, c), 7,12-7,18 (4H, м).

3) 5-(Аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновую кислоту (1,14 г, 3,50 ммоль) и фумаровую кислоту (0,203 г, 1,75 ммоль) растворяли в воде (150 мл) при нагревании. Полученный водный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали этанолом и перекристаллизовывали из воды с получением гемифумарата

5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (0,902 г, 67%) в виде бесцветных порошкообразных кристаллов.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,97 (9H, c), 2,34 (3H, c), 2,40 (3H, c), 2,77 (2H, c), 3,65 (2H, c), 6,45 (1H, c), 7,14-7,21 (4H, м).

### Пример 32

трет-Бутил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат  
1)

трет-Бутил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (159 г, выход 27%) получали в виде белого твердого вещества из трет-бутил-3-аминокротоната (253 г, 1,60 моль) способом подобно способу примера 1-2). Затем получали трет-бутил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (40,8 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества из

трет-бутил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (41,0 г, 112 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, д, J=6,9 Гц), 1,26 (9H, c), 2,21-2,32 (1H, м), 2,41 (3H, c), 2,64 (3H, c), 2,93 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,18-7,32 (4H, м).

2) трет-Бутил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (502 г, выход 96%) получали в виде белого твердого вещества из трет-бутил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (515 г, 1,42 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,19 (9H, c), 2,13-2,31 (1H, м), 2,39 (3H, c), 2,56 (3H, c), 2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,64 (2H, уш.с), 7,13 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,22 (2H, д, J=7,9 Гц).

### Пример 33

Дигидрохлорид

{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси}уксусной кислоты

1) К раствору (10 мл)

5-{{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (510 мг, 1,24 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли бензилбромацетат (568 мг, 2,48 ммоль) и карбонат калия (343 мг, 2,48 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным

раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-(бензилокси)-2-оксоэтил-5-

{{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотината (690 мг, выход 99%) в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,14-2,26 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,59 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,11-4,17 (2H, м), 4,22 (1H, уш.с), 4,40 (2H, с), 5,16 (2H, с), 7,05 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,29-7,39 (5H, м).

2) Смесь

2-(бензилокси)-2-оксоэтил-5-{{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-

6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (690 мг, 1,23 ммоль), палладия на углероде (10%, сухой) (132 мг, 0,124 ммоль) и этанола (10 мл) перемешивали в

атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 30 мин. После

30 фильтрации растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением ({{[5-{{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси}уксусной кислоты в виде неочищенного продукта (580 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,37 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,81 (2H, д, J=7,0 Гц), 4,11-4,17 (2H, м), 4,30 (1H, уш.с), 4,36 (2H, с), 7,06 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,7 Гц).

3) Дигидрохлорид

{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси}уксусной кислоты (517 мг, выход 94%) получали в виде белого порошка из неочищенного продукта (580 мг), полученного на описанной выше стадии 2), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,11 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,27 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,94 (3H, с), 3,11 (2H, д, J=7,5 Гц), 4,20 (2H, с), 4,50 (2H, с), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,42 (2H, д, J=7,9 Гц).

**Пример 34**

2-Амино-2-оксоэтил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат

1) К раствору (10 мл)

5-{{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (500 мг, 1,22 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли 2-иодацетамид (673 мг, 3,64 ммоль) и карбонат калия (337 мг, 2,44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли.

Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель

выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

2-амино-2-оксоэтил-5-{{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотината (570 мг, выход 99%) в виде масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,8$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,31 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,80 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 4,13-4,18 (2H, м), 4,23 (1H, уш.с), 4,40 (2H, с), 5,12 (2H, уш.с), 7,12 (2H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,25 (2H, д,  $J=7,9$  Гц).

2)

2-Амино-2-оксоэтил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (370 мг, выход 82%) получали в виде масла из

2-амино-2-оксоэтил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (570 мг, 1,21 ммоль) способом подобно способу примера 8-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,17-2,32 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,82 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,70 (2H, с), 4,39 (2H, с), 5,20 (2H, уш.с), 7,19 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,27 (2H, д,  $J=7,9$  Гц).

### Пример 35

#### Дигидрохлорид

4-этокси-4-оксобутил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината  
1) Смесь

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,41 г, 1,0 ммоль), этил-4-бромбутирата (0,21 г, 1,1 ммоль), карбоната калия (0,15 г, 1,1 ммоль) и  $N,N$ -диметилформамида (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и реакционную смесь

распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

4-этокси-4-оксобутил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,45 г, выход 85%) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,25 (3H, т,  $J=7,2$  Гц), 1,39 (9H, с), 1,55-1,70 (2H, м), 2,08 (2H, т,  $J=7,5$  Гц), 2,15-2,30 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,78 (2H, д,  $J=7,3$  Гц), 3,95 (2H, т,  $J=6,2$  Гц), 4,11 (2H, кв,  $J=7,2$  Гц), 4,53 (2H, д,  $J=5,3$  Гц), 4,23 (1H, уш.с), 7,07 (2H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,21 (2H, д,  $J=8,0$  Гц).

2) Дигидрохлорид

4-этокси-4-оксобутил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,12 г, выход 95%) получали в виде белого порошка из

4-этокси-4-оксобутил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,13 г, 0,25 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,17 (3H, т,  $J=7,2$  Гц), 1,45-1,60 (2H, м), 2,05 (2H, т,  $J=7,4$  Гц), 2,15-2,30 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,51 (3H, уш.с), 2,85 (2H, т,  $J=6,3$  Гц), 3,82 (2H, д,  $J=5,7$  Гц), 3,92 (2H, т,  $J=6,3$  Гц), 4,03 (2H, кв,  $J=7,2$  Гц), 7,19 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,28 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 8,21 (3H, уш.с).

Т.пл.: 193-195°C

### Пример 36

#### Дигидрохлорид

4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси)бутановой кислоты

1)

4-Этоксид-4-оксобутил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (0,30 г, 0,57 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (4,0 мл). Смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в 0,5н. хлористоводородную кислоту (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученные неочищенные кристаллы перекристаллизовывали из смеси

диизопропиловый эфир-этилацетат с получением

4-([5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси)бутановой кислоты (0,23 г, выход 82%) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,39 (9H, с), 1,55-1,70 (2H, м), 2,12 (2H, т, J=7,1 Гц), 2,15-2,30 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,75 (3H, уш.с), 2,85-3,20 (2H, м), 4,00 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,20 (2H, д, J=3,6 Гц), 4,37 (1H, уш.с), 7,10 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,7 Гц).

2) Дигидрохлорид

4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси)бутановой кислоты (0,20 г, выход 99%) получали в виде белого порошка из

4-([5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси)бутановой кислоты (0,20 г, 0,40 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,40-1,55 (2H, м), 2,00 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,15-2,30 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,52 (3H, уш.с), 2,80-2,95 (2H, м), 3,83 (2H, д, J=4,3 Гц), 3,92 (2H, т, J=6,2 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,29 (3H, уш.с).

Т.пл.: 221-223°C

### Пример 37

Тригидрохлорид

пиридин-2-илметил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1) К раствору (15 мл)

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,00 г, 2,42 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли гидробромид 2-(бромметил)пиридина (0,92 г, 3,64 ммоль) и карбонат калия (66,9 мг, 4,84 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли.

Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

пиридин-2-илметил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,20 г, выход 98%) в виде бледно-розового твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,14-2,25 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,14 (2H, уш.с), 4,25 (1H, уш.с), 5,06 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,06 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,13 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,17-7,22 (1H, м), 7,57 (1H, т, J=7,7 Гц), 8,52 (1H, д, J=4,7 Гц).

2) Тригидрохлорид

пиридин-2-илметил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината



(1,22 г, выход 99%) получали в виде бледно-розового твердого вещества из пиридин-2-илметил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,20 г, 2,38 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,17-2,28 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,61 (3H, с), 2,94 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,81 (2H, д, J=4,9 Гц), 5,20 (2H, с), 7,19 (4H, с), 7,23 (1H, уш.с), 7,62-7,66 (1H, м), 8,06 (1H, т, J=7,9 Гц), 8,39 (3H, уш.с), 8,68 (1H, д, J=4,9 Гц).

### Пример 38

Дигидрохлорид

2-этоксид-1-метил-2-оксоэтил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината

1) 2-Этоксид-1-метил-2-оксоэтил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (0,35 г, выход 56%) получали в виде белого порошка из

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (0,5 г, 1,2 ммоль) и этил-2-бромпропионата (0,43 г, 2,4 ммоль) способом подобно способу примера 33-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 1,11 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,25 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,37 (9H, с), 2,38 (3H, с), 2,62 (3H, д, J=4,9 Гц), 2,83-2,93 (2H, м), 4,17 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,21 (3H, с), 4,82 (1H, кв, J=7,1 Гц), 7,04-7,12 (2H, м), 7,19-7,21 (2H, м).

2) Дигидрохлорид

2-этоксид-1-метил-2-оксоэтил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (0,16 г, выход 85%) получали в виде белого порошка из 2-этоксид-1-метил-2-оксоэтил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (0,2 г, 0,38 ммоль) способом подобно способу примера 22-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 1,06 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,16 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,37 (3H, с), 2,58 (3H, с), 2,95 (2H, с), 3,88 (2H, с), 4,11 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,77 (1H, кв, J=7,1 Гц), 7,13-7,16 (1H, м), 7,23-7,32 (3H, м), 8,24 (3H, с).

### Пример 39

Дигидрохлорид (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината

1)

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (0,9 г, выход 73%) получали в виде белого порошка из

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (1,0 г, 2,3 ммоль) и

4-хлорметил-5-метил-1,3-диоксол-2-она (0,42 г, 2,8 ммоль) способом подобно способу примера 33-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (9H, с), 1,36 (9H, с), 1,97 (3H, с), 2,39 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,88 (2H, с), 4,16 (3H, с), 4,74 (2H, с), 7,02 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,8 Гц).

2) К раствору (2

мл)(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (0,8 г, 1,5 ммоль) в этилацетате добавляли 4н. этилацетатный раствор хлористого водорода (8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении и полученное белое твердое вещество перекристаллизовывали из смеси метанол-этилацетат с получением диидрохлорида (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (0,6 г, выход 77%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (9H, с), 1,99 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,52 (3H, с), 2,93 (2H, с), 3,83 (2H, д, J=5,5 Гц), 4,93 (2H, с), 7,13 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,18 (3H, с).

#### Пример 40

Гемифумарат 5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (иногда называемый в данном описании как фумарат бис[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты])

##### 1) Смешанный раствор

5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (53,7 г, 130 ммоль) и 4н. 1,4-диоксановый раствор хлористого водорода (400 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диизопропиловым эфиром (200 мл). Полученное белое твердое вещество растворяли в изопропанол-2 (500 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Полученной смеси давали остыть до комнатной температуры и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали пропанол-2 (50 мл) с получением пропан-2-ольного сольвата (1:1) дигидрохлорида

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (46,5 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,04 (6H, д, J=6,0 Гц), 2,16-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,58 (3H, с), 2,90 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,73-3,86 (3H, м), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,30 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,26 (3H, уш.с).

##### 2) Пропан-2-ольный сольват (1:1) гидрохлорида

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (35,6 г, 80 ммоль) суспендировали в воде (80 мл) и добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (160 мл, 160 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этанол-1 (10 мл) с получением 5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (13,3 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,93 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,14-2,25 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,38 (3H, с), 2,70 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,49 (2H, с), 7,14-7,20 (4H, м).

3) 5-(Аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновую кислоту (15,4 г, 49,3 ммоль) суспендировали в воде (400 мл) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником при перемешивании в течение 30 мин. К полученной суспензии добавляли фумаровую кислоту (3,43 г, 29,6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и фильтрат промывали водой (50 мл) с получением гемифумарата 5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (13,9 г, выход 76%) в виде белых кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,93 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,26-2,28 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,42 (3H, с), 2,72 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,55 (2H, с), 6,49 (1H, с), 7,17 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,3 Гц).

**Пример 41****Дигидрохлорид**

3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пропионамида  
Смесь

5 трет-бутил{[5-[(1E)-3-амино-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (97,6 мг, 0,223 ммоль), 10% палладия на углероде (24 мг, 0,0223 ммоль) и этанола (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. После фильтрования растворитель  
10 выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил{[5-(3-амино-3-оксопропил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата в виде неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в 4н. 1,4-диоксановом растворе хлористого водорода (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин.  
15 Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное белое твердое вещество промывали диизопропиловым эфиром с получением дигидрохлорида 3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пропионамида (72,7 мг, выход 79%) в виде белого порошка.  
20 <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,09 (6H, д, J=6,2 Гц), 2,07-2,19 (1H, м), 2,24-2,29 (2H, м), 2,48 (3H, с), 2,84 (2H, т, J=7,8 Гц), 2,90 (3H, с), 3,06 (2H, д, J=7,7 Гц), 4,04 (2H, с), 7,29 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,50 (2H, д, J=7,7 Гц).

**Пример 42****Дигидрохлорид**

25 этил-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пропионата  
1) Смесь

этил-(2E)-3-[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]акрилата (700 мг, 1,50 ммоль), 10% палладия на  
30 углероде (160 мг, 0,15 ммоль) и этанола (15 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 1 ч. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением  
35 этил-3-[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пропионата (480 мг, выход 68%) в виде белого порошка.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,18 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,38 (9H, с), 2,11-2,30 (3H, м), 2,40 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,62-2,68 (2H, м), 2,72 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,96-4,07 (4H, м),  
4,18 (1H, уш.с), 6,98 (2H, д, J=7,91), 7,24 (2H, д, J=7,9 Гц).

## 2) Дигидрохлорид

40 этил-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пропионата (58,3 мг, выход 85%) получали в виде белого порошка из  
этил-3-[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пропионата (73,0 мг, 0,156 ммоль) способом подобно  
45 способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,08 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,17 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,08-2,21 (1H, м), 2,34-2,39 (2H, м), 2,48 (3H, с), 2,82-2,85 (2H, м), 2,88 (3H, с), 3,05 (2H, д, J=7,5 Гц), 4,00-4,07 (4H, м), 7,27 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,50 (2H, д, J=7,9 Гц).

**Пример 43****Дигидрохлорид**

3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пропионовой

кислоты

1) К смешанному раствору (10 мл)

этил-3-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пропионата (407 мг, 0,868 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (4,30 мл, 4,30 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали бн. хлористоводородной кислотой (0,8 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пропионовой кислоты (255 мг, выход 60%) в виде желтого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,04 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,05-2,17 (1H, м), 2,26-2,36 (2H, м), 2,44 (3H, с), 2,75-2,87 (5H, м), 2,97 (2H, д, J=7,5 Гц), 4,05 (2H, с), 7,17 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,40 (2H, д, J=7,7 Гц).

2) Дигидрохлорид

3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пропионовой кислоты (94,2 мг, выход 97%) получали в виде белого порошка из 3-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пропионовой кислоты (100 мг, 0,234 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,09 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,09-2,22 (1H, м), 2,30-2,38 (2H, м), 2,48 (3H, с), 2,80-2,88 (2H, м), 2,90 (3H, с), 3,05 (2H, д, J=7,5 Гц), 4,05 (2H, с), 7,26 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,51 (2H, д, J=8,1 Гц).

**Пример 44**

2-[5-(Аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилпиридин-3-ил]ацетамид  
1)

трет-Бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-пропилпиридин-3-ил]метил}карбамат (1,40 г, выход 60%) получали в виде

бледно-розового порошка из метил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилникотината (2,50 г, 5,50 ммоль) способом подобно способу примера 5-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,02 (3H, д, J=7,4 Гц), 1,38 (9H, с), 1,73-1,86 (2H, м), 2,14-2,28 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=7,2 Гц), 2,88-2,93 (2H, м), 4,04 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,36 (2H, д, J=5,8 Гц), 7,06 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,35 Гц).

2)

трет-Бутил{[5-(цианометил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-пропилпиридин-3-ил]метил}карбамат (0,82 г, выход 67%) получали в виде масла из трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-пропилпиридин-3-ил]метил}карбамата (1,20 г, 2,81 ммоль) способом подобно способу примера 5-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,05 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,38 (9H, с), 1,78-1,90 (2H, м), 2,18-2,27 (1H, м), 2,43 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 2,81-2,86 (2H, м), 3,33 (2H, с), 4,05-4,06 (2H, м), 4,20 (1H, уш.с), 7,05 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,30 (2H, д, J=7,7 Гц),

3)

трет-Бутил{[5-(2-амино-2-оксоэтил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-пропилпиридин-3-ил]метил}карбамат (814 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из

5 трет-бутил{[5-(цианометил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-пропилпиридин-3-ил]метил}карбамата (0,82 г, 1,88 ммоль) способом подобно способу примера 6-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,98-1,05 (9H, м), 1,38 (9H, с), 1,66-1,77 (2H, м), 2,08-2,19 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,76-2,80 (4H, м), 3,37 (2H, с), 3,92-3,97 (2H, м), 4,59 (1H, уш.с), 7,70 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,27 (2H, д, J=7,7 Гц).

4)

2-[5-(Аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-пропилпиридин-3-ил]ацетамид (31 мг, выход 10%) получали в виде масла из

15 трет-бутил{[5-(2-амино-2-оксоэтил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-пропилпиридин-3-ил]метил}карбамата (300 мг, 0,84 ммоль) способом подобно способу примера 8-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,01 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,63-1,71 (2H, м), 2,04-2,18 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,71-2,76 (2H, м), 2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,33 (2H, с), 3,53 (2H, с), 7,11 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,30 (2H, д, J=7,9 Гц).

#### Пример 45

трет-Бутил-5-(аминометил)-2,6-диизобутил-4-(4-метилфенил)никотинат

1) трет-Бутил-3-амино-5-метилгекс-2-еноат получали в виде неочищенного 25 продукта (10 г) из кислоты Мелдрума (14,41 г, 100 ммоль) и изовалерилхлорида (11,5 мл, 110 ммоль) способом подобно способу примера 25-1).

2)

трет-Бутил-5-циано-2,6-диизобутил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (12,11 г, выход 74%) получали в виде масла из 30 5-метил-3-оксогексаннитрила (5,0 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,8 г, 40 ммоль) и неочищенного продукта (9,96 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

3) трет-Бутил-5-циано-2,6-диизобутил-4-(4-метилфенил)никотинат (3,39 г, 35 выход 83%) получали из трет-бутил-5-циано-2,6-диизобутил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (4,09 г, 10 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,23 (9H, с), 2,19-2,33 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=7,5 Гц), 2,94 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,20-7,35 (4H, м).

4) трет-Бутил-5-(аминометил)-2,6-диизобутил-4-(4-метилфенил)никотинат (2,85 г, выход 86%) получали в виде масла из трет-бутил-5-циано-2,6-диизобутил-4-(4-метилфенил)никотината (3,25 г, 8 ммоль) 45 способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (6H, д, J=6,6 Гц), 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,17 (9H, с), 1,38 (2H, уш.с), 2,16-2,30 (2H, м), 2,39 (3H, с), 2,67 (2H, д, J=7,5 Гц), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,62 (2H, с), 7,13 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц).

#### 50 Пример 46

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-2,6-диизобутил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-2,6-диизобутил-4-(4-метилфенил)никотиновой

кислоты (0,39 г, выход 92%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-(аминометил)-2,6-диизобутил-4-(4-метилфенил)никотината (0,41 г, 1 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90 (6H, д, J=6,6 Гц), 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,29 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,68 (2H, д, J=7,2 Гц), 2,88 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,79 (2H, д, J=5,1 Гц), 7,22 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,12 (3H, уш.с).

#### Пример 47

п-Толуолсульфонат

({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]пиридин-3-ил} метил)амин

1) К суспензии п-толуолсульфината натрия (9,0 г, 50,5 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли по каплям бромацетон (6,92 г, 50,5 ммоль). Полученную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин, давали остыть до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

1-[(4-метилфенил)сульфонил]ацетона (8,0 г, выход 75%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,41 (3H, с), 2,46 (3H, с), 4,14 (2H, с), 7,37 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,77 (2H, д, J=8,2 Гц).

2) Смесь 1-[(4-метилфенил)сульфонил]ацетона (2,0 г, 9,4 ммоль), п-толуальдегида (1,14 г, 9,4 ммоль), пиперидина (0,093 мл, 0,94 ммоль), уксусной кислоты (0,11 мл, 1,9 ммоль) и толуола (100 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником, используя ловушку Дина-Старка, в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 4-(4-метилфенил)-3-[(4-метилфенил)сульфонил]бут-3-ен-2-она в виде неочищенного продукта (3,5 г).

3) Смесь 5-метил-3-оксогексаннитрила (14,3 г, 100 ммоль), уксусной кислоты (6,0 г, 10 ммоль), ацетата аммония (38,5 г, 500 ммоль) и толуола (200 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником, используя ловушку Дина-Старка, в течение 17 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

3-амино-5-метилгекс-3-еннитрила в виде смеси (8,2 г). Смесь (0,65 г) и неочищенный продукт (1,7 г), полученный на описанной выше стадии 2), растворяли в этаноле (50 мл) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный

остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]-

1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила (1,3 г, выход 64%) в виде белого порошка.

EIMS (M+1): 421

4)

2-Изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]никотинитрил (0,77 г, выход 68%) получали в виде белого порошка из

2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]-

1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила (1,13 г, 2,7 ммоль) способом подобно способу

примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,35 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,39 (3H, с), 2,91 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,07 (3H, с), 6,86 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,08 (4H, д, J=8,1 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц).

Т.пл.: 129-131°C

5) (2-Изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

[(4-метилфенил)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)амин (0,64 г, выход 93%) получали в виде бесцветного масла из

2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]никотинонитрила (0,69 г, 1,6 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,41 (2H, уш.с), 2,20-2,35 (1H, м), 2,38 (6H, с), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 2,96 (3H, с), 3,40 (2H, с), 6,76 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,27 (2H, д, J=8,3 Гц).

6) К раствору

(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

[(4-метилфенил)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)амин (0,64 г, 1,5 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли по каплям раствор моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,29 г, 1,5 ммоль) в этаноле (5 мл) при комнатной температуре. Выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрованием, промывали холодным этанолом и сушили с получением п-толуолсульфоната

(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

[(4-метилфенил)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)амин (0,57 г, выход 63%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,30 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,37 (6H, с), 2,78 (2H, д, J=7,0 Гц), 2,84 (3H, с), 3,57 (2H, с), 6,87 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,11 (4H, д, J=8,5 Гц), 7,25-7,30 (4H, м), 7,47 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,76 (3H, уш.с).

Т.пл.: 234-235°C

#### Пример 48

трет-Бутил-5-(аминометил)-2-бензил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотинат

1) трет-Бутил-3-амино-4-фенилбут-2-еноат получали в виде неочищенного продукта (16 г) из кислоты Мелдрума (14,41 г, 100 ммоль) и фенилацетилхлорида (14,5 мл, 110 ммоль) способом подобно способу примера 25-1).

2)

трет-Бутил-2-бензил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (14,1 г, выход 79%) получали в виде масла из 5-метил-3-оксогексаннитрила (5,0 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,8 г, 40 ммоль) и неочищенного продукта (16 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

3) трет-Бутил-2-бензил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотинат (2,92 г, выход 66%) получали из

трет-бутил-2-бензил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (4,43 г, 10 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,10 (9H, с), 2,19-2,35 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,94 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,28 (2H, с), 7,16-7,32 (9H, м).

4) трет-Бутил-5-(аминометил)-2-бензил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотинат (2,45

г, выход 55%) получали в виде масла из трет-бутил-2-бензил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотината (4,40 г, 10 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,05 (9H, с), 1,26 (2H, уш.с), 2,21-2,30 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,5 Гц), 3,62 (2H, с), 4,20 (2H, с), 7,11-7,31 (9H, м).

#### Пример 49

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-2-бензил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-2-бензил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,38 г, выход 82%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-(аминометил)-2-бензил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотината (0,44 г, 1 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,93 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,16-2,29 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,82 (2H, д, J=6,6 Гц), 3,77 (2H, д, J=4,8 Гц), 4,13 (2H, с), 7,15-7,31 (9H, м), 8,16 (3H, уш.с).

#### Пример 50

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-фенилникотиновой кислоты

1) Этил-3-амино-3-фенилакрилат получали в виде неочищенного продукта (9,5 г) из этил-3-оксо-3-фенилпропаноата (9,61 г, 50 ммоль) и ацетата аммония (19,27 г, 250 ммоль) способом подобно способу примера 12-1).

2)

Этил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (9,52 г, выход 59%) получали в виде масла из 5-метил-3-оксогексаннитрила (5,0 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,8 г, 40 ммоль) и неочищенного продукта (9,5 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

3) Этил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-фенилникотинат (4,11 г, выход 85%) получали в виде масла из этил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (4,81 г, 12 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,85 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,05 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,29-2,44 (4H, м), 3,05 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,91 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,26-7,33 (4H, м), 7,43-7,48 (3H, м), 7,62-7,69 (2H, м).

4) Этил-5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-фенилникотинат (3,63 г, выход 90%) получали в виде масла из этил-5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-фенилникотината (4,40 г, 10 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,80 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,03 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,36 (2H, уш.с), 2,29-2,42 (4H, м), 2,90 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,70 (2H, с), 3,81 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,35-7,43 (3H, м), 7,62-7,65 (2H, м).

5) Смесь этил-5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-фенилникотината (0,80 г, 2 ммоль), бн. хлористоводородной кислоты (20 мл) и уксусной кислоты (10 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 суток. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли тетрагидрофуран (20 мл) и 1н. водный раствор гидроксида натрия (30 мл). К полученной смеси добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,55 мл, 2,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.



Реакционную смесь подкисляли 1н. хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-фенилникотиновой кислоты (0,38 г, 0,8 ммоль) в виде масла. Затем из масла получали дигидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-2-фенилникотиновой кислоты (0,31 г, выход 88%) в виде белого порошка способом подобно способу примера 2-3).  
 $^1\text{H-NMR}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,24-2,35 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,93 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,82 (2H, д, J=5,1 Гц), 7,26-7,32 (4H, м), 7,44-7,52 (3H, м), 7,66-7,69 (2H, м), 8,38 (3H, уш.с).

#### Пример 51

Метил-5-(аминометил)-2-этил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотинат

1) Метил-3-аминопент-2-еноат получали в виде неочищенного продукта (6,4 г) из метил-3-оксопентаноата (6,50 г, 50 ммоль) и ацетата аммония (19,27 г, 250 ммоль) способом подобно способу примера 12-1).

2)

Метил-5-циано-2-этил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (4,12 г, выход 48%) получали в виде масла из 5-метил-3-оксогексаннитрила (5,0 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,8 г, 40 ммоль) и неочищенного продукта (3,2 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

3) Метил-5-циано-2-этил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотинат (3,41 г, выход 84%) получали из

метил-5-циано-2-этил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)-

1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (4,06 г, 12 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,32 (3H, т, J=7,5 Гц), 2,24-2,36 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,85 (2H, кв, J=7,5 Гц), 2,96 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,59 (3H, с), 7,24-7,30 (4H, м).

4) Метил-5-(аминометил)-2-этил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотинат (2,49 г, выход 73%) получали в виде белого порошка из метил-5-циано-2-этил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотината (4,40 г, 10 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,5 Гц), 2,18-2,31 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,77 (2H, кв, J=7,5 Гц), 2,81 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,49 (3H, с), 3,65 (2H, с), 7,11 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,0 Гц).

#### Пример 52

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-2-этил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-2-этил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,30 г, выход 82%) получали в виде белого порошка из метил-5-(аминометил)-2-этил-6-изобутил-4-(4-метилфенил)никотината (0,34 г, 1 ммоль) способом подобно способу примера 50-5).

$^1\text{H-NMR}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,26 (3H, т, J=7,5 Гц), 2,17-2,26 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,89 (2H, кв, J=7,3 Гц), 3,00 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,81 (2H, д, J=6,0 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,2 Гц), 8,38 (3H, уш.с).

#### Пример 53

Малеат 5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты  
К смешанному раствору

5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (114 мг, 0,350 ммоль), ацетонитрила (2 мл) и воды (2 мл) добавляли малеиновую кислоту (40,6 мг, 0,350 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После растворения малеиновой кислоты добавляли ацетонитрил (8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли ацетонитрил (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрованием с получением малеата 5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (92,6 мг, 60%) в виде бесцветных порошкообразных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,00 (9H, c), 2,36 (3H, c), 2,49 (3H, c), 2,81 (2H, c), 3,84 (2H, c), 6,01 (2H, c), 7,17-7,21 (2H, м), 7,27-7,31 (2H, м).

#### Пример 54

Тартрат 5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты

К смешанному раствору

5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (114 мг, 0,350 ммоль), ацетонитрила (2 мл) и воды (2 мл) добавляли винную кислоту (40,6 мг, 0,350 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После растворения винной кислоты добавляли ацетонитрил (8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли ацетонитрил (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавшие в осадок кристаллы собирали фильтрованием с получением тартрата

5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (129 мг, 77%) в виде бесцветных порошкообразных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98 (9H, c), 2,35 (3H, c), 2,44 (3H, c), 2,79 (2H, c), 3,75 (2H, c), 3,96 (2H, c), 7,15-7,19 (2H, м), 7,21-7,25 (2H, м).

#### Пример 55

трет-Бутил-5-(аминометил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат

1) трет-Бутил-3-амино-5-метилгекс-2-еноат получали в виде неочищенного продукта (10 г) из кислоты Мелдрума (14,41 г, 100 ммоль) и изовалерилхлорида (11,5 мл, 110 ммоль) способом подобно способу примера 25-1).

2)

трет-Бутил-5-циано-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (3,75 г, выход 22%) получали в виде масла из 5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (5,57 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,81 г, 40 ммоль) и неочищенного продукта (10 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

3) трет-Бутил-5-циано-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (1,66 г, выход 49%) получали из

трет-бутил-5-циано-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (3,38 г, 10 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,06 (9H, c), 1,24 (9H, c), 2,22-2,35 (1H, м),

2,40 (3H, c), 2,76 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,00 (2H, c), 7,19-7,35 (4H, м).

4)

трет-Бутил-5-(аминометил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (1,34 г, выход 89%) получали в виде белых кристаллов из трет-бутил-5-циано-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (3,25 г, 8 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,02 (9H, c), 1,17 (9H, c), 1,24 (2H, уш.с), 2,22-2,31 (1H, м), 2,39 (3H, c), 2,66 (2H, д, J=7,5 Гц), 2,87 (2H, c), 3,68 (2H, c), 7,13 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,0 Гц).

#### Пример 56

трет-Бутил-5-(аминометил)-2-бензил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат

1) трет-Бутил-3-амино-4-фенилбут-2-еноат получали в виде неочищенного продукта (16 г) из кислоты Мелдрума (14,41 г, 100 ммоль) и фенилацетилхлорида (14,5 мл, 110 ммоль) способом подобно способу примера 25-1).

2)

трет-Бутил-2-бензил-5-циано-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (12,5 г, выход 68%) получали в виде масла из 5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (5,57 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,81 г, 40 ммоль) и неочищенного продукта (11,6 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

3) трет-Бутил-2-бензил-5-циано-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (6,8 г, выход 100%) получали из трет-бутил-2-бензил-5-циано-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (6,8 г, 10 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

4) трет-Бутил-5-(аминометил)-2-бензил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (0,48 г, выход 15%) получали в виде белых кристаллов из трет-бутил-2-бензил-5-циано-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (3,18 г, 7 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (9H, c), 1,07 (9H, c), 2,39 (3H, c), 2,85 (2H, c), 3,67 (2H, c), 4,18 (2H, c), 7,11-7,32 (9H, м).

#### Пример 57

трет-Бутил-5-(аминометил)-2-этил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат

1) трет-Бутил-3-аминопент-2-еноат получали в виде неочищенного продукта (8,5 г) из кислоты Мелдрума (14,41 г, 100 ммоль) и пропионилхлорида (9,6 мл, 110 ммоль) способом подобно способу примера 25-1).

2)

трет-Бутил-5-циано-2-этил-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (6,0 г, выход 38%) получали в виде масла из 5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (5,57 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,81 г, 40 ммоль) и неочищенного продукта (8,5 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

3) трет-Бутил-5-циано-2-этил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (2,58 г, выход 43%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из трет-бутил-5-циано-2-этил-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (5,92 г, 15 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,07 (9H, с), 1,26 (9H, с), 1,34 (3H, т, J=7,5 Гц), 2,41 (3H, с), 2,89 (2H, кв, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, с), 7,20-7,29 (4H, м).

4) трет-Бутил-5-(аминометил)-2-этил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (1,56 г, выход 65%) получали в виде масла из трет-бутил-5-циано-2-этил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (2,36 г, 6 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (9H, с), 1,19 (9H, с), 1,28 (2H, уш.с), 1,32 (3H, т, J=7,5 Гц), 2,39 (3H, с), 2,80 (2H, кв, J=7,5 Гц), 2,87 (2H, с), 3,68 (2H, с), 7,13 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц).

#### Пример 58

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-2-этил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-2-этил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (0,37 г, выход 90%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-(аминометил)-2-этил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (0,39 г, 1 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 1,26 (3H, т, J=7,5 Гц), 2,37 (3H, с), 2,78 (2H, кв, J=7,5 Гц), 2,92 (2H, с), 3,83 (2H, д, J=5,4 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,0 Гц), 8,13 (3H, уш.с).

#### Пример 59

трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-2-пропилникотинат

1) трет-Бутил-3-аминогекс-2-еноат получали в виде неочищенного продукта (9,2 г) из кислоты Мелдрума (14,41 г, 100 ммоль) и бутирилхлорида (11,4 мл, 110 ммоль) способом подобно способу примера 25-1).

2)

трет-Бутил-5-циано-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-2-пропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (10,1 г, выход 61%) получали в виде масла из 5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (5,57 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,81 г, 40 ммоль) и неочищенного продукта (16 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

3) трет-Бутил-5-циано-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-2-пропилникотинат (5,74 г, выход 58%) получали в виде масла из трет-бутил-5-циано-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-2-пропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (9,8 г, 24 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,06 (9H, с), 1,26 (9H, с), 1,75-1,88 (2H, м), 2,41 (3H, с), 2,81-2,86 (2H, м), 3,00 (2H, с), 7,18-7,30 (4H, м).

4) трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-2-пропилникотинат (3,36 г, выход 74%) получали в виде белых кристаллов из трет-бутил-5-циано-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-2-пропилникотината (4,47 г, 11 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,02 (9H, с), 1,14 (2H, уш.с), 1,14 (9H, с), 1,73-1,86 (2H, м), 2,39 (3H, с), 2,72-2,77 (2H, м), 2,87 (2H, с), 3,68 (2H, с), 7,13 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц).

#### Пример 60

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-2-пропилникотиновой кислоты

## Дигидрохлорид

5-(аминометил)-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-2-пропилникотиновой кислоты (0,38 г, выход 90%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-(аминометил)-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-2-пропилникотината (0,41 г, 1 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,02 (9H, с), 1,69-1,81 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,74-2,79 (2H, м), 2,94 (2H, уш.с), 3,84 (2H, д, J=5,1 Гц), 7,22 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,0 Гц), 8,14 (3H, уш.с).

**Пример 61**

трет-Бутил-5-(аминометил)-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат

1) трет-Бутил-3-амино-4-метилпент-2-еноат получали в виде неочищенного продукта (9,2 г) из кислоты Мелдрума (14,41 г, 100 ммоль) и изобутирилхлорида (11,4 мл, 110 ммоль) способом подобно способу примера 25-1).

2)

трет-Бутил-5-циано-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (4,91 г, выход 30%) получали в виде масла из 5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (5,57 г, 40 ммоль), п-толуальдегида (4,81 г, 40 ммоль) и неочищенного продукта (9,2 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

3) трет-Бутил-5-циано-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (2,48 г, выход 50%) получали из

трет-бутил-5-циано-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (4,90 г, 12 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

4)

трет-Бутил-5-(аминометил)-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (1,26 г, выход 51%) получали в виде белых кристаллов из трет-бутил-5-циано-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (3,25 г, 8 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

$^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,04 (9H, с), 1,18 (9H, с), 1,30 (6H, д, J=6,9 Гц), 1,32 (2H, уш.с), 2,39 (3H, с), 2,85 (2H, с), 3,04-3,13 (1H, м), 3,66 (2H, с), 7,13 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,0 Гц).

**Пример 62**

## Дигидрохлорид

5-(аминометил)-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты

## Дигидрохлорид

5-(аминометил)-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (0,37 г, выход 88%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-(аминометил)-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (0,42 г, 1 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,04 (9H, с), 1,25 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,36 (3H, с), 2,90 (2H, с), 3,03-3,13 (1H, м), 3,81 (2H, д, J=5,4 Гц), 7,22 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,2 Гц), 8,18 (3H, уш.с).

**Пример 63**

## Дигидрохлорид

5-(аминометил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты

## Дигидрохлорид

5-(аминометил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (0,41 г, выход 93%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-(аминометил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (0,42 г, 1 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,89 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,02 (9H, с), 2,18-2,31 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,66 (2H, д, J=7,2 Гц), 2,91 (2H, с), 3,84 (2H, д, J=5,1 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,08 (3H, уш.с).

**Пример 64**

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-2-бензил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-2-бензил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (0,43 г, выход 91%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-(аминометил)-2-бензил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (0,45 г, 1 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (9H, с), 2,37 (3H, с), 2,89 (2H, с), 3,82 (2H, д, J=5,4 Гц), 4,14 (2H, с), 7,18-7,31 (9H, м), 8,17 (3H, уш.с).

**Пример 65**

Дигидрохлорид метил-5-(аминометил)-6-бутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината 1)

Метил-6-бутил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (39 г, выход 24%) получали в виде кристаллов из 3-оксогептаннитрила (64 г, 500 ммоль) способом подобно способу примера 1-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,92 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,30-1,42 (2H, м), 1,49-1,60 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,34-2,39 (2H, м), 2,35 (3H, с), 3,58 (3H, с), 4,56 (1H, с), 5,77 (1H, с), 7,07-7,14 (4H, м)

2) Метил-6-бутил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (25 г, выход 65%) получали в виде кристаллов из

метил-6-бутил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (25 г, 77 ммоль) способом подобно способу примера 1-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,40-1,52 (2H, м), 1,74-1,84 (2H, м), 2,41 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,04-3,09 (2H, м), 3,60 (3H, с), 7,23-7,29 (4H, м).

3) Метил-5-(аминометил)-6-бутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (17 г, выход 68%) получали в виде масла из метил-6-бутил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (4 г, 11,9 ммоль) способом подобно способу примера 1-4). Масло (3 г) растворяли в этилацетате (10 мл) и добавляли 4н. этилацетатный раствор хлористого водорода (10 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением дигидрохлорида метил-5-(аминометил)-6-бутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината в виде порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,38-1,51 (2H, м), 1,65-1,75 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,98-3,03 (2H, м), 3,47 (3H, с), 3,82 (2H, д, J=5,5 Гц), 7,19 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,38 (3H, с).

**Пример 66**

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-6-бутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты

1)

Метил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-бутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (16,3 г, выход 89%) получали в виде кристаллов из

метил-5-(аминометил)-6-бутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (14 г, 42,9 ммоль) способом подобно способу примера 2-1).

2)

5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-бутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновую кислоту (1,5 г, выход 77%) получали в виде кристаллов из метил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-бутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,0 г, 4,7 ммоль) способом подобно способу примера 2-2).

3) Дигидрохлорид 5-(аминометил)-6-бутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,56 г, выход 86%) получали в виде белого порошка из 5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-бутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,7 г, 1,7 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,39-1,49 (2H, м), 1,65-1,75 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,61 (3H, с), 3,03-3,08 (2H, м), 3,81 (2H, д, J=5,3 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,40 (3H, с).

#### Пример 67

Дигидрохлорид

метил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотината

1)

Метил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (60 г, выход 39%) получали в виде масла из 3-оксогексаннитрила (60 г, 500 ммоль) способом подобно способу примера 1-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,54-1,66 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,32-2,41 (2H, м), 2,35 (3H, с), 3,58 (3H, с), 4,56 (1H, с), 5,80 (1H, с), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,13 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Метил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотинат (34,8 г, выход 58%) получали в виде кристаллов из метил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (60 г, 193 ммоль) способом подобно способу примера 1-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,05 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,79-1,91 (2H, м), 2,41 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,02-3,07 (2H, м), 3,60 (3H, с), 7,23-7,29 (4H, м).

3) Метил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотинат (15 г, выход 67%) получали в виде масла из метил-5-циано-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотината (22 г, 71,3 ммоль) способом подобно способу примера 1-4). Масло (2 г) растворяли в этилацетате (10 мл) и добавляли 4н. этилацетатный раствор хлористого водорода (10 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением дигидрохлорида метил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотината в виде порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,69-1,82 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,96-3,02 (2H, м), 3,47 (3H, с), 3,82 (2H, д, J=5,5 Гц), 7,19 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,38 (3H, с).

#### Пример 68

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотиновой кислоты

1)

Метил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотинат (12 г, выход 70%) получали в виде кристаллов из

метил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотината (13 г, 41,6 ммоль) способом подобно способу примера 2-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,39 (9H, с), 1,72-1,79 (2H, м), 2,38 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,84-2,90 (2H, м), 3,49 (3H, с), 4,15 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,25 (1H, с), 7,05 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц).

2)

5-{[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотиновую кислоту (1,6 г, выход 83%) получали в виде кристаллов из метил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотината (2 г, 4,8 ммоль) способом подобно способу примера 2-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,35 (9H, с), 1,64-1,76 (2H, м), 2,33 (3H, с), 2,44 (3H, с), 2,67-2,72 (2H, м), 3,87 (2H, д, J=4,5 Гц), 6,99 (1H, с), 7,16-7,22 (4H, м), 12,92 (1H, с).

3) Дигидрохлорид 5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотиновой кислоты (0,75 г, выход 96%) получали в виде белого порошка из 5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-пропилникотиновой кислоты (0,7 г, 2,1 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,69-1,82 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,01-3,07 (2H, м), 3,82 (2H, д, J=5,3 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,41 (3H, с).

### Пример 69

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты

1)

Метил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метилникотинат (2,60 г, выход 99%) получали в виде белого твердого вещества из метил-5-(аминометил)-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метилникотината (2,00 г, 6,05 ммоль) способом подобно способу примера 2-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,26 (1H, м), 2,54 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,51 (3H, с), 4,08-4,17 (2H, м), 4,22 (1H, уш.с), 7,07-7,20 (4H, м).

2)

5-{[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил}-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновую кислоту (2,01 г, выход 79%) получали в виде желтого твердого вещества из метил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метилникотината (2,60 г, 6,24 ммоль) способом подобно способу примера 2-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,04 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,12-2,22 (1H, м), 2,71 (3H, с), 2,94 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,13 (2H, с), 7,17-7,25 (2H, м), 7,32-7,39 (2H, м).

3) Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты (0,20 г, выход 76%) получали в виде белого твердого вещества из 5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-4-(4-фторфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты (0,28 г, 0,673 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,04-1,13 (6H, м), 2,13-2,28 (1H, м), 2,78-2,86 (3H, м), 3,02-3,11



(2H, м), 4,13-4,20 (2H, м), 7,30-7,38 (2H, м), 7,42-7,51 (2H, м).

**Пример 70**

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-4-(2,6-дифторфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты  
1)

Метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-4-(2,6-дифторфенил)-  
6-изобутил-2-метилникотинат (2,49 г, выход 87%) получали в виде белого твердого  
вещества из

метил-5-(аминометил)-4-(2,6-дифторфенил)-6-изобутил-2-метилникотината (2,00 г, 6,38  
ммоль) способом подобно способу примера 2-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,27 (1H, м), 2,61 (3H, с),  
2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,57 (3H, с), 4,13 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,36 (1H, уш.с), 6,97-7,02 (2H, м),  
7,34-7,44 (1H, м).

2)

5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-4-(2,6-дифторфенил)-  
6-изобутил-2-метилникотиновую кислоту (2,22 г, выход 92%) получали в виде желтого  
твердого вещества из

метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-4-(2,6-дифторфенил)-  
6-изобутил-2-метилникотината (2,49 г, 5,55 ммоль) способом подобно способу  
примера 2-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,11-2,26 (1H, м), 2,64 (3H, с),  
2,81 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,11-4,16 (2H, м), 4,37 (1H, уш.с), 6,96-7,01 (2H, м), 7,34-7,43 (1H, м).

3) Дигидрохлорид

5-(аминометил)-4-(2,6-дифторфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты (185 мг,  
выход 70%) получали в виде белого твердого вещества из

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-4-(2,6-дифторфенил)-  
6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты (0,28 г, 0,635 ммоль) способом подобно  
способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,08 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,19-2,29 (1H, м), 2,81-2,88 (3H, м), 2,98-  
3,08 (2H, м), 4,09-4,16 (2H, м), 7,20-7,27 (2H, м), 7,64-7,72 (1H, м).

**Пример 71**

трет-Бутил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
[4-(трифторметил)фенил]никотинат

1) 2-(3-Метилбутаноил)-3-[4-(трифторметил)фенил]акрилонитрил получали в виде  
неочищенного продукта (9,8 г) из 5-метил-3-оксогексаннитрила (4,0 г, 32 ммоль) и  
4-(трифторметил)бензальдегида (5,6 г, 32 ммоль) способом подобно способу  
примера 29-1).

2)

трет-Бутил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-[4-(трифторметил)фенил]-

1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (4,8 г, выход 36%) получали в виде белого  
порошка из неочищенного продукта (9,8 г), полученного на описанной выше  
стадии 1), и трет-бутил-3-аминокротоната (5,47 г, 35 ммоль) способом подобно  
способу примера 1-2). А именно, указанный выше неочищенный продукт и

трет-бутил-3-аминокротонат растворяли в метаноле (200 мл) и смесь нагревали при  
кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь  
концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной  
хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-

[4-(трифторметил)фенил]-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,99 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,28 (9H, с), 1,75-2,00 (1H, м), 2,10-2,35 (2H, м), 2,36 (3H, с), 4,64 (1H, с), 5,60 (1H, уш.с), 7,36 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,56 (2H, д, J=8,1 Гц).

Т.пл.: 199-201°C

3) трет-Бутил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-[4-(трифторметил)фенил]никотинат (3,5 г, выход 76%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (4,7 г, 11 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,23 (9H, с), 2,20-2,40 (1H, м), 2,67 (3H, с), 2,95 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,51 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,76 (2H, д, J=8,2 Гц).

Т.пл.: 108-110°C

4)

трет-Бутил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-[4-(трифторметил)фенил]никотинат (3,3 г, выход 96%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-[4-(трифторметил)фенил]никотината (3,5 г, 8,2 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,17 (9H, с), 1,38 (2H, уш.с), 2,15-2,35 (1H, м), 2,57 (3H, с), 2,80 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,60 (2H, с), 7,42 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,70 (2H, д, J=8,0 Гц).

Т.пл.: 88-90°C

#### Пример 72

Гидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-[4-(трифторметил)фенил]никотиновой кислоты

Гидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-[4-(трифторметил)фенил]никотиновой кислоты (0,51 г, выход 53%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-[4-(трифторметил)фенил]никотината (1,0 г, 2,3 ммоль) способом подобно способу примера 24.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,35 (1H, м), 2,51 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,75 (2H, с), 7,56 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,87 (2H, д, J=8,0 Гц), 8,01 (2H, уш.с).

#### Пример 73

трет-Бутил-5-(аминометил)-6-изобутил-4-[4-(метоксикарбонил)фенил]-2-метилникотинат

1) Метил-4-(2-циано-5-метил-3-оксогекс-1-ен-1-ил)бензоат получали в виде неочищенного продукта (10,1 г) из 5-метил-3-оксогексаннитрила (4,0 г, 32 ммоль) и метил-4-формилбензоата (5,3 г, 32 ммоль) способом подобно способу примера 29-1).

2)

трет-Бутил-5-циано-6-изобутил-4-[4-(метоксикарбонил)фенил]-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (5,9 г, выход 45%) получали в виде белого порошка из неочищенного продукта (10,1 г), полученного на описанной выше стадии 1), и трет-бутил-3-аминокротоната (5,25 г, 33 ммоль) способом подобно способу примера 1-2). А именно, указанный выше неочищенный продукт и трет-бутил-3-аминокротонат растворяли в метаноле (200 мл) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле с получением  
трет-бутил-5-циано-6-изобутил-4-[4-(метоксикарбонил)фенил]-  
2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,91 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,98 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,26 (9H, с), 1,75-2,00  
(1H, м), 2,15-2,35 (2H, м), 2,36 (3H, с), 3,90 (3H, с), 4,63 (1H, с), 5,69 (1H, уш.с), 7,32 (2H, д,  
J=8,3 Гц), 7,99 (2H, д, J=8,3 Гц).

Т.пл.: 191-193°C

3)

трет-Бутил-5-циано-6-изобутил-4-[4-(метоксикарбонил)фенил]-2-метилникотинат (5,4  
г, выход 95%) получали в виде белого порошка из  
трет-бутил-5-циано-6-изобутил-4-[4-(метоксикарбонил)фенил]-  
2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (5,7 г, 14 ммоль) способом подобно  
способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,23 (9H, с), 2,20-2,35 (1H, м), 2,67 (3H, с),  
2,94 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,96 (3H, с), 7,40-7,50 (2H, м), 8,10-8,20 (2H, м).

Т.пл.: 108-109°C

4)

трет-Бутил-5-(аминометил)-6-изобутил-4-[4-(метоксикарбонил)фенил]-  
2-метилникотинат (5,0 г, выход 94%) получали в виде белого порошка из  
трет-бутил-5-циано-6-изобутил-4-[4-(метоксикарбонил)фенил]-2-метилникотината (5,3  
г, 13 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,17 (9H, с), 1,49 (2H, уш.с), 2,15-2,35 (1H,  
м), 2,57 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,59 (2H, с), 3,96 (3H, с), 7,30-7,40 (2H, м), 8,05-8,15  
(2H, м).

Т.пл.: 77-81°C

#### Пример 74

Гидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-4-[4-(метоксикарбонил)фенил]-2-метилникотиновой  
кислоты

Гидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-4-[4-(метоксикарбонил)фенил]-2-метилникотиновой  
кислоты (0,50 г, выход 66%) получали в виде белого порошка из  
трет-бутил-5-(аминометил)-6-изобутил-4-[4-(метоксикарбонил)фенил]-  
2-метилникотината (0,80 г, 1,9 ммоль) способом подобно способу примера 24.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,93 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,05-2,25 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,70 (2H,  
д, J=7,0 Гц), 3,54 (2H, с), 3,88 (3H, с), 7,41 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,95 (2H, д, J=8,1 Гц).

#### Пример 75

трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-этилфенил)-6-изобутил-2-метилникотинат

1) 3-(4-Этилфенил)-2-(3-метилбутаноил)акрилонитрил получали в виде  
неочищенного продукта (8,8 г) из 5-метил-3-оксогексаннитрила (4,0 г, 32 ммоль) и  
4-этилбензальдегида (4,3 г, 32 ммоль) способом подобно способу примера 29-1).

2)

трет-Бутил-5-циано-4-(4-этилфенил)-

6-изобутил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (7,8 г, выход 64%) получали в  
виде белого порошка из неочищенного продукта (8,8 г), полученного на описанной  
выше стадии 1), и трет-бутил-3-аминокротоната (5,47 г, 35 ммоль) способом подобно  
способу примера 1-2). А именно, указанный выше неочищенный продукт и

трет-бутил-3-аминокротонат растворяли в метаноле (200 мл) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной

5 трет-бутил-5-циано-4-(4-этилфенил)-  
6-изобутил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,94 (3H, д,  $J=6,5$  Гц), 0,99 (3H, д,  $J=6,5$  Гц), 1,20 (3H, т,  $J=7,6$  Гц), 1,28 (9H, с), 1,80-2,00 (1H, м), 2,10-2,30 (2H, м), 2,32 (3H, с), 2,61 (2H, кв,  $J=7,6$  Гц), 4,52  
10 (1H, с), 5,55 (1H, уш.с), 7,10 (2H, д,  $J=8,3$  Гц), 7,14 (2H, д,  $J=8,3$  Гц).

Т.пл.: 165-166°C

3) трет-Бутил-5-циано-4-(4-этилфенил)-6-изобутил-2-метилникотинат (5,2 г, выход 67%) получали в виде белого порошка из  
15 трет-бутил-5-циано-4-(4-этилфенил)-  
6-изобутил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (7,8 г, 21 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,23 (9H, с), 1,26 (3H, т,  $J=7,6$  Гц), 2,20-2,35  
20 (1H, м), 2,64 (3H, с), 2,71 (2H, кв,  $J=7,6$  Гц), 2,94 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 7,20-7,35 (4H, м).

Т.пл.: 85-86°C

4) трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-этилфенил)-6-изобутил-2-метилникотинат (7,0 г, выход 97%) получали в виде белого порошка из  
трет-бутил-5-циано-4-(4-этилфенил)-6-изобутил-2-метилникотината (7,2 г, 19 ммоль)  
25 способом подобно способу примера 1-4).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,17 (9H, с), 1,25 (3H, т,  $J=7,5$  Гц), 1,38 (2H, уш.с), 2,15-2,30 (1H, м), 2,55 (3H, с), 2,69 (2H, кв,  $J=7,5$  Гц), 2,78 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 3,63 (2H, с), 7,15 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,24 (2H, д,  $J=7,9$  Гц).

30 Т.пл.: 50-52°C

#### Пример 76

Гидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-этилфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты

Гидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-этилфенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой  
35 кислоты (0,52 г, выход 79%) получали в виде белого порошка из  
трет-бутил-5-(аминометил)-4-(4-этилфенил)-6-изобутил-2-метилникотината (0,70 г, 1,8 ммоль) способом подобно способу примера 24.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,95 (6H, д,  $J=7,5$  Гц), 1,23 (3H, т,  $J=7,5$  Гц), 2,10-2,30 (1H, м),  
40 2,47 (3H, с), 2,67 (2H, кв,  $J=7,5$  Гц), 2,77 (2H, д,  $J=7,0$  Гц), 3,74 (2H, с), 7,22 (2H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,30 (2H, д,  $J=8,0$  Гц), 8,81 (1H, уш.с).

#### Пример 77

Метил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-этил-6-неопентилникотинат

1) Метил-3-аминопент-2-еноат получали в виде неочищенного продукта (20 г) из  
45 метил-3-оксопентаноата (13 г, 100 ммоль) и ацетата аммония (38,5 г, 500 ммоль) способом подобно способу примера 12-1).

2)

Метил-4-(4-хлорфенил)-

50 5-циано-2-этил-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (1,4 г, выход 23%) получали в виде желтого порошка из 5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (5,1 г, 32 ммоль), 4-хлорбензальдегида (4,5 г, 32 ммоль) и неочищенного продукта (3,2 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95-1,05 (3H, м), 1,01 (9H, с), 2,20 (1H, д, J=13,8 Гц), 2,37 (1H, д, J=13,8 Гц), 2,77 (2H, кв, J=7,5 Гц), 3,58 (3H, с), 4,60 (1H, с), 5,63 (1H, уш.с), 7,10-7,20 (2H, м), 7,25-7,30 (2H, м).

3) Метил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-этил-6-неопентилникотинат (0,58 г, выход 43%) получали в виде бледно-желтого порошка из метил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-этил-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,4 г, 3,7 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,07 (9H, с), 1,33 (3H, т, J=7,5 Гц), 2,87 (2H, кв, J=7,5 Гц), 3,03 (2H, с), 3,61 (3H, с), 7,25-7,35 (2H, м), 7,45-7,50 (2H, м).

Т.пл.: 120-121°C

4) Метил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-этил-6-неопентилникотинат (0,49 г, выход 85%) получали в виде бледно-желтого масла из метил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-этил-6-неопентилникотината (0,57 г, 1,5 ммоль) способом подобно способу примера 23-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (9H, с), 1,30 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,42 (2H, уш.с), 2,77 (2H, кв, J=7,5 Гц), 2,89 (2H, с), 3,51 (3H, с), 3,69 (2H, с), 7,15-7,25 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м).

#### Пример 78

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-этил-6-неопентилникотиновой кислоты

1)

Метил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-4-(4-хлорфенил)-2-этил-6-неопентилникотинат (0,52 г, выход 97%) получали в виде белого порошка из метил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-этил-6-неопентилникотината (0,42 г, 1,1 ммоль) способом подобно способу примера 2-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 1,30 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,38 (9H, с), 2,78 (2H, кв, J=7,5 Гц), 2,87 (2H, с), 3,51 (3H, с), 4,18 (3H, уш.с), 7,10-7,20 (2H, м), 7,30-7,45 (2H, м).

2)

5-{[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил}-4-(4-хлорфенил)-2-этил-6-неопентилникотиновую кислоту (0,37 г, выход 81%) получали в виде белого порошка из метил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-4-(4-хлорфенил)-2-этил-6-неопентилникотината (0,47 г, 0,99 ммоль) способом подобно способу примера 2-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (9H, с), 1,24 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,33 (9H, с), 2,73 (2H, кв, J=7,4 Гц), 2,73 (2H, с), 3,92 (2H, д, J=4,5 Гц), 6,96 (1H, т, J=4,5 Гц), 7,25-7,35 (2H, м), 7,47 (2H, д, J=8,3 Гц), 13,05 (1H, уш.с).

Т.пл.: 71-72°C

3) Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-этил-6-неопентилникотиновой кислоты (0,24 г, выход 83%) получали в виде белого порошка из 5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-4-(4-хлорфенил)-2-этил-6-неопентилникотиновой кислоты (0,30 г, 0,65 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (9H, с), 1,26 (3H, т, J=7,4 Гц), 2,79 (2H, кв, J=7,4 Гц), 2,90 (2H, уш.с), 3,83 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,50-7,60 (2H, м), 8,12 (3H, уш.с).

Т.пл.: 230-235°C

**Пример 79**

трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-изопропил-6-неопентилникотинат  
1)

5 трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-  
5-циано-2-изопропил-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (2,00 г, выход 16%) получали в виде белого твердого вещества из  
5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (5,67 г, 36,7 ммоль), 4-хлорбензальдегида (5,16 г, 36,7 ммоль) и трет-бутил-3-амино-4-метилпент-2-еноата (5,98 г, 30 ммоль) способом  
10 подобно способу примера 1-2).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02 (9H, с), 1,04 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,21 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,28 (9H, с), 2,20 (1H, д, J=13,9 Гц), 2,33 (1H, д, J=14,1 Гц), 4,07-4,30 (1H, м), 4,55 (1H, с), 5,65 (1H, с), 7,16 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,22-7,35 (2H, м).

15 2) трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-изопропил-6-неопентилникотинат (1,91 г, выход 96%) получали в виде желтого твердого вещества из  
трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-  
5-циано-2-изопропил-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (2,00 г, 4,66 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

20  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (9H, с), 1,27 (9H, с), 1,32 (6H, д, J=6,6 Гц), 3,00 (2H, с), 3,13-3,25 (1H, м), 7,32 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц).

3)

25 трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-изопропил-6-неопентилникотинат (1,24 г, выход 67%) получали в виде белого твердого вещества из  
трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-изопропил-6-неопентилникотината (1,80 г, 4,27 ммоль) способом подобно способу примера 23-4).

30  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,04 (9H, с), 1,21 (9H, с), 1,30 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,85 (2H, с), 3,01-3,16 (1H, м), 3,64 (2H, с), 7,22 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,40 (2H, д, J=8,5 Гц).

**Пример 80**

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-изопропил-6-неопентилникотиновой кислоты

Дигидрохлорид

35 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-изопропил-6-неопентилникотиновой кислоты (393 мг, выход 93%) получали в виде желтого твердого вещества из  
трет-бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-изопропил-6-неопентилникотината (406 мг, 0,941 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

40  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,04 (9H, с), 1,25 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,88 (2H, с), 3,05-3,14 (1H, м), 3,81 (2H, д, J=5,3 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,55 (2H, д, J=8,5 Гц), 8,11 (3H, уш.с).

**Пример 81**

трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-изопропилникотинат  
1)

45 трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-  
5-циано-6-изобутил-2-изопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (6,18 г, выход 50%) получали в виде желтого твердого вещества из  
5-метил-3-оксогексаннитрила (4,14 г, 33 ммоль), 4-хлорбензальдегида (4,64 г, 33 ммоль) и трет-бутил-3-амино-4-метилпент-2-еноата (5,98 г, 30 ммоль) способом  
50 подобно способу примера 1-2).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, дд, J=8,5, 6,8 Гц), 1,14 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,22 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,28 (9H, с), 1,81-1,98 (1H, м), 2,25 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,09-4,26 (1H, м), 4,55 (1H, с),

5,71 (1H, c), 7,15 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,25-7,27 (2H, м).

2) трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-6-изобутил-2-изопропилникотинат (6,10 г, выход 99%) получали в виде желтого масла из

трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-

5-циано-6-изобутил-2-изопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (6,16 г, 14,8 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,26 (9H, c), 1,32 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,22-2,39 (1H, м), 2,95 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,19-3,25 (1H, м), 7,33 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,46 (2H, д, J=8,7 Гц).

3) трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-изопропилникотинат (5,52 г, выход 89%) получали в виде белого твердого вещества из трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-6-изобутил-2-изопропилникотината (6,10 г, 1,48 ммоль) способом подобно способу примера 23-4).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,21 (9H, c), 1,30 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,23-2,39 (1H, м), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,01-3,16 (1H, м), 3,59 (1H, c), 7,22 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,39 (2H, д, J=8,5 Гц).

#### Пример 82

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-изопропилникотиновой кислоты

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-изопропилникотиновой кислоты (263 мг, выход 62%) получали в виде желтого твердого вещества из

трет-бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-6-изобутил-2-изопропилникотината (404 мг, 0,969 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,25 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,20-2,39 (1H, м), 2,83 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,01-3,19 (1H, м), 3,77 (2H, д, J=5,3 Гц), 7,36 (2H, д, 8,5 Гц), 7,55 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,14 (3H, уш.с).

#### Пример 83

трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2,6-диизобутилникотинат

1) трет-Бутил-3-амино-5-метилгекс-2-еноат получали в виде неочищенного продукта (20,2 г) из кислоты Мелдрума (17,3 г, 120 ммоль) и изовалерилхлорида (15,8 мл, 132 ммоль) способом подобно способу примера 25-1).

2)

трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-

5-циано-2,6-диизобутил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (10,2 г, выход 72%)

получали в виде бледно-желтого порошка из 5-метил-3-оксогексаннитрила (4,1 г, 33 ммоль), 4-хлорбензальдегида (4,6 г, 33 ммоль) и неочищенного продукта (10,1 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 1-2).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95-1,05 (12H, м), 1,29 (9H, c), 1,80-2,05 (2H, м), 2,15-2,35 (2H, м), 2,55-2,70 (2H, м), 4,60 (1H, c), 5,51 (1H, уш.с), 7,15-7,25 (2H, м), 7,25-7,30 (2H, м).

Т.пл.: 166-168°C

3) трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2,6-диизобутилникотинат (9,6 г, выход 99%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-

5-циано-2,6-диизобутил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (9,8 г, 23 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,25 (9H, c), 2,15-2,40 (2H, м), 2,76 (2H, д, J=7,2 Гц), 2,95 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,30-7,35 (2H, м), 7,40-7,50 (2H, м).

4) трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2,6-диизобутилникотинат (0,97 г, выход 96%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2,6-диизобутилникотината (1,0 г, 2,3 ммоль) способом подобно способу примера 23-4).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,94 (6H, д, J=6,6 Гц), 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,20 (9H, с), 1,48 (2H, уш.с), 2,15-2,35 (2H, м), 2,67 (2H, д, J=7,4 Гц), 2,80 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,61 (2H, с), 7,20-7,25 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м).

**Пример 84**

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2,6-диизобутилникотиновой кислоты

Дигидрохлорид 5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2,6-диизобутилникотиновой кислоты (0,92 г, выход 98%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2,6-диизобутилникотината (0,90 г, 2,1 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,90 (6H, д, J=6,6 Гц), 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,10-2,35 (2H, м), 2,66 (2H, д, J=6,4 Гц), 2,84 (2H, д, J=6,2 Гц), 3,79 (2H, д, J=5,5 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,50-7,60 (2H, м), 8,17 (3H, уш.с).

Т.пл.: 205°C (разложение)

**Пример 85**

трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-изобутил-6-неопентилникотинат 1)

трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-изобутил-6-неопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат получали в виде неочищенного продукта (7,9 г) из 5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (4,6 г, 33 ммоль), 4-хлорбензальдегида (4,6 г, 33 ммоль) и неочищенного продукта (10,1 г) трет-бутил-3-амино-5-метилгекс-2-еноата, полученного в примере 83-1), способом подобно способу примера 1-2).

2) трет-Бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-изобутил-6-неопентилникотинат (5,5 г, выход 37%) получали в виде белого порошка из неочищенного продукта (7,9 г), полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 23-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,06 (9H, с), 1,26 (9H, с), 2,20-2,35 (1H, м), 2,76 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,01 (2H, с), 7,30-7,35 (2H, м), 7,40-7,50 (2H, м).

3) трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-изобутил-6-неопентилникотинат (4,5 г, выход 86%) получали в виде желтого порошка из

трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-изобутил-6-неопентилникотината (5,2 г, 12 ммоль) способом подобно способу примера 23-4).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,93 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,02 (9H, с), 1,20 (9H, с), 1,86 (2H, уш.с), 2,15-2,35 (1H, м), 2,67 (2H, д, J=7,4 Гц), 2,87 (2H, с), 3,71 (2H, с), 7,20-7,25 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м).

**Пример 86**

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-изобутил-6-неопентилникотиновой кислоты

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-изобутил-6-неопентилникотиновой кислоты (0,29 г, выход 56%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил-5-(аминометил)-4-(4-хлорфенил)-2-изобутил-6-неопентилникотината (0,50 г, 1,1 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,90 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,02 (9H, с), 2,15-2,30 (1H, м), 2,66 (2H, кв, J=7,2 Гц), 2,91 (2H, с), 3,84 (2H, д, J=5,5 Гц), 7,30-7,40 (2H, м), 7,50-7,60 (2H, м), 8,12 (3H, уш.с).

5 Т.пл.: 251°C (разложение)

**Пример 87**

Дигидрохлорид

[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетонитрила  
1)

10 трет-Бутил{[5-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-  
2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамат (4,5 г, выход 48%) получали в виде белого порошка из

метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
15 6-неопентилникотината (10 г, 22,7 ммоль) способом подобно способу примера 5-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (9H, с), 1,37 (9H, с), 2,41 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,84 (2H, с), 4,10 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,16 (1H, с), 4,36 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,05 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Смесь

20 трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-  
2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (0,9 г, 2,2 ммоль), триэтиламина (0,4 г, 4,0 ммоль) и тетрагидрофурана (30 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,3 г, 2,6 ммоль). После перемешивания при комнатной  
25 температуре в течение 30 мин реакционную смесь вливали в насыщенный водный гидрокарбонат натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением

30 [5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
6-неопентилпиридин-3-ил]метилметансульфоната (0,85 г, выход 79%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (9H, с), 1,37 (9H, с), 2,41 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,75 (3H, с), 2,86 (2H, с), 4,11 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,17 (1H, с), 4,91 (2H, с), 7,04 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,27 (2H, д, J=8,1 Гц).

3)

[5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
40 6-неопентилпиридин-3-ил]метилметансульфонат (0,84 г, 1,7 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл) и добавляли цианид калия (0,14 г, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат и смесь промывали последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением  
45 трет-бутил{[5-(цианометил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-  
2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (0,45 г, выход 63%) в виде порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (9H, с), 1,37 (9H, с), 2,43 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,85 (2H, с), 3,30 (2H, с), 4,11 (2H, д, J=4,5 Гц), 4,17 (1H, с), 7,05 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,0 Гц).

50 4) Дигидрохлорид

[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетонитрила (0,28 г, 76%) получали в виде порошка из трет-бутил{[5-(цианометил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-

2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (0,4 г, 0,95 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (9H, c), 2,42 (3H, c), 2,76 (3H, c), 3,06 (2H, c), 3,59 (2H, c), 3,80 (2H, д, J=5,3 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,42 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,20 (3H, c).

**Пример 88**

Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетамида  
1)

трет-Бутил{[5-(2-амино-2-оксоэтил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамат (0,3 г, 82%) получали в виде порошка из трет-бутил{[5-(цианометил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (0,35 г, 0,83 ммоль) способом подобно способу примера 6-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, c), 1,37 (9H, c), 2,40 (3H, c), 2,56 (3H, c), 2,84 (2H, c), 3,30 (2H, c), 4,10 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,19 (1H, c), 5,15 (1H, c), 5,20 (1H, c), 7,00 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетамида (0,18 г, 85%) получали в виде порошка из трет-бутил{[5-(2-амино-2-оксоэтил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (0,22 г, 0,5 ммоль) способом подобно способу примера 6-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (9H, c), 2,41 (3H, c), 2,77 (2H, c), 3,29 (3H, c), 3,87 (2H, c), 4,28 (2H, c), 7,03 (1H, c), 7,20 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,38 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,39 (1H, c), 8,24 (3H, c).

**Пример 89**

Дигидрохлорид

[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метилацетата  
1) Смесь

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (0,3 г, 0,73 ммоль), триэтиламина (0,1 г, 1,0 ммоль) и тетрагидрофурана (20 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям ацетилхлорид (0,06 г, 0,8 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь вливали в насыщенный водный гидрокарбонат натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением

[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метилацетата (0,26 г, выход 76%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, c), 1,37 (9H, c), 2,00 (3H, c), 2,40 (3H, c), 2,57 (3H, c), 2,85 (2H, c), 4,11 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,17 (1H, c), 4,76 (2H, c), 7,00 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,22 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид

[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метилацетата (99 мг, 90%) получали в виде порошка из

[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метилацетата (0,12 г, 0,26 ммоль) способом подобно

способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (9H, c), 1,96 (3H, c), 2,40 (3H, c), 2,78 (3H, c), 3,14 (2H, c), 3,82 (2H, c), 4,72 (2H, c), 7,21 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,36 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,23 (3H, c).

**Пример 90**

Дигидрохлорид

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(  
{[4-(метилтио)фенил]тио}метил)пиридин-3-ил]метил}amina

1) Смесь

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (3,06 г, 7,68 ммоль), триэтиламина (1,8 мл, 12,9 ммоль) и тетрагидрофурана (30 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,89 мл, 11,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь вливали в насыщенный водный гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением

[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилметансульфоната в виде неочищенного продукта.

Неочищенный продукт растворяли в N,N-диметилформамиде (30 мл). Добавляли карбонат калия (1,77 г, 12,8 ммоль) и 4-(метилтио)бензолтиол (1,00 г, 6,40 ммоль) и смесь перемешивали при нагревании при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли.

Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(

{[4-(метилтио)фенил]тио}метил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (3,43 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, c), 2,15-2,24 (1H, м), 2,40 (3H, c), 2,45 (3H, c), 2,63 (3H, c), 2,75 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,75 (2H, c), 4,02 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,18 (1H, уш.с), 6,98 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,08 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(  
{[4-(метилтио)фенил]тио}метил)пиридин-3-ил]метил}amina (380 мг, выход 79%)

получали в виде желтого твердого вещества из

трет-бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(  
{[4-(метилтио)фенил]тио}метил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (508 мг, 0,947 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,13-2,22 (1H, м), 2,40 (3H, c), 2,46 (3H, c), 2,78 (3H, c), 3,11 (2H, уш.с), 3,76 (2H, д, J=4,5 Гц), 3,87 (2H, c), 7,12 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,22 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,33 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,38 (3H, уш.с).

**Пример 91**

Дигидрохлорид

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(  
{[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}метил)пиридин-3-ил]метил}amina

1) К раствору

трет-бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(  
 {[4-(метилтио)фенил]тио}метил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,10 г, 2,05 ммоль) в  
 метаноле (15 мл), воде (1,5 мл) и тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли серную  
 кислоту (121 мг, 1,23 ммоль) и Оксон (торговый знак, 3,78 г, 6,15 ммоль) и смесь  
 5 перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь  
 разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали последовательно насыщенным  
 водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли.  
 Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель  
 10 выпаривали при пониженном давлении. Полученное белое твердое вещество  
 промывали диизопропиловым эфиром с получением трет-бутил{[2-изобутил-6-метил-4-  
 (4-метилфенил)-5-(  
 {[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}метил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,06 г,  
 выход 86%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, с), 2,17-2,27 (1H, м), 2,42 (3H, с),  
 2,70 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,09 (3H, с), 4,00 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,19 (1H, уш.с), 4,36  
 (2H, с), 6,87 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,69 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,00 (2H, д, J=8,5  
 Гц).

2) Дигидрохлорид  
 {[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(  
 {[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}метил)пиридин-3-ил]метил}amina (480 мг,  
 выход 98%) получали в виде белого порошка из  
 25 трет-бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(  
 {[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}метил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (511  
 мг, 0,851 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,27 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,81 (3H,  
 уш.с), 3,00 (2H, уш.с), 3,34 (3H, с), 3,68 (2H, уш.с), 7,03 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,22 (2H, д, J=7,9  
 30 Гц), 7,77 (2H, д, J=7,0 Гц), 8,11 (2H, д, J=8,5 Гц), 8,26 (3H, уш.с).

### Пример 92

Дигидрохлорид  
 (6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{[(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил}-  
 35 2-неопентилпиридин-3-ил)метиламина

1)  
 трет-Бутил[(6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{[(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил}-  
 2-неопентилпиридин-3-ил)метил]карбамата (0,28 г, 77%) получали в виде порошка  
 из  
 40 [5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
 б-неопентилпиридин-3-ил]метилметансульфоната (0,35 г, 0,71 ммоль) и  
 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола (99 мг, 0,86 ммоль) способом подобно способу  
 примера 33-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 1,37 (9H, с), 2,39 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,84 (2H, с), 3,41  
 (3H, с), 4,07 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,17 (3H, с), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,22 (2H, д, J=7,9 Гц),  
 8,08 (1H, с).

2) Дигидрохлорид  
 (6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{[(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил}-  
 50 2-неопентилпиридин-3-ил)метиламина (0,12 г, 72%) получали в виде порошка из  
 трет-бутил[(6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{[(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил}-  
 2-неопентилпиридин-3-ил)метил]карбамата (0,18 г, 0,35 ммоль) способом подобно

способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,02 (9H, c), 2,39 (3H, c), 2,80 (3H, c), 3,19 (2H, c), 3,41 (3H, c), 3,79 (2H, c), 4,05 (2H, c), 7,13 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,35 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,25 (3H, c), 8,74 (1H, c).

**Пример 93**

Дигидрохлорид

{6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(1,3-тиазол-2-илтио)метил]пиридин-3-ил} метиламина  
1)

трет-Бутил({6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(1,3-тиазол-2-илтио)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамат (0,25 г, 69%) получали в виде порошка из [5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метилметансульфоната (0,35 г, 0,71 ммоль) и 2-меркаптотиазола (100 мг, 0,86 ммоль) способом подобно способу примера 33-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02 (9H, c), 1,37 (9H, c), 2,38 (3H, c), 2,64 (3H, c), 2,84 (2H, c), 4,08 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,17 (3H, c), 7,03 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,60 (1H, д, J=3,4 Гц).

2) Дигидрохлорид

{6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(1,3-тиазол-2-илтио)метил]пиридин-3-ил} метиламина (0,11 г, 80%) получали в виде порошка из

трет-бутил({6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(1,3-тиазол-2-илтио)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамата (0,15 г, 0,29 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,01 (9H, c), 2,38 (3H, c), 2,78 (3H, c), 3,10 (2H, c), 3,78 (2H, c), 4,20 (2H, c), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,69 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,71 (1H, д, J=3,4 Гц), 8,17 (3H, c).

**Пример 94**

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинитрила

1) К раствору (20 мл)

трет-Бутил{[5-(аминокарбонил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1750 мг, 4,2 ммоль) в дихлорметане добавляли триэтиламин (1,2 мл, 8,4 ммоль) и добавляли по каплям при охлаждении льдом трифторметансульфоновый ангидрид (780 мг, 8,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем реакционную смесь промывали последовательно водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил{[5-циано-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1130 мг, выход 68%) в виде белых кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,40 (9H, c), 2,20-2,29 (1H, м), 2,43 (3H, c), 2,77 (3H, c), 2,83 (2H, д, J=9,0 Гц), 4,18 (2H, c), 4,20 (1H, уш.с), 7,13 (2H, д, J=6,0 Гц), 7,31 (2H, д, J=6,0 Гц).

2) Дигидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинитрила (81 мг,

выход 88%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-циано-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (100 мг, 0,25 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,21-2,27(1H, м), 2,42 (3H, с), 2,71 (3H, с), 2,89 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,82 (2H, д, J=5,4 Гц), 7,33-7,40 (4H, м), 8,50 (3H, уш.с).

#### Пример 95

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]мочевины

1) К раствору (3 мл) 5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли триэтиламин (170 мкл, 1,5 ммоль) и добавляли по каплям при охлаждении льдом дифенилфосфорилазид (260 мкл, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли к ней воду. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в толуоле (3 мл). Смесь нагревали при кипячении с обратным

холодильником при перемешивании в течение 1 ч. Добавляли к реакционной смеси 25% водный аммиак (3 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Добавляли к реакционной смеси воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил{[5-[(аминокарбонил)амино]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (101 мг, выход 24%) в виде белых кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,26 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,10 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,24 (1H, уш.с), 4,38 (2H, с), 5,50 (1H, с), 7,01 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,5 Гц).

2) Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]мочевины (84 мг, выход 92%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-[(аминокарбонил)амино]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (100 мг, 0,23 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=5,4 Гц), 2,14-2,19 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,0, (2H, уш.с), 3,80 (2H, уш.с), 3,83 (1H, уш.с), 5,94 (1H, уш.с), 7,20 (2H, д, J=7,8Гц), 7,36 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,28 (3H, уш.с).

#### Пример 96

Дигидрохлорид

N'-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-N,N-диметилмочевины

1)

трет-Бутил{[5-{[(диметиламино)карбонил]амино}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (158 мг, выход 35%) получали в виде белого порошка из

5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и 2М тетрагидрофуранового раствора диметиламина (0,6 мл, 1,2 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,15-2,25 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,71 (6H, с), 2,75 (2H, д, J=9,0 Гц), 4,08 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,23 (1H, уш.с), 5,32 (1H, с), 7,02 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,8 Гц).

2) Дигидрохлорид

N'-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-N,N-диметилмочевины (108 мг, выход 73%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-{{(диметиламино)карбонил}амино}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (158 мг, 0,35 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,17-2,20 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,64 (9H, с), 3,09 (2H, уш.с), 3,83 (2H, уш.с), 7,20 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,86 (1H, уш.с), 8,39 (3H, уш.с).

### Пример 97

Дигидрохлорид

бензил[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбамата  
1)

Бензил[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбамат (1600 мг, выход 35%) получали в виде белого порошка из

5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (3700 мг, 8,9 ммоль) и бензилового спирта (2,3 мл, 10,7 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,13-2,16 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,08 (2H, с), 4,22 (1H, уш.с), 5,07 (2H, с), 5,70 (1H, уш.с), 6,95 (2H, уш.с), 7,17 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,20-7,26 (2H, м), 7,31-7,36 (3H, м).

2) Дигидрохлорид

бензил[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбамата (54 мг, выход 76%) получали в виде белого порошка из

бензил[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбамата (75 мг, 0,14 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,15-2,22 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,99 (2H, с), 3,79 (2H, с), 5,00 (2H, с), 7,14-7,18 (4H, м), 7,29-7,35 (5H, м), 8,29 (3H, уш.с), 9,08 (1H, уш.с).

### Пример 98

Тригидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)-3-пиридинамина

1) К раствору (100 мл)

бензил[5-{{(трет-бутоксикаронил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбамата (1500 мг, 2,9 ммоль) в этаноле добавляли 5% палладий на углероде (150 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил} карбамата (1000 мг, выход 90%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,09-2,16 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,42 (3H, с), 2,65 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,28 (2H, с), 4,02 (2H, уш.с), 4,22 (1H, уш.с), 7,06 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,7 Гц).

2) Тригидрохлорид

5-(Аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)-3-пиридинамина (34 мг, выход 62%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил} карбамата (50 мг, 0,13 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,97-2,08 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,99 (2H, с), 3,69 (2H, с), 5,40 (3H, уш.с), 7,26 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,44 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,38 (3H, уш.с).

### Пример 99

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метансульфонамида

К раствору

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил} карбамата (100 мг, 0,26 ммоль) в

тетрагидрофуране (2 мл) добавляли триэтиламин (54 мкл, 0,39 ммоль) и добавляли при комнатной температуре метансульфонилхлорид (30 мкл, 0,39 ммоль). Затем смесь

перемешивали в течение 3 ч. Добавляли к реакционной смеси воду и смесь

экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным

раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель

выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле с получением масла. К раствору масла в этилацетате (1

мл) добавляли 4н. этилацетатный раствор хлористого водорода (1 мл) и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали

при пониженном давлении и полученный остаток кристаллизовали из гексана с

получением дигидрохлорида

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метансульфонамида (25 мг, выход 22%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,24 (1H, м), 2,20 (3H, с), 2,39 (3H, с), 2,71 (3H, с), 2,96 (2H, с), 3,79 (2H, с), 7,28 (2H, д, J=6,9 Гц), 7,34 (2H, д, J=6,9 Гц), 8,32 (3H, уш.с), 9,27 (1H, уш.с).

### Пример 100

Дигидрохлорид

N-[5-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}сульфонил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]ацетамида

Дигидрохлорид

N-[5-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}сульфонил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]ацетамида (58 мг, выход 39%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-



(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (100 мг, 0,26 ммоль) и 2-(ацетиламино)-4-метил-1,3-тиазол-5-сульфонилхлорида (76 мг, 0,3 ммоль) способом подобно способу примера 99.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,94 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,02 (3H, с), 2,19 (3H, с), 2,18-2,23 (1H, м), 2,27 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,84 (2H, уш.с), 3,69 (2H, уш.с), 6,92-6,97 (4H, м), 8,10 (3H, уш.с), 9,89 (1H, уш.с).

#### Пример 101

Тригидрохлорид

{[5-(аминометил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амина  
1) Смесь

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,16 г, 2,91 ммоль), триэтиламина (0,8 мл, 5,82 ммоль) и тетрагидрофурана (15 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метансульфонилхлорид (500 мг, 4,37 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь вливали в насыщенный водный гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилметансульфоната в виде неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в N,N-диметилформамиде (30 мл) и добавляли азид натрия (379 мг, 5,82 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением остатка. Смесь полученного остатка, 10% палладия на углероде (304 мг, 0,291 ммоль) и этанола (15 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил{[5-(аминометил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (690 мг, выход 60%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 1,41 (2H, уш.с), 2,14-2,23 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,64 (3H, с), 4,02 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,18 (1H, уш.с), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,25 (2H, д, J=7,0 Гц).

2) Тригидрохлорид

{[5-(аминометил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амина (204 мг, выход 99%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-(аминометил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (200 мг, 0,503 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,13-2,24 (1H, м), 2,43 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,98 (2H, уш.с), 3,76 (4H, уш.с), 7,34-7,45 (4H, м), 8,51 (6H, уш.с).

#### Пример 102

Дигидрохлорид

N-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-етил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}-

4-(метилсульфонил)бензолсульфонамида

1) К раствору (10 мл)

трет-бутил{[5-(аминометил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (290 мг, 0,729 ммоль) и

триэтиламина (0,15 мл, 1,09 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли

4-(метилсульфонил)бензолсульфонилхлорид (223 мг, 0,875 ммоль) и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь

разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали последовательно насыщенным

водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли.

Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель

выпаривали при пониженном давлении и полученное желтое твердое вещество

промывали диизопропиловым эфиром с получением трет-бутил({2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)-5-[(

{[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}аминометил]пиридин-3-ил}метил)карбамата

(391 мг, выход 87%) в виде желтого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,36 (9H, с), 2,13-2,22 (1H, м), 2,41 (3H, с),

2,61 (3H, с), 2,73 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,08 (3H, с), 3,83 (2H, д, J=5,8 Гц), 3,97 (2H, д, J=4,9

Гц), 4,11-4,20 (2H, м), 6,84 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,13 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,77 (2H, д, J=8,7 Гц),

7,98 (2H, д, J=8,5 Гц).

2) Дигидрохлорид

N-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}-

4-(метилсульфонил)бензолсульфонамида (370 мг, выход 99%) получали в виде желтого

порошка из

трет-бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(

{[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}аминометил]пиридин-3-ил}метил)карбамата

(391 мг, 0,635 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,19 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,50 (3H,

с), 2,70-2,82 (2H, м), 3,31 (3H, с), 3,66 (2H, уш.с), 3,72 (2H, уш.с), 7,11-7,21 (4H, м), 7,83

(2H, дд, J=8,3, 1,3 Гц), 8,08 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,31 (3H, уш.с).

### Пример 103

Тригидрохлорид

этил({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амино)ацетата

1) К раствору

[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилметансульфоната (300 мг, 0,63 ммоль) в

тетрагидрофуране (5 мл) добавляли триэтиламин (223 мкл, 1,6 ммоль) и гидрохлорид

сложного этилового эфира глицина (100 мг, 0,7 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C

в течение 3 суток. Добавляли к реакционной смеси воду и смесь экстрагировали

этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили

над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном

давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле

с получением этил({[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амино)ацетата (185 мг, выход 61%) в виде белого

порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,22 (3H, т, J=6,9 Гц), 1,38 (9H, с), 2,15-2,22

(1H, м), 2,41 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,73 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,18 (2H, с), 3,43 (2H, с), 4,02 (2H,

с), 4,09 (2Н, кв, J=6,9Гц), 4,18 (1Н, уш.с), 7,03 (2Н, д, J =7,8Гц), 7,25 (2Н, д, J=7,8 Гц).

2) Тригидрохлорид

этил({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амино)ацетата (57 мг, выход 95%) получали в виде

белого порошка из

этил({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амино)ацетата (60 мг, 0,12 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,18 (3Н, т, J=6,9 Гц), 2,11-2,24 (1Н, м), 2,42 (3Н, с), 2,92 (3Н, уш.с), 3,03 (2Н, уш.с), 3,61 (2Н, с), 3,72 (2Н, уш.с), 4,06 (2Н, с), 4,08 (2Н, кв, J=6,9 Гц), 7,35 (2Н, д, J =8,1Гц), 7,40 (2Н, д, J=8,1 Гц), 8,43 (3Н, уш.с).

**Пример 104**

Тригидрохлорид

({{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амино)уксусной кислоты

1) К раствору

этил({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амино)ацетата (100 мг, 0,2 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли 8н. водный раствор гидроксида натрия (3 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Добавляли 1н. хлористоводородную кислоту, чтобы нейтрализовать реакционную смесь, и смесь экстрагировали этилацетатом.

Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением

({{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амино)уксусной кислоты (92 мг, выход 99%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,91 (6Н, д, J=6,3 Гц), 1,35 (9Н, с), 2,11-2,24 (1Н, м), 2,36 (3Н, с), 2,54 (2Н, с), 2,57 (3Н, с), 2,97 (2Н, с), 3,39 (2Н, с), 3,76 (2Н, с), 6,78 (1Н, уш.с), 7,18 (2Н, д, J =7,8Гц), 7,22 (2Н, д, J=7,8 Гц).

2) Тригидрохлорид

({{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амино)уксусной кислоты (75 мг, выход 80%) получали в виде белого порошка из

({{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амино)уксусной кислоты (90 мг, 0,2 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6Н, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,21 (1Н, м), 2,42 (3Н, с), 2,89 (3Н, с), 3,01 (2Н, уш.с), 3,52 (2Н, с), 3,72 (2Н, с), 4,04 (2Н, с), 7,35 (2Н, д, J =8,1 Гц), 7,39 (2Н, д, J=8,1 Гц), 8,37 (3Н, уш.с), 9,29 (1Н, уш.с).

**Пример 105**

Тригидрохлорид

4-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}-

2-пиперазинона

1)

трет-Бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

[(3-оксо-1-пиперазинил)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамат (78 мг, выход 77%)

получали в виде белого порошка из

5-[[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилметансульфоната (300 мг, 0,63 ммоль) и 2-пиперазинона (65 мг, 0,65 ммоль) способом подобно способу примера 103-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,14-2,23 (1H, м), 2,49 (5H, с), 2,64 (3H, с), 2,73 (2H, д, J=7,2 Гц), 2,89 (2H, с), 3,22 (2H, уш.с), 3,28 (2H, с), 4,01 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 5,69 (1H, уш.с), 6,96 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,21 (2H, д, J=7,8 Гц).

2) Тригидрохлорид

4-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил]-2-пиперазинона (64 мг, выход 87%) получали в виде белого порошка из трет-бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(3-оксо-1-пиперазинил)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамата (75 мг, 0,15 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,91 (2H, с), 2,09-2,14 (1H, м), 2,42 (3H, с), 3,00 (3H, уш.с), 3,18 (4H, уш.с), 3,75 (2H, уш.с), 7,30 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,41 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,41 (1H, уш.с), 8,52 (3H, уш.с).

**Пример 106**

Дигидрохлорид

3-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил]-2,4-имидазолидиндиона

1) К раствору

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (100 мг, 0,25 ммоль), гидантоина (38 мг, 0,38 ммоль) и трибутилфосфина (95 мкл, 0,38 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (96 мг, 0,38 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и нерастворимые вещества отфильтровывали. Фильтрат очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил{[5-[(2,5-диоксо-1-имидазолидинил)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (68 мг, выход 57%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,11-2,26 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,73 (2H, д, J=7,5 Гц), 3,77 (2H, с), 3,99 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,23 (1H, уш.с), 4,46 (2H, с), 5,10 (1H, уш.с), 7,07 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,23 (2H, д, J=7,8 Гц).

2) Дигидрохлорид

3-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил]-2,4-имидазолидиндиона (54 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-[(2,5-диоксо-1-имидазолидинил)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,19 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,84 (3H, с), 3,11 (2H, уш.с), 3,71 (4H, с), 4,35 (2H, с), 7,18 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,33 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,00 (1H, уш.с), 8,30 (1H, уш.с).

**Пример 107**

Дигидрохлорид

1-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил]-2,5-пиперазиндиона

1) К раствору Z-глицина (1,2 г, 6 ммоль) и N,N-диметилформамида (10 мл) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли оксалилхлорид (530 мг, 6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь добавляли по каплям к раствору

5 этил({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}амино)ацетата (1,4 г, 3 ммоль), пиридина (970 мл, 12 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (5 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

10 Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное масло растворяли в этаноле (10 мл). Добавляли 5% палладий на углеводе (100 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил{{[5-{{(2,5-диоксо-1-пиперазинил)метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (35 мг, выход 2,4%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,18-2,24 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=7,5 Гц), 3,47 (2H, с), 3,93 (2H, с), 4,03 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,24 (1H, уш.с), 4,51 (2H, с), 5,88 (1H, уш.с), 6,98 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,25 (2H, д, J=7,5 Гц).

25 2) Дигидрохлорид 1-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}-2,5-пиперазиндиона (14 мг, выход 60%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{{[5-{{(2,5-диоксо-1-пиперазинил)метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,19 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,69 (3H, с), 3,25 (2H, с), 3,67 (2H, с), 3,73 (2H, уш.с), 4,31 (2H, с), 7,18 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,37 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,06 (1H, уш.с), 8,24 (3H, уш.с).

### 35 Пример 108

Дигидрохлорид {{[2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-фенилпиридин-3-ил]метил}амина

1) К раствору (140 мл) ацетофенона (8,40 г, 70 ммоль) и п-толуальдегида (8,40 г, 70 ммоль) в этаноле добавляли гидроксид натрия (7,0 г, 175 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное желтое твердое вещество промывали диизопропиловым эфиром с получением (2E)-3-(4-метилфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (9,12 г, выход 59%) в виде желтого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,40 (3H, с), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,47-7,62 (6H, м), 7,80 (1H, д, J=15,8 Гц), 8,00-8,03 (2H, м).

2) Смесь 5-метил-3-оксогексаннитрила (5,0 г, 40 ммоль), уксусной кислоты (2,3 мл, 40 ммоль), ацетата аммония (15,4 г, 200 ммоль) и толуола (250 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником, используя ловушку Дина-Старка, в течение 12 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением остатка (4,5 г). Остаток (2,25 г) растворяли в этаноле (100 мл) и добавляли (2Е)-3-(4-метилфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (3,69 г, 16,6 ммоль) и гидроксид натрия (0,8 г, 20 ммоль). Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-фенилникотинонитрила (2,68 г, выход 49%) в виде желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,07 (6H, д,  $J=6,8$  Гц), 2,35-2,48 (4H, м), 3,06 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 7,35 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,49-7,56 (5H, м), 7,67 (1H, с), 8,07-8,13 (1H, м).

3) {[2-Изобутил-4-(4-метилфенил)-6-фенилпиридин-3-ил]метил}амин (1,70 г, выход 63%) получали в виде желтого масла из 2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-фенилникотинонитрила (2,65 г, 8,12 ммоль) способом подобно способу примера 1-4). Масло растворяли в 4н. 1,4-диоксановом растворе хлористого водорода (20 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученное желтое твердое вещество промывали диизопропиловым эфиром с получением дигидрохлорида {[2-изобутил-4-(4-метилфенил)-6-фенилпиридин-3-ил]метил}амина (1,99 г, выход 96%) в виде желтого порошка.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,03 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,34-2,41 (4H, м), 2,94 (2H, д,  $J=7,0$  Гц), 4,00 (2H, д,  $J=5,5$  Гц), 7,36 (2H, д,  $J=8,2$  Гц), 7,41 (2H, д,  $J=8,3$  Гц), 7,47-7,54 (3H, м), 7,70 (1H, с), 8,15 (2H, дд,  $J=7,9, 1,5$  Гц), 8,43 (3H, уш.с).

#### Пример 109

Малеат 5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты 5-(Аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,50 г, 4,80 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из воды (15 мл) и ацетонитрила (15 мл) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 10 мин. К полученному раствору добавляли малеиновую кислоту (558 мг, 4,80 ммоль) и смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. К полученному раствору добавляли ацетонитрил (200 мл) и смеси давали остыть до комнатной температуры и перемешивали ее при 0°C в течение 30 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали ацетонитрилом (30 мл) с получением малеата 5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (667 мг, выход 32%) в виде белого порошка.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,18-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,74 (2H, д,  $J=7,0$  Гц), 3,79 (2H, с), 6,01 (2H, с), 7,19 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,29 (2H, д,  $J=7,5$  Гц).

#### Пример 110

##### Дигидрохлорид

5-(аминометил)-6-(метоксиметил)-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты 1) Раствор (40 мл) метил-4-метоксиацетоацетата (5,85 г, 40 ммоль),

п-толуальдегида (4,81 г, 40 ммоль), пиперидина (340 мг, 4 ммоль) и уксусной кислоты (240 мг, 4 ммоль) в изопропанолу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением остатка.

3-Метил-5-трет-бутил-2-(метоксиметил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-

1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (5,85 г, выход 50%) получали в виде желтого масла из полученного остатка и трет-бутил-3-аминокротоната (4,71 г, 30,0 ммоль) способом подобно способу примера 1-2). А именно, указанный выше остаток и трет-бутил-3-аминокротонат растворяли в метаноле (30 мл) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

3-метил-5-трет-бутил-2-(метоксиметил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (9H, c), 2,28 (3H, c), 2,32 (3H, c), 3,45-3,46 (3H, м), 3,62-3,63 (3H, м), 4,55-4,76 (2H, м), 4,89-4,95 (1H, м), 6,94 (1H, уш.с), 7,01 (2H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,15 (2H, д,  $J=8,1$  Гц).

2)

3-Метил-5-трет-бутил-2-(метоксиметил)-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат (3,78 г, выход 65%) получали в виде желтого масла из

3-метил-5-трет-бутил-2-(метоксиметил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-

1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (5,85 г, 15,1 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (9H, c), 2,37 (3H, c), 2,61 (3H, c), 3,36 (3H, c), 3,54 (3H, c), 4,66 (2H, c), 7,13-7,15 (2H, м), 7,17-7,19 (2H, м).

3) Суспензию

3-метил-5-трет-бутил-2-(метоксиметил)-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3,5-дикарбоксилата (3,78 г, 9,81 ммоль) в толуоле (50 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям в течение 15 мин 1,50М толуольный

раствор гидроксида диизобутилалюминия (25 мл, 24,5 ммоль). Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, давали нагреться до  $0^\circ\text{C}$  и дополнительно перемешивали в течение 10 мин. Добавляли к реакционной смеси метанол (0,5 мл) и 10-гидрат сульфата

натрия (8,1 г, 9,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил-5-(гидроксиметил)-6-(метоксиметил)-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (810 мг, выход 23%) в виде желтого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (9H, c), 2,39 (3H, c), 2,59 (3H, c), 3,50 (3H, c), 4,39 (2H, д,  $J=6,8$  Гц), 4,76 (2H, c), 7,21 (4H, c).

4) Смесь

трет-бутил-5-(гидроксиметил)-6-(метоксиметил)-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (810 мг, 2,27 ммоль), триэтиламина (0,63 мл, 4,54 ммоль) и тетрагидрофурана (30 мл)

охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,26 мл, 3,40 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин

реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой сушили над

безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл) и добавляли азид натрия (296 мг, 4,54 ммоль). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли к

реакционной смеси этилацетат, смесь промывали последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Смесь остатка, 10% палладия на углероде (242 мг, 0,227 ммоль) и этанола (30 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 30 мин. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-5-(аминометил)-6-(метоксиметил)-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (600 мг, выход 74%) в виде желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,19 (9H, c), 2,40 (3H, c), 2,57 (3H, c), 3,48 (3H, c), 3,63 (2H, c), 4,69 (2H, c), 7,12 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,23 (2H, д,  $J=7,7$  Гц).

5) Дигидрохлорид

5-(аминометил)-6-(метоксиметил)-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (533 мг, выход 84%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-(аминометил)-6-(метоксиметил)-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (600 мг, 1,69 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,37 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,41 (3H, c), 3,86 (2H, д,  $J=5,7$  Гц), 4,76 (2H, c), 7,24 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,30 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 8,10 (3H, уш.с).

**Пример 111**

Тригидрохлорид 5,6-бис(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты

1) Этил-3-амино-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бут-2-еноат (5,37g, выход 99%) получали в виде желтого масла из этил-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-оксобутаноата (5,4 г, 22,0 ммоль) способом подобно способу примера 108-2).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,26 (3H, т,  $J=7,2$  Гц), 1,46 (9H, c), 3,77 (2H, д,  $J=6,6$  Гц), 4,12 (2H, кв,  $J=7,1$  Гц), 4,55 (1H, c).

2) Смесь трет-бутилацетоацетата (4,75 г, 30 ммоль), п-толуальдегида (4,51 г, 37,5 ммоль), пиперидина (0,30 мл, 3,00 ммоль) и этанола (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение суток. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток и этил-3-амино-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бут-2-еноат (5,37 г, 22,0 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 30 мин и дополнительно перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Полученную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-этил-5-трет-бутил-2-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-метил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (1,95 г, выход 18%) в виде желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22-1,28 (3H, м), 1,40 (9H, c), 1,46 (9H, c), 2,27 (6H, c), 4,04-4,18 (3H, м), 4,37-4,44 (1H, м), 4,87 (1H, c), 5,35 (1H, уш.с), 7,01 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,15 (2H, д,  $J=8,1$  Гц).

3)

3-Этил-5-трет-бутил-2-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат (1,94 г, выход 99%) получали в виде желтого масла из 3-этил-5-трет-бутил-2-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-метил-4-



(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (1,95 г, 4,01 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,23 (9H, с), 1,47 (9H, с), 2,37 (3H, с), 2,61 (3H, с), 4,02 (2H, кв, J=7,1 Гц), 4,50 (2H, д, J=4,7 Гц), 5,87 (1H, уш.с), 7,13 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,3 Гц).

4)

трет-Бутил-6-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (1,45 г, выход 82%) получали в виде желтого масла из 3-этил-5-трет-бутил-2-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3,5-дикарбоксилата (1,94 г, 4,00 ммоль) способом подобно способу примера 110-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20 (9H, с), 1,46 (9H, с), 2,39 (3H, с), 2,57 (3H, с), 3,38 (1H, уш.с), 4,46 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,54 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,87 (1H, уш.с), 7,18 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,3 Гц).

5) трет-Бутил-5-(аминометил)-6-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (580 мг, выход 40%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-6-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,45 г, 3,28 ммоль) способом подобно способу примера 110-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (9H, с), 1,49 (9H, с), 2,39 (3H, с), 2,56 (3H, с), 3,62 (2H, с), 4,58 (2H, д, J=4,7 Гц), 6,22 (1H, уш.с), 7,10 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,22 (2H, д, J=7,9 Гц).

б) Тригидрохлорид 5,6-бис(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (510 мг, выход 99%) получали в виде желтого твердого вещества из трет-бутил-5-(аминометил)-6-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (580 мг, 1,31 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 2,37 (3H, с), 2,57 (3H, с), 3,84-3,89 (2H, м), 4,51-4,61 (2H, м), 7,23 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,42 (3H, уш.с), 8,54 (3H, уш.с).

### Пример 112

Гидрохлорид 5-(аминометил)-6-гидрокси-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты

1) Смесь трет-бутилацетоацетата (4,75 г, 30 ммоль), п-толуальдегида (4,51 г, 37,5 ммоль), пиперидина (0,30 мл, 3,00 ммоль) и этанола (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение суток. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток, этилцианацетат (6,79 г, 60,0 ммоль) и ацетат аммония (11,6 г, 150 ммоль) перемешивали при 140°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-5-циано-6-гидрокси-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,87 г, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19 (9H, с), 2,41 (3H, с), 2,57 (3H, с), 7,24-7,31 (4H, м).

2) трет-Бутил-5-(аминометил)-6-гидрокси-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат получали в виде белого твердого вещества из

трет-бутил-5-циано-6-гидрокси-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,50 г, 1,54 ммоль) способом подобно способу примера 1-4). Затем получали трет-бутил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-гидрокси-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (210 мг, выход 32%) в виде бесцветного масла способом подобно способу примера 2-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,13 (9H, с), 1,39 (9H, с), 2,38 (3H, с), 2,43 (3H, с), 4,02 (2H, д,  $J=5,8$  Гц), 7,10 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,22 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 12,39 (1H, уш.с).

3) Гидрохлорид 5-(аминометил)-6-гидрокси-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (167 мг, выход 99%) получали в виде белого твердого вещества из трет-бутил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-гидрокси-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (210 мг, 0,490 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,33 (3H, с), 2,35 (3H, с), 3,51 (2H, с), 7,15 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,26 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,94 (3H, уш.с), 12,42 (1H, с), 12,74 (1H, с).

### Пример 113

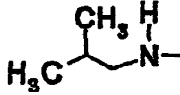
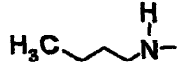
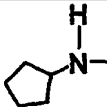
Дитрифторацетат

5-(аминометил)-N,6-диизобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинамида

5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновую кислоту (23,9 мг, 0,06 ммоль), изобутиламин (5,3 мг, 0,072 ммоль), 1-гидрокси-1H-бензотриазол (11,0 мг, 0,072 ммоль) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (13,8 мг, 0,072 ммоль) растворяли в смешанном растворителе N,N-диметилформамид (1,25 мл)-дихлорметан (0,4 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 суток. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (3 мл) и промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (0,5 мл) и насыщенным раствором соли (0,5 мл). К органическому слою добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением дитрифторацетата 5-(аминометил)-N,6-диизобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинамида (22,4 мг, выход 63%) в виде желтого масла.

ЕИМС (M+1): 368

Соединения примеров 114-168 синтезировали из никотиновых кислот и аминов в соответствии со следующими таблицами 1-4 способом подобно способу примера 113. Соединения примеров 162-164 получали в свободной форме нейтрализацией полученного трифторацетата амидов никотиновой кислоты насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия.

Таблица 1				
Пример	$-\text{NR}^{\text{5a}}\text{R}^{\text{6a}}$	$-\text{R}^{\text{3}}$	ЕИМС (M+1)	НА
113		4-Ме-фенил	368	$2\text{CF}_3\text{COOH}$
114		4-Ме-фенил	368	$2\text{CF}_3\text{COOH}$
115		4-Ме-фенил	380	$2\text{CF}_3\text{COOH}$

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

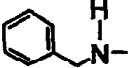
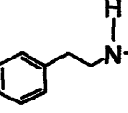
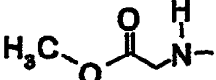
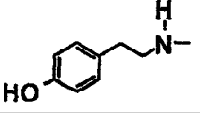
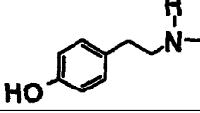
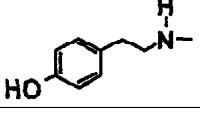
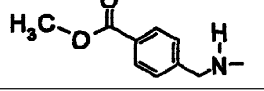
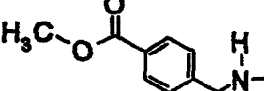
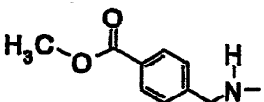
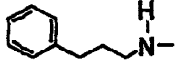
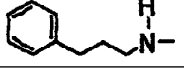
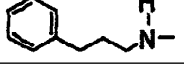
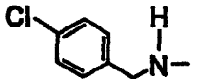
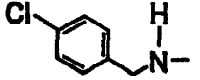
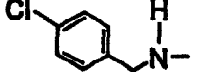
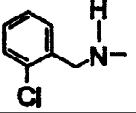
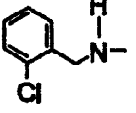
116		4-Ме-фенил	402	2CF <sub>3</sub> COOH
117		4-Ме-фенил	416	2CF <sub>3</sub> COOH
118		4-Ме-фенил	384	2CF <sub>3</sub> COOH
119		4-Ме-фенил	432	2CF <sub>3</sub> COOH
120		4-F-фенил	436	2CF <sub>3</sub> COOH
121		2,6-ди-F-фенил	454	2CF <sub>3</sub> COOH
122		4-Ме-фенил	460	2CF <sub>3</sub> COOH
123		4-F-фенил	464	2CF <sub>3</sub> COOH
124		2,6-ди-F-фенил	482	2CF <sub>3</sub> COOH
125		4-Ме-фенил	430	2CF <sub>3</sub> COOH
126		4-F-фенил	434	2CF <sub>3</sub> COOH
127		2,6-ди-F-фенил	452	2CF <sub>3</sub> COOH

Таблица 2

Пример	-NR <sup>5ar</sup> R <sup>6a</sup>	-R <sup>3</sup>	ЕІМС (M+1)	НА
128		4-Ме-фенил	437	2CF <sub>3</sub> COOH
129		4-F-фенил	440	2CF <sub>3</sub> COOH
130		2,6-ди-F-фенил	458	2CF <sub>3</sub> COOH
131		4-Ме-фенил	437	2CF <sub>3</sub> COOH
132		4-F-фенил	440	2CF <sub>3</sub> COOH

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

133		2,6-ди-Ф-фенил	458	2CF <sub>3</sub> COOH
134		4-Ме-Фенил	437	2CF <sub>3</sub> COOH
135		4-Ф-Фенил	440	2CF <sub>3</sub> COOH
136		2,6-ди-Ф-фенил	458	2CF <sub>3</sub> COOH
137		4-Ме-фенил	412	2CF <sub>3</sub> COOH
138		4-Ме-фенил	412	2CF <sub>3</sub> COOH
139		2,6-ди-Ф-фенил	434	2CF <sub>3</sub> COOH
140		4-Ме-фенил	354	2CF <sub>3</sub> COOH
141		4-Ме-фенил	366	2CF <sub>3</sub> COOH
142		4-Ф-фенил	370	2CF <sub>3</sub> COOH
143		2,6-ди-Ф-фенил	388	2CF <sub>3</sub> COOH

Таблица 3

Пример	-NR <sup>5a</sup> R <sup>6a</sup>	-R <sup>3</sup>	ЕИМС (M+1)	НА
144		4-Ме-фенил	368	2CF <sub>3</sub> COOH
145		4-Ме-фенил	382	2CF <sub>3</sub> COOH
146		4-Ф-фенил	386	2CF <sub>3</sub> COOH
147		2,6-ди-Ф-фенил	404	2CF <sub>3</sub> COOH
148		4-Ме-фенил	384	2CF <sub>3</sub> COOH
149		2,6-ди-Ф-фенил	406	2CF <sub>3</sub> COOH
150		4-Ме-фенил	408	2CF <sub>3</sub> COOH
151		2,6-ди-Ф-фенил	430	2CF <sub>3</sub> COOH

5

10

15

20

152		4-Ме-фенил	416	2CF <sub>3</sub> COOH
153		4-Ме-фенил	424	2CF <sub>3</sub> COOH
154		4-F-фенил	428	2CF <sub>3</sub> COOH
155		2,6-ди-F-фенил	446	2CF <sub>3</sub> COOH
156		4-Ме-фенил	457	3CF <sub>3</sub> COOH
157		4-F-фенил	461	3CF <sub>3</sub> COOH
158		4-Ме-фенил	471	3CF <sub>3</sub> COOH

25

30

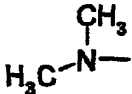
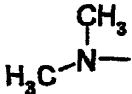
35

40

45

50

Таблица 4				
Пример	-NR <sup>5a</sup> R <sup>6a</sup>	-R <sup>3</sup>	ЕІМС (M+1)	НА
159		4-Ме-фенил	492	3CF <sub>3</sub> COOH
160		4-F-фенил	496	3CF <sub>3</sub> COOH
161		4-Ме-фенил	354	2CF <sub>3</sub> COOH
162		4-Ме-фенил	455	
163		4-F-фенил	459	
164		2,6-ди-F-фенил	477	
165		4-F-фенил	384	2CF <sub>3</sub> COOH
166		2,6-ди-F-фенил	402	2CF <sub>3</sub> COOH

167		4-F-фенил	344	2CF <sub>3</sub> COOH
168		2,6-ди-F-фенил	362	2CF <sub>3</sub> COOH

**Пример 169**

Дигидрохлорид 4-(метоксикарбонил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотината

1) К раствору (20 мл)

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (2,00 г, 4,85 ммоль) в N,N-диметилформамиде

добавляли метил-4-(бромметил)бензоат (1,22 г, 5,33 ммоль) и карбонат калия (1,01 г, 7,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали

колоночной хроматографией на силикагеле с получением

4-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-

6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,50 г, выход 92%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,14-2,25 (1H, м), 2,35 (3H, с),

2,54 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,93 (3H, с), 4,12 (2H, д, J=7,0 Гц), 4,21 (1H, уш.с), 4,98 (2H, с), 7,01 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,07-7,12 (4H, м), 7,93 (2H, д, J=8,3 Гц).

2) Дигидрохлорид

4-(метоксикарбонил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотината (427 мг, выход 90%) получали в виде белого порошка из

4-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-

6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,50 г, 0,892 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,20 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,85 (2H, д, J=

6,6 Гц), 3,80 (2H, д, J=5,3 Гц), 3,87 (3H, с), 5,07 (2H, с), 7,13-7,16 (4H, м), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,87 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,22 (3H, уш.с).

**Пример 170**

Дигидрохлорид

4-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]бензойной кислоты

1)

4-[[5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]бензойную кислоту (340 мг, выход 32%) получали в виде бесцветного масла из

4-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-

6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,10 г, 1,96 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,27 (1H, м), 2,35 (3H, с),

2,55 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,12 (2H, с), 4,22 (1H, уш.с), 5,00 (2H, с), 7,02 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,06-7,14 (4H, м), 7,99 (2H, д, J=8,3 Гц).

## 2) Дигидрохлорид

4-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]бензойной кислоты (326 мг, выход 93%) получали в виде белого порошка из

4-[[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]бензойной кислоты (370 мг, 0,677 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,95 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,17-2,27 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,80 (2H, д,  $J=7,5$  Гц), 3,80 (2H, д,  $J=5,8$  Гц), 5,06 (2H, с), 7,10-7,14 (4H, м), 7,20 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 8,10 (3H, уш.с).

**Пример 171**

## Дигидрохлорид

2-амино-2-тиоксоэтил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1) К раствору (50 мл)

5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (3,00 г, 7,27 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде добавляли бромацетонитрил (0,66 мл, 9,45 ммоль) и карбонат калия (1,51 г, 10,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле с получением цианометил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,78 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,19-2,28 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,80 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 4,17 (2H, д,  $J=4,9$  Гц), 4,24 (1H, уш.с), 4,50 (2H, с), 7,05 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,24 (2H, д,  $J=7,9$  Гц).

2) Сероводород вдували в раствор (25 мл)

цианометил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,78 г, 6,16 ммоль) и триэтиламина (0,94 мл, 6,77 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом (100 мл). Раствор промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное желтое твердое вещество промывали диизопропиловым эфиром с получением 2-амино-2-тиоксоэтил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,81 г, выход 94%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,19-2,28 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,79 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 4,14 (2H, д,  $J=4,5$  Гц), 4,22 (1H, уш.с), 4,80 (2H, с), 6,21 (1H, уш.с), 6,98 (1H, уш.с), 7,13 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,27 (2H, д,  $J=7,5$  Гц).

## 3) Дигидрохлорид

2-амино-2-тиоксоэтил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (133 мг, выход 70%) получали в виде желтого твердого вещества из

2-амино-2-тиоксоэтил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (200 мг, 0,412 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,58 (3H, с), 2,83 (2H, д, J=6,2 Гц), 3,83 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,45 (2H, с), 7,21 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,16 (3H, уш.с), 8,98 (1H, уш.с), 9,85 (1H, уш.с).

**Пример 172**

Дигидрохлорид

[4-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1) К смешанному раствору дигидрохлорида 2-амино-2-тиоксоэтил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,02 г, 4,41 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (30 мл)-насыщенный водный гидрокарбонат натрия (10 мл) добавляли бензилхлорформиат (903 мг, 5,30 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-амино-2-тиоксоэтил-5-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,00 г, выход 87%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,25 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,81 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,22 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,43 (1H, уш.с), 4,79 (2H, с), 5,04 (2H, с), 6,23 (1H, уш.с), 6,97 (1H, уш.с), 7,11 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,29-7,36 (5H, м).

2) Раствор (70 мл) 2-амино-2-тиоксоэтил-5-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,00 г, 3,85 ммоль) и этилбромпирувата (1,08 г, 5,00 ммоль) в этаноле нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением [4-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил-5-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,37 г, выход 100%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,41 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,10-2,26 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,82 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,21 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,44 (2H, кв, J=7,0 Гц), 5,03 (3H, с), 5,22 (2H, с), 7,00 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,07 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,22-7,38 (5H, м), 8,15 (1H, с).

3)

[4-(Этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил-5-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (2,37 г, 3,85 ммоль) растворяли в 30% растворе (30 мл) бромистого водорода в уксусной кислоте и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли добавлением насыщенного водного гидрокарбоната натрия (30 мл) и тетрагидрофурана (50 мл). Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,02 г, 4,66 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным



сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

[4-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,72 г, выход 78%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,38 (9H, с), 1,42 (3H, т,  $J=7,2$  Гц), 2,17-2,27 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,79 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 4,11-4,16 (2H, м), 4,24 (1H, уш.с), 4,44 (2H, кв,  $J=7,2$  Гц), 5,22 (2H, с), 7,02 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,10 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 8,16 (1H, с).

4) Дигидрохлорид

[4-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (322 мг, выход 90%) получали в виде белого порошка из [4-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (373 мг, 0,643 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,32 (3H, т,  $J=7,2$  Гц), 2,18-2,27 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,80-2,92 (2H, м), 3,79 (2H, д,  $J=5,3$  Гц), 4,32 (2H, кв,  $J=7,1$  Гц), 5,30 (2H, с), 7,12 (4H, с), 8,25 (3H, уш.с), 8,56 (1H, с).

**Пример 173**

Дигидрохлорид

2-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси]метил]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты

1)

2-[[5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси]метил]-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (1,21 г, выход 95%) получали в виде бесцветного масла из [4-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,34 г, 2,30 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,4$  Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,28 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,61 (3H, уш.с), 2,85 (2H, уш.с), 4,11-4,19 (2H, м), 4,23 (1H, уш.с), 5,22 (2H, с), 7,02 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,10 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 8,24 (1H, с).

2) Дигидрохлорид

2-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси]метил]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (362 мг, выход 83%) получали в виде бледно-желтого порошка из

2-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси]метил]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (460 мг, 0,831 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,16-2,27 (1H, м), 2,30 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,85 (2H, д,  $J=7,0$  Гц), 3,80 (2H, д,  $J=5,1$  Гц), 5,29 (2H, с), 7,12 (4H, с), 8,21 (3H, уш.с), 8,48 (1H, с).

**Пример 174**

Дигидрохлорид

[4-(аминокарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1)

[4-(Аминокарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (420 мг, выход 70%) получали в виде бесцветного масла из

2-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси]метил]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (602 мг, 1,09 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,18-2,27 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,10-4,16 (2H, м), 4,22 (1H, уш.с), 5,17 (2H, с), 5,64 (1H, уш.с), 7,01 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,09 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,13 (1H, с).

2) Дигидрохлорид

[4-(аминокарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (208 мг, выход 48%) получали в виде белого порошка из [4-(аминокарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (460 мг, 0,832 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,27 (1H, м), 2,30 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,79-2,89 (2H, м), 3,79 (2H, д, J=5,5 Гц), 5,28 (2H, с), 7,12 (4H, с), 7,62 (1H, уш.с), 7,66 (1H, уш.с), 8,22 (3H, уш.с), 8,48 (1H, с).

#### Пример 175

Дигидрохлорид

[(2,2-диметилпропаноил)окси]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1) К раствору (20 мл)

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,50 г, 3,37 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли хлорметилпивалат (0,59 мл, 4,04 ммоль) и карбонат калия (0,93 г, 6,72 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением [(2,2-диметилпропаноил)окси]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (1,68 г, выход 95%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,16 (9H, с), 1,39 (9H, с), 2,14-2,29 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,13 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,21 (1H, уш.с), 5,57 (2H, с), 7,06 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

[(2,2-диметилпропаноил)окси]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,58 г, выход 99%) получали в виде белого твердого вещества из

[(2,2-диметилпропаноил)окси]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,68 г, 3,19 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,09 (9H, с), 2,17-2,29 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,49 (3H, с), 2,84 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,78 (2H, д, J=5,5 Гц), 5,61 (2H, с), 7,19 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,20 (3H, уш.с).

**Пример 176****Дигидрохлорид**

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1) К раствору (20 мл)

5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,50 г, 3,37 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли 4-(хлорметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (0,60 г, 4,04 ммоль) и карбонат

калия (0,93 г, 6,72 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и смесь промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,50 г, выход 85%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, с), 1,97 (3H, с), 2,16-2,26 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,09 (2H, с), 4,74 (2H, с), 7,10 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотината (1,21 г, выход 85%) получали в виде белого порошка из

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,50 г, 2,86 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,97 (3H, с), 2,17-2,28 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,82 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,79 (2H, д, J=5,5 Гц), 4,93 (2H, с), 7,12 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,15 (3H, уш.с).

**Пример 177****Дигидрохлорид**

3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1) К раствору (30 мл)

5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,50 г, 3,37 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли 3-хлор-2-бензофуран-1(3H)-он (0,86 г, 4,04 ммоль) и карбонат калия (0,93 г, 6,72 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и смесь промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,83 г, выход 99%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,25 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,63 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,12 (2H, с), 6,98-7,08 (3H, м), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,24 (1H, с), 7,59-7,64 (2H, м), 7,83-7,88 (1H, м).

## 2) Дигидрохлорид

3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината получали в виде белого порошка из 3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,83 г, 3,36 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,28 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,59 (3H, с), 2,81 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,79 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,07-7,15 (3H, м), 7,25-7,32 (2H, м), 7,40 (1H, с), 7,73-7,75 (1H, м), 7,79-7,84 (1H, м), 7,89 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,12 (3H, уш.с).

**Пример 178**

## Дигидрохлорид

(2E)-2-(3-оксо-2-бензофуран-1(3H)-илиден)этил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1) К раствору (10 мл)

5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (380 мг, 0,853 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли (3E)-3-(2-хлорэтилиден)-2-бензофуран-1(3H)-он (170 мг, 0,711 ммоль) и карбонат калия (147 мг, 1,07 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и смесь промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

(2E)-2-(3-оксо-2-бензофуран-1(3H)-илиден)этил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (270 мг, выход 55%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,26 (4H, м), 2,58 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,12 (2H, с), 4,21 (1H, уш.с), 4,85 (2H, д, J=7,4 Гц), 5,25 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,07 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,12 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,55-7,64 (2H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 7,92-7,95 (1H, м).

## 2) Дигидрохлорид

(2E)-2-(3-оксо-2-бензофуран-1(3H)-илиден)этил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (204 мг, выход 79%) получали в виде белого порошка из

(2E)-2-(3-оксо-2-бензофуран-1(3H)-илиден)этил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (270 мг, 0,473 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,07 (3H, с), 2,18-2,29 (1H, м), 2,79 (2H, д, J=6,6 Гц), 3,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,81 (2H, д, J=7,5 Гц), 5,68 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,14 (4H, с), 7,71-7,77 (1H, м), 7,90-8,00 (3H, м), 8,06 (3H, уш.с).

**Пример 179**

## Бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат

К раствору (30 мл) 5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (3,00 г, 6,73 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли бензилбромид (0,80 мл, 6,73 ммоль) и карбонат калия (1,85 г, 13,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь

разбавляли этилацетатом (200 мл) и смесь промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в трифторуксусной кислоте (50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Трифторуксусную кислоту выпаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,70 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,91 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,07-2,18 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,72 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 3,84 (2H, с), 4,94 (2H, с), 7,02-7,12 (6H, м), 7,24-7,31 (3H, м).

#### Пример 180

Дигидрохлорид

2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1) К раствору (30 мл)

5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,50 г, 3,37 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде добавляли 4-хлор-1,3-диоксолан-2-он (0,55 г, 4,04 ммоль) и карбонат калия (0,70 г, 5,05 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и смесь промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,39 г, выход 83%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,8$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,19-2,28 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,60 (3H, с), 2,81 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 3,67 (1H, дд,  $J=10,2, 1,5$  Гц), 4,16 (2H, д,  $J=4,9$  Гц), 4,22 (1H, уш.с), 4,31 (1H, дд,  $J=10,0, 5,7$  Гц), 4,63-4,82 (1H, м), 6,41-6,46 (1H, м), 7,01-7,10 (2H, м), 7,19-7,26 (2H, м).

2) Дигидрохлорид 2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,31 г, выход 99%) получали в виде белого порошка из 2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,39 г, 2,79 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,18-2,28 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,85 (2H, д,  $J=7,0$  Гц), 3,83 (2H, д,  $J=5,7$  Гц), 4,04 (1H, дд,  $J=10,2, 1,7$  Гц), 4,59 (1H, дд,  $J=10,1, 5,7$  Гц), 6,59 (1H, дд,  $J=5,4$  Гц), 7,14-7,20 (2H, м), 7,24-7,29 (2H, м), 8,23 (3H, уш.с).

#### Пример 181

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-4-(4-гидроксифенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты

1)

трет-Бутил-4-[4-(бензилокси)фенил]-

5-циано-6-изобутил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (21,4 г, выход 77%) получали в виде бледно-розового твердого вещества из 4-(бензилокси)бензальдегида (12,8 г, 60,4 ммоль) способом подобно способу примера 1-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,99 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,28 (9H, с), 1,80-1,96 (1H, м), 2,14-2,29 (2H, м), 2,32 (3H, с), 4,51 (1H, с), 5,03 (2H, с), 5,49 (1H, с), 6,90 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,15 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,29-7,46 (5H, м).

2) трет-Бутил-4-[4-(бензилокси)фенил]-5-циано-6-изобутил-2-метилникотинат (2,18 г, выход 94%) получали в виде желтого твердого вещества из трет-бутил-4-[4-(бензилокси)фенил]-5-циано-6-изобутил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (2,33 г, 5,08 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,25 (9H, с), 2,17-2,33 (1H, м), 2,63 (3H, с), 2,93 (2H, д, J=7,4 Гц), 5,12 (2H, с), 7,06 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,39-7,49 (5H, м).

3) трет-Бутил-5-(аминометил)-4-(4-гидроксифенил)-6-изобутил-2-метилникотинат получали в виде неочищенного продукта из трет-бутил-4-[4-(бензилокси)фенил]-5-циано-6-изобутил-2-метилникотината (2,13 г, 4,67 ммоль) способом подобно способу примера 1-4). Из неочищенного продукта получали в виде бледно-желтого твердого вещества трет-бутил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-4-(4-гидроксифенил)-6-изобутил-2-метилникотинат (1,35 г, выход 61%) способом подобно способу примера 2-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,22 (9H, с), 1,40 (9H, с), 2,12-2,27 (1H, м), 2,55 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,14 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,25 (1H, уш.с), 5,50 (1H, уш.с), 6,85 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,07 (2H, д, J=8,5 Гц).

4) трет-Бутил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-4-(4-гидроксифенил)-6-изобутил-2-метилникотинат (316 мг, 0,671 ммоль) и анизол (218 мг, 2,01 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Трифторуксусную кислоту выпаривали при пониженном давлении и к остатку добавляли 4н. 1,4-диоксанный раствор хлористого водорода (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное желтое твердое вещество промывали диизопропиловым эфиром с получением дигидрохлорида 5-(аминометил)-4-(4-гидроксифенил)-6-изобутил-2-метилникотиновой кислоты (259 мг, выход 99%) в виде желтого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMFSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,27 (1H, м), 2,59 (3H, с), 2,92 (2H, д, J=5,7 Гц), 3,86 (2H, д, J=4,9 Гц), 6,87 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,26 (3H, уш.с).

### Пример 182

#### Дигидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метоксифенил)-2-метилникотиновой кислоты

1) К раствору (20 мл) трет-бутил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-4-(4-гидроксифенил)-6-изобутил-2-метилникотината (620 мг, 1,32 ммоль) и карбоната калия (365 мг, 2,64 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли иодметан (374 мг, 2,64 ммоль) и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и смесь промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-(4-метоксифенил)-2-метилникотината (520 мг, выход 81%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,21 (9H, с), 1,39 (9H, с), 2,13-2,26 (1H, м), 2,55 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,84 (3H, с), 4,12 (2H, с), 4,22 (1H, уш.с), 6,94 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,12 (2H, д, J=8,7 Гц).

#### 2) Дигидрохлорид

5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метоксифенил)-2-метилникотиновой кислоты (429 мг, выход 99%) получали в виде желтого порошка из трет-бутил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-(4-метоксифенил)-2-метилникотината (520 мг, 1,07 ммоль) способом подобно способу примера 181-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,27 (1H, м), 2,54 (3H, с), 2,85 (2H, д, J=6,6 Гц), 3,57(3H, с), 3,84 (2H, с), 7,05 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,17 (3H, уш.с).

#### Пример 183

##### Дигидрохлорид

метил-4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензоата

##### 1) Смесь

трет-бутил{{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,00 г, 2,51 ммоль), триэтиламина (0,7 мл, 5,02 ммоль) и тетрагидрофурана (20 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метансульфонилхлорид (432 мг, 3,77 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакцию смесь вливали в насыщенный водный гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилметансульфоната в виде неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в N,N-диметилформамиде (15 мл) и добавляли карбонат калия (520 мг, 3,77 ммоль) и метил-4-меркаптобензоат (422 мг, 2,51 ммоль). Смесь перемешивали с нагреванием при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и смесь промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-4-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензоата (1,01 г, выход 73%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,25 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,86 (2H, с), 3,89 (3H, с), 4,04 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 7,04 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,09 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,85 (2H, д, J=8,7 Гц).

## 2) Дигидрохлорид

метил-4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)бензоата (138 мг, выход 73%) получали в виде бледно-желтого порошка из

метил-4-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)бензоата (200 мг, 0,365 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H-NMR}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,12-2,23 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,81 (3H, с), 3,64 (2H, уш.с), 3,75 (2H, д, J=5,7 Гц), 3,83 (3H, с), 4,01 (2H, с), 7,24-7,33 (6H, м), 7,82 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,30 (3H, уш.с).

**Пример 184**

## Дигидрохлорид

4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)бензойной кислоты  
1)

4-([5-([трет-Бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)бензойную кислоту (0,97 г, выход 72%) получали в виде белого твердого вещества из метил-4-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)бензоата (1,37 г, 2,51 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,07 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,23-2,35 (1H, м), 2,42 (3H, с), 3,08 (3H, с), 3,30-3,40 (2H, м), 3,90 (2H, с), 4,12-4,18 (2H, м), 4,30 (1H, уш.с), 7,05 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,13 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,23-7,31 (2H, м), 7,93 (2H, д, J=8,5 Гц).

## 2) Дигидрохлорид

4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)бензойной кислоты (198 мг, выход 77%) получали в виде белого порошка из

4-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)бензойной кислоты (0,27 г, 0,505 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H-NMR}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,13-2,23 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,81 (3H, с), 3,05 (2H, уш.с), 3,71-3,80 (2H, м), 4,01 (2H, с), 7,23-7,27 (4H, м), 7,32 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,80 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,32 (3H, уш.с).

**Пример 185**

## Дигидрохлорид

метил-4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)сульфонил)бензоата  
1)

Метил-4-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)сульфонил)бензоат (410 мг, выход 84%) получали в виде бесцветного масла из метил-4-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)бензоата (0,46 г, 0,838 ммоль) способом подобно способу примера 91-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д, J=6,7 Гц), 1,38 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,64 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,98 (3H, с), 4,00 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,18 (1H, уш.с), 4,32



(2H, c), 6,87 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,56 (2H, д, J=8,5 Гц), 8,08 (2H, д, J=8,5 Гц).

2) Дигидрохлорид

метил-4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

5 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)сульфонил)бензоата (352 мг, выход 90%) получали в виде бледно-желтого порошка из

метил-4-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)сульфонил)бензоата (410 мг, 0,706 ммоль)

10 способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,27 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,78 (3H, с), 3,00 (2H, уш.с), 3,66-3,74 (2H, м), 3,93 (3H, с), 4,61 (2H, уш.с), 7,05 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,23 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,66 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,09 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,30 (3H, уш.с).

15 **Пример 186**

Дигидрохлорид

4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)сульфонил)бензойной кислоты

1)

20 4-([5-([трет-Бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)сульфонил)бензойную кислоту (300 мг, выход 93%)

получали в виде бесцветного масла из

метил-4-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-

25 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)сульфонил)бензоата (330 мг, 0,568 ммоль)

способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,14-2,22 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,43 (3H, с), 2,86 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,06 (2H, д, J=4,5 Гц), 4,28 (1H, уш.с), 4,35 (2H, с), 6,97 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,23 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,60 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,17 (2H, д, J=8,1 Гц).

30 2) Дигидрохлорид

4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)сульфонил)бензойной кислоты (279 мг, выход 97%)

получали в виде белого порошка из

35 4-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)сульфонил)бензойной кислоты (300 мг, 0,530

ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,24 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,76 (3H, уш.с), 2,95 (2H, уш.с), 3,70 (2H, уш.с), 7,05 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,23 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,62 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,07 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,24 (3H, уш.с).

40 **Пример 187**

Дигидрохлорид

N-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

45 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)метансульфонамида

1) К раствору (10 мл)

трет-бутил([5-(аминометил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)карбамата (200 мг, 0,755 ммоль) и

50 триэтиламина (0,14 мл, 1,00 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли

метансульфонилхлорид (86 мг, 0,875 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и

промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия

и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное желтое твердое вещество промывали диизопропиловым эфиром с получением трет-бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 5 {[(метилсульфонил)амино]метил}пиридин-3-ил)метил]карбамата (210 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,25 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,61 (3H, с), 2,68 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,87 (1H, уш.с), 4,01 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,03  
 10 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,18 (1H, уш.с), 7,03 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,9 Гц).

#### 2) Дигидрохлорид

N-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}метансульфонамида (126 мг, выход 64%) получали  
 15 в виде белого порошка из трет-бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 {[(метилсульфонил)амино]метил}пиридин-3-ил)метил]карбамата (210 мг, 0,441 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,12-2,23 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,71 (3H, с), 2,84 (3H, уш.с), 3,04 (2H, уш.с), 3,76 (2H, уш.с), 3,87 (2H, уш.с), 7,19 (1H, уш.с), 7,29  
 20 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,38 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,28 (3H, уш.с).

#### Пример 188

#### Дигидрохлорид

30 {[4-(2,4-дихлорфенил)-6-(4-фторфенил)-2-изобутилпиридин-3-ил]метил}амина

1) (2E)-3-(2,4-Дихлорфенил)-1-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-он (10,3 г, выход 64%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из 4-фторацетофенона (6,91 г, 50 ммоль) и 2,6-дихлорбензамида (8,75 г, 59 ммоль) способом подобно способу примера 108-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,16-7,23 (2H, м), 7,31 (1H, дд, J=8,5, 2,1 Гц), 7,42-7,49 (2H, м), 7,68  
 (2H, д, J=8,5 Гц), 8,07 (3H, м).

2) 4-(2,4-Дихлорфенил)-6-(4-фторфенил)-2-изобутилникотинитрил (2,94 г, выход 48%) получали в виде желтого масла из

35 (2E)-3-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-она (4,54 г, 15,4 ммоль) способом подобно способу примера 108-2).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,32-2,45 (1H, м), 3,04 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,09-  
 40 7,24 (3H, м), 7,33 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,37-7,44 (1H, м), 7,57 (1H, с), 7,59 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,06-8,12 (1H, м).

3) {[4-(2,4-Дихлорфенил)-6-(4-фторфенил)-2-изобутилпиридин-3-ил]метил}амин (780 мг, выход 68%) получали в виде бледно-желтого масла из

4-(2,4-дихлорфенил)-6-(4-фторфенил)-2-изобутилникотинитрила (1,14 г, 2,85 ммоль) способом подобно способу примера 23-4). Масло растворяли в 4н. 1,4-диоксановом

45 растворе хлористого водорода (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное бледно-желтое твердое вещество промывали диизопропиловым эфиром с получением дигидрохлорида

50 {[4-(2,4-дихлорфенил)-6-(4-фторфенил)-2-изобутилпиридин-3-ил]метил}амина (895 мг, выход 97%) в виде бледно-желтого порошка.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,05 (3H, д, J=6,6 Гц), 2,29-2,38 (1H, м), 2,81-2,99 (2H, м), 3,57-3,64 (1H, м), 4,04-4,16 (1H, м), 7,33 (2H, т, J=8,8 Гц), 7,59-7,67 (2H,

м), 7,73 (1H, с), 7,86 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,21-8,30 (5H, м).

### Пример 189

Дигидрохлорид

метил-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата

5 1) (2E)-1-(3-Бромфенил)-3-(4-метилфенил)проп-2-ен-1-он (7,09 г, выход 47%) получали в виде бледно-желтого порошка из 3-бромацетофенона (9,95 г, 50 ммоль) способом подобно способу примера 108-1).

2) 6-(3-Бромфенил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)никотинонитрил (2,20 г, выход 32%)  
10 получали в виде бледно-желтого твердого вещества из (2E)-1-(3-бромфенил)-3-(4-метилфенил)проп-2-ен-1-она (5,03 г, 16,7 ммоль) способом подобно способу примера 108-2).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,35-2,42 (1H, м), 2,45 (3H, с), 3,06 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,09-7,16 (3H, м), 7,30-7,40 (4H, м), 7,53-7,55 (1H, м), 7,64 (1H, с).

15 3) 6-(3-Бромфенил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)никотинонитрил (2,20 г, 5,40 ммоль), триэтиламин (0,70 мл, 10,0 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (410 мг, 0,500 ммоль) растворяли в смешанном растворителе метанол (10 мл) -N,N-диметилформамид (30 мл) и смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и смесь промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель  
20 выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

25 метил-3-[5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата (1,39 г, выход 72%) в виде бесцветного масла. Из метил-3-[5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата (1,30 г, 3,38 ммоль) получали  
30 метил-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоат (780 мг, выход 58%) в виде бесцветного масла способом подобно способу примера 1-4).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,37-2,48 (4H, м), 2,90 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,84 (2H, с), 3,94 (3H, с), 7,27-7,33 (4H, м), 7,49 (1H, с), 7,54 (1H, т, J=7,9 Гц), 8,04-8,07 (1H, м),  
35 8,32 (1H, м), 8,61-8,62 (1H, м).

4)

Метил-3-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-

(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоат (730 мг, выход 76%) получали в виде белого порошка из

40 метил-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата (0,76 г, 1,96 ммоль) способом подобно способу примера 2-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,04 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,43 (9H, с), 2,37-2,46 (4H, м), 2,87 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,94 (3H, с), 4,29-4,35 (2H, м), 4,38 (1H, уш.с), 7,23 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,50 (1H, с), 7,54 (1H, т, J=7,8 Гц), 8,05-8,08 (1H, м), 8,30-8,34 (1H, м), 8,62-8,63 (1H, м).

5) Дигидрохлорид

метил-3-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата (188 мг, выход 99%) получали в виде белого порошка из

50 метил-3-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата (200 мг, 0,409 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,04 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,33-2,44 (4H, м), 2,93 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,90 (3H, с), 4,01 (2H, д, J=5,5 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,41 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,66 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,76 (1H, с), 8,01-8,08 (1H, м), 8,40 (3H, уш.с), 8,42-8,47 (1H, м), 8,71-8,75 (1H, м).

**Пример 190**

Дигидрохлорид

3-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензойной кислоты  
1)

3-[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-

(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензойную кислоту (500 мг, выход 98%) получали в виде белого твердого вещества из

метил-3-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-

(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата (530 мг, 1,08 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,05 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,43 (9H, с), 2,35-2,47 (4H, м), 2,92 (2H, уш.с), 4,31-4,37 (2H, м), 4,42 (1H, уш.с), 7,22-7,30 (4H, м), 7,52 (1H, с), 7,58 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,12 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,36 (1H, д, J=7,4 Гц), 8,67 (1H, с).

2) Дигидрохлорид

3-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензойной кислоты (188 мг, выход 99%) получали в виде белого порошка из

3-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-

(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензойной кислоты (200 мг, 0,421 ммоль) способом

подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (6H, д, J=7,4 Гц), 2,32-2,43 (4H, м), 2,92 (2H, д, J=7,0 Гц), 4,02 (2H, д, J=5,3 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,41 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,63 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,74 (1H, с), 8,01-8,04 (1H, м), 8,35 (3H, уш.с), 8,37-8,41 (1H, м), 8,71-8,72 (1H, м).

**Пример 191**

Дигидрохлорид

3-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензамида  
1)

трет-Бутил{[6-[3-(аминокарбонил)фенил]-2-изобутил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (160 мг, выход 53%) получали в виде белого твердого вещества из

3-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-

(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензойной кислоты (300 мг, 0,632 ммоль) способом

подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,04 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,43 (9H, с), 2,34-2,48 (4H, м), 2,87 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,32 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,39 (1H, уш.с), 7,22 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,25-7,29 (2H, м), 7,50 (1H, с), 7,55 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,83-7,87 (1H, м), 8,21-8,25 (1H, м), 8,45-8,46 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

3-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензамида (127 мг, выход 84%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[6-[3-(аминокарбонил)фенил]-2-изобутил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (160 мг, 0,338 ммоль) способом

подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,34-2,44 (4H, м), 2,93 (2H, д, J=7,0 Гц), 4,01 (2H, д, J=5,5 Гц), 7,37 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,42 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,47 (1H, уш.с), 7,60 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,81 (1H, с), 7,96 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,14 (1H, уш.с), 8,33-8,44 (4H, м), 8,58 (1H,

с).

**Пример 192**

Дигидрохлорид

метил-2-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата

5 1) (2E)-1-(2-Бромфенил)-3-(4-метилфенил)проп-2-ен-1-он (8,86 г, выход 44%) получали в виде бледно-желтого порошка из 2-бромацетофенона (9,95 г, 50 ммоль) способом подобно способу примера 108-1).

10 2) 6-(2-Бромфенил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)никотинонитрил (3,58 г, выход 53%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из (2E)-1-(2-бромфенил)-3-(4-метилфенил)проп-2-ен-1-она (5,03 г, 16,7 ммоль) способом подобно способу примера 108-2).

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,34-2,44 (4H, м), 3,07 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,27-7,30 (1H, м), 7,32-7,36 (2H, м), 7,41-7,47 (1H, м), 7,53-7,60 (3H, м), 7,71 (1H, м).

20 3) Метил-2-[5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоат (1,80 г, выход 76%) получали в виде бесцветного масла из 6-(2-бромфенил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)никотинонитрила (2,50 г, 6,14 ммоль) способом подобно способу примера 189-3). А именно, 6-(2-бромфенил)-2-изобутил-4-(4-метилфенил)никотинонитрил, триэтиламин (1,7 мл, 12,2 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (501 мг, 0,614 ммоль) растворяли в смеси метанол (7,5 мл)-N,N-диметилформамид (15 мл) и смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода в течение 13 ч. Реакционную смесь разбавляли

25 этилацетатом (100 мл) и смесь промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-[5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,26-2,37 (1H, м), 2,44 (3H, с), 3,01 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,74 (3H, с), 7,08-7,14 (1H, м), 7,34 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,42 (1H, с), 7,48-7,61 (4H, м), 7,83-7,88 (1H, м).

35 4) Метил-2-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоат получали в виде неочищенного продукта из метил-2-[5-циано-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата (1,80 г, 4,68 ммоль) способом подобно способу примера 1-4). Из неочищенного продукта получали

40 метил-2-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоат (1,70 г, выход 74%) в виде бесцветного масла способом подобно способу примера 2-1).

45  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,43 (9H, с), 2,26-2,37 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,80 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,75 (3H, с), 4,32 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,42 (1H, уш.с), 7,21-7,27 (5H, м), 7,41-7,46 (1H, м), 7,52-7,58 (2H, м), 7,76 (1H, дд, J=7,4, 1,1 Гц).

5) Дигидрохлорид

метил-2-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата (345 мг, выход 95%) получали в виде бледно-розового порошка из

50 метил-2-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата (383 мг, 0,786 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,32 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,89 (2H,

д, J=6,6 Гц), 3,69 (3H, с), 3,99-4,09 (2H, м), 7,36 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,43 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,49 (1H, с), 7,57-7,70 (2H, м), 7,76 (2H, д, J=7,5 Гц), 8,51 (3H, уш.с).

**Пример 193**

Дигидрохлорид

5 2-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензойной кислоты  
1)

2-[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензойную кислоту (0,85 г, выход 67%) получали в виде  
10 бесцветного масла из метил-2-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензоата (1,31 г, 2,69 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,42 (9H, с), 2,21-2,33 (1H, м), 2,44 (3H, с),  
15 2,93 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,39 (2H, уш.с), 7,22 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,48 (1H, с), 7,54-7,66 (3H, м), 8,31 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензойной кислоты (329 мг, выход 81%) получали в виде белого порошка из  
20 2-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензойной кислоты (429 мг, 0,904 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,27-2,36 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,90 (2H,  
25 д, J=6,6 Гц), 4,04 (2H, д, J=5,1 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,40-7,49 (3H, м), 7,54-7,70 (3H, м), 7,76-7,84 (1H, м), 8,44 (3H, уш.с).

**Пример 194**

Дигидрохлорид

30 2-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензамида  
1)

трет-Бутил{[6-[2-(аминокарбонил)фенил]-2-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (290 мг, выход 69%) получали в виде  
35 бесцветного масла из 2-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензойной кислоты (421 мг, 0,887 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,43 (9H, с), 2,30-2,37 (1H, м), 2,41 (3H, с),  
40 2,83 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,34 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,42 (1H, уш.с), 5,54 (1H, уш.с), 6,42 (1H, уш.с), 7,20 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,24-7,25 (3H, м), 7,42-7,53 (3H, м), 7,70-7,75 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-2-ил]бензамида (254 мг, выход 93%) получали в виде желтого порошка из  
45 трет-бутил{[6-[2-(аминокарбонил)фенил]-2-изобутил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (290 мг, 0,612 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,27-2,37 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,90-2,99  
50 (2H, м), 4,04 (2H, м), 7,36 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,41 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,50 (1H, с), 7,56-7,71 (4H, м), 7,92-8,01 (1H, м), 8,61 (3H, уш.с).

**Пример 195**

Дигидрохлорид

5-(аминометил)-N,N-дициклогексил-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинамида

1) 5-Циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (2,16 г, выход 85%) получали в виде белого порошка из трет-бутил-5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (3,00 г, 8,23 ммоль) способом подобно способу примера 24-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,00 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,17-2,32 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,95 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 7,27-7,34 (4H, м).

2) К раствору 5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (2,00 г, 6,49 ммоль) в дихлорметане добавляли оксалилхлорид (0,68 мл, 7,78 ммоль) и N,N-диметилформаид (0,05 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в тетрагидрофуране. Затем добавляли триэтиламин (1,8 мл, 13,0 ммоль) и дициклогексиламин (1,55 мл, 7,78 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

5-циано-N,N-дициклогексил-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинамида (0,35 г, выход 11%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,79-0,96 (4H, м), 1,01 (6H, дд,  $J=11,1$ , 6,6 Гц), 1,07-1,34 (4H, м), 1,40-1,53 (5H, м), 1,58-1,68 (4H, м), 1,72-1,84 (3H, м), 2,22-2,31 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,59 (3H, с), 2,69-2,79 (2H, м), 2,87-3,04 (2H, м), 7,25 (2H, д,  $J=8,5$  Гц), 7,46 (2H, д,  $J=8,1$  Гц).

3) Дигидрохлорид

5-(аминометил)-N,N-дициклогексил-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинамида (0,20 г, выход 49%) получали в виде желтого порошка из

5-циано-N,N-дициклогексил-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинамида (0,35 г, 0,742 ммоль) способом подобно способу примера 108-3).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,73-0,88 (2H, м), 0,90-1,15 (12H, м), 1,24-1,75 (10H, м), 2,13-2,27 (3H, м), 2,36 (3H, с), 2,78-2,86 (2H, м), 2,88-2,95 (2H, м), 3,68-3,81 (1H, м), 3,96-4,09 (1H, м), 7,26-7,37 (4H, м).

### Пример 196

Дигидрохлорид

метил-1--[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]пиперидин-4-карбоксилата

1)

Метил-1--[5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]пиперидин-4-карбоксилат (3,20 г, выход 91%) получали в виде бесцветного масла из

5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (2,50 г, 8,1 ммоль) и метилизонипекотата (1,3 мл, 9,73 ммоль) способом подобно способу примера 195-2).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, дд,  $J=12,1$ , 6,6 Гц), 1,42-1,85 (4H, м), 2,19-2,37 (3H, м), 2,40 (3H, с), 2,55-2,60 (3H, м), 2,61-3,20 (5H, м), 3,63-3,66 (3H, м), 4,23-4,45 (1H, м), 7,25-7,42 (4H, м).

2) Дигидрохлорид

метил-1--[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]пиперидин-4-карбоксилата (3,27 г, выход 87%)

получали в виде белого порошка из метил-1-{{5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил}пиперидин-4-карбоксилата (3,20 г, 7,38 ммоль) способом подобно способу примера 108-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,67-0,90 (1H, м), 0,98 (6H, т, J=5,9 Гц), 1,25-1,76 (3H, м), 2,16-2,28 (1H, м), 2,36-2,37 (3H, м), 2,63-2,76 (1H, м), 2,90-3,03 (2H, м), 3,17-3,34 (1H, м), 3,57 (3H, с), 3,58-3,60 (2H, м), 3,68-3,97 (2H, м), 4,05-4,10 (1H, м), 7,11-7,36 (4H, м), 8,34 (3H, уш.с).

#### Пример 197

трет-Бутиламинная соль

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты

5-(Аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновую кислоту (0,10 г, 0,320 ммоль) растворяли в смешанном растворителе вода (1,5 мл)-ацетонитрил (1,5 мл) при нагревании с обратным холодильником в течение 10 мин. К полученному раствору добавляли трет-бутиламин (23,4 мг, 0,320 ммоль) и смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. Добавляли ацетонитрил (20 мл), смеси давали остыть до комнатной температуры и затем перемешивали при 0°C в течение 30 мин.

Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали ацетонитрилом (10 мл) с получением трет-бутиламинной соли

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (78,4 мг, выход 63%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,91 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,12 (9H, с), 2,06-2,25 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,66 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,31 (2H, уш.с), 3,37 (2H, с), 7,10 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,1 Гц).

#### Пример 198

Дигидрохлорид

{{2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(метилтио)метил]пиридин-3-ил}метил)амин 1) К раствору

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилметансульфоната (476 мг, 1 ммоль) в

тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 15% водный раствор метантиолата натрия (3 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Добавляли к реакционной смеси воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель

выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

[(метилтио)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамата (312 мг, выход 72%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 1,94 (3H, с), 2,12-2,23 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,39 (2H, с), 4,02 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,19 (1H, уш.с), 7,04 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид

{{2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(метилтио)метил]пиридин-3-ил}метил)амин (36 мг, выход 96%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

[(метилтио)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамата способом подобно способу



примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,93 (3H, с), 2,12-2,19(1H, м), 2,42 (3H, с), 2,89 (3H, с), 3,08 (2H, уш.с), 3,48 (2H, с), 3,75 (2H, с), 7,28 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,39 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,36 (3H, уш.с).

**Пример 199**

Дигидрохлорид

({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(метилсульфонил)метил]пиридин-3-ил}метил)амина

1) К раствору

трет-бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(метилтио)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамата (200 мг, 0,46 ммоль) в смеси метанол-вода (10:1, 5 мл) добавляли Оксон (торговый знак, 310 мг) и затем добавляли серную кислоту (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли к реакционной смеси водный насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(метилсульфонил)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамата (128 мг, выход 60%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,19-2,28 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,61 (3H, с), 2,74 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,25 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,24 (1H, уш.с), 4,26 (2H, с), 7,71 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид

({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(метилсульфонил)метил]пиридин-3-ил}метил)амина (36 мг, выход 96%) получали в виде белого порошка из трет-бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(метилсульфонил)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамата способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,24 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,81 (3H, с), 2,87 (3H, с), 2,89 (2H, уш.с), 3,68 (2H, уш.с), 4,40 (2H, с), 7,24 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,35 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,20 (3H, уш.с).

**Пример 200**

Дигидрохлорид

({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)уксусной кислоты

1) К раствору

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилметансульфоната (952 мг, 2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли карбонат калия (415 мг, 3 ммоль) и затем добавляли этилмеркаптоацетат (240 мл, 2,2 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Добавляли к реакционной смеси воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в этаноле (5 мл). Добавляли 1н. водный

раствор гидроксида натрия (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли к реакционной смеси 1н. хлористоводородную кислоту (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным

раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель  
 5 выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)уксусной кислоты (265 мг, выход 27%) в виде  
 10 белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,91 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,34 (9H, с), 2,13-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,55 (2H, д, J=6,0 Гц), 2,58 (3H, с), 3,09 (2H, с), 3,50 (2H, с), 3,74 (2H, д, J=4,2 Гц), 6,81 (1H, уш.с), 7,18 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,1 Гц), 12,49 (1H, уш.с).

2) Дигидрохлорид

({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)уксусной кислоты (106 мг, выход 96%)  
 15 получали в виде белого порошка из

({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

20 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)уксусной кислоты способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,25 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,85 (3H, уш.с), 3,01 (2H, с), 3,20 (2H, с), 3,59 (2H, с), 3,70 (2H, с), 7,26 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,37 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,23 (3H, уш.с).

#### Пример 201

Дигидрохлорид

({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}сульфонил)уксусной кислоты

1) К раствору

({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)уксусной кислоты (260 мг, 0,55 ммоль) в смеси  
 35 метанол-вода (10:1, 5 мл) добавляли Оксон (торговый знак, 508 мг) и затем добавляли серную кислоту (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли к реакционной смеси водный насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали  
 40 колоночной хроматографией на силикагеле с получением масла. Дигидрохлорид

({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}сульфонил)уксусной кислоты (104 мг, выход 68%)  
 45 получали в виде белого порошка из полученного масла способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,21-2,28 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,74 (2H, с), 3,61(2H, с), 4,13 (2H, с), 4,55 (2H, с), 7,18 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,01 (3H, уш.с).

#### Пример 202

Дигидрохлорид

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(1H-тетразол-5-илметил)пиридин-3-ил]метил}амина

## 1) К раствору

трет-бутил{[5-(цианометил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (300 мг, 0,74 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли оксид дибутилолова (37 мг, 0,15 ммоль) и триметилсилилазид (292 мг, 2,2 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 суток. Добавляли к реакционной смеси воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(1Н-тетразол-5-илметил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (229 мг, выход 69%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,36 (9H, с), 2,08-2,11 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,42 (3H, с), 2,83 (2H, с), 4,03(2H, с), 4,09 (2H, уш.с), 4,79 (1H, уш.с), 7,01 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,18 (2H, д, J=7,8 Гц).

## 2) Дигидрохлорид

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(1Н-тетразол-5-илметил)пиридин-3-ил]метил}амин (181 мг, выход 87%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(1Н-тетразол-5-илметил)пиридин-3-ил]метил}карбамата способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,23 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,74 (3H, с), 3,14 (2H, с), 3,78 (2H, с), 4,04 (2H, с), 7,06 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,35 (3H, уш.с).

**Пример 203**

## Дигидрохлорид

3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она

## 1) К раствору

трет-бутил{[5-(цианометил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (400 мг, 1,0 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли карбонат натрия (420 мг, 4,0 ммоль) и гидроксиаммонийхлорид (210 мг, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 суток. Добавляли к реакционной смеси воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). Добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (350 мг, 2,5 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]пиридин-3-ил]метил}карбамата (120 мг, выход 26%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,06-2,22 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,73 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,62(2H, с), 4,02 (2H, д, J=4,5 Гц), 4,45 (1H, уш.с), 7,02 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,8 Гц).

## 2) Дигидрохлорид

3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}-  
1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (181 мг, выход 87%) получали в виде белого порошка из  
трет-бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
5 [5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил}пиридин-3-ил)метил)карбамата  
способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,13-2,21 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,75 (3H,  
с), 3,05 (2H, уш.с), 3,66 (2H, с), 3,76 (2H, уш.с), 7,16 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,36 (2H, д, J=7,8  
10 Гц), 8,26 (3H, уш.с).

**Пример 204**

## Дигидрохлорид

диэтил{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
15 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}фосфоната

1) Триэтилфосфит (772 мл, 4,5 ммоль) добавляли к  
[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилметансульфонату (692 мг, 1,45 ммоль) и смесь  
перемешивали при 150°C в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть до  
20 комнатной температуры и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с  
получением диэтил{[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}фосфоната (314 мг, выход 42%) в виде белого  
порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,17 (6H, т, J=7,2 Гц), 1,38 (9H, с), 2,14-2,24  
25 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,73 (2H, д, J=5,1 Гц), 2,96 (1H, с), 3,04 (1H, с), 3,86 (4H,  
кв, J=7,2 Гц), 4,00 (2H, д, J=4,8 Гц), 4,17 (1H, уш.с), 7,07 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,1  
Гц).

## 2) Дигидрохлорид

30 диэтил{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}фосфоната (106 мг, выход 96%) получали в виде  
белого порошка из

диэтил{[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

35 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}фосфоната способом подобно способу примера 2-  
3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,3 Гц), 1,21 (6H, т, J=7,2 Гц), 2,11-2,18 (1H, м),  
2,42 (3H, с), 2,95 (3H, с), 3,09 (2H, с), 3,17 (2H, с), 3,78 (2H, с), 3,82 (4H, кв, J=7,2 Гц), 7,26  
40 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,39 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,43 (3H, уш.с).

**Пример 205**

## Тригидрохлорид

пиридин-2-илметил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината  
1)

45 Пиридин-2-илметил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)никотинат (1,21 г, выход 99%) получали в виде бесцветного масла из 5-  
{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,00 г, 2,42 ммоль), гидробромида  
2-(бромметил)пиридина (0,92 г, 3,64 ммоль) и карбоната калия (1,00 г, 7,27 ммоль)  
50 способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,14-2,25 (1H, м), 2,35 (3H, с),  
2,56 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,14 (2H, уш.с), 4,25 (1H, уш.с), 5,06 (2H, с), 6,89 (1H, д,

J=7,7 Гц), 7,06 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,13 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,17-7,22 (1H, м), 7,57 (1H, т, J=7,7 Гц), 8,52 (1H, д, J=4,7 Гц).

2) Тригидрохлорид

5 пиридин-2-илметил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,23 г, выход 99%) получали в виде белого твердого вещества из пиридин-2-илметил-5-  
 {[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)никотината (1,21 г, 2,40 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

10 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,4Гц), 2,17-2,28 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,61 (3H, с), 2,94 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,81 (2H, д, J=4,9 Гц), 5,20 (2H, с), 7,19 (4H, с), 7,23 (1H, уш.с), 7,62-7,66 (1H, м), 8,06 (1H, т, J=7,9Гц), 8,39 (3H, уш.с), 8,68 (1H, д, J=4,9Гц).

**Пример 206**

15 Дигидрохлорид

бензил[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата  
 1)

20 Бензил[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетат (305 мг, выход 84%) получали в виде белого  
 порошка из

25 [5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (300 мг, 0,703 ммоль) и  
 бензилбромид (180 мг, 1,05 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8Гц), 1,38 (9H, с), 2,12-2,28 (1H, м), 2,38 (3H, с),  
 2,49 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=6,6 Гц), 3,39 (2H, с), 4,03 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 5,05  
 (2H, с), 6,90 (2H, д, J=7,9Гц), 7,14 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,19-7,25 (2H, м), 7,31-7,40 (3H, м).

2) Дигидрохлорид

30 бензил[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата  
 (214,5 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из  
 бензил[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата (240 мг, 0,464 ммоль) способом подобно способу  
 примера 2-3).

35 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6Гц), 2,11-2,27 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,78 (3H,  
 с), 3,15 (2H, с), 3,78 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,04 (2H, с), 7,10 (2H, д, J=8,1Гц), 7,20-7,45 (7H, м),  
 8,40 (3H, уш.с).

**Пример 207**

40 Дигидрохлорид

4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензамида  
 1)

45 трет-Бутил{[5-({[4-(аминокарбонил)фенил]тио}метил)-2-изобутил-6-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (360 мг, выход 72%) получали в виде  
 белого твердого вещества из

50 4-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензойной кислоты (0,50 г, 0,935 ммоль)  
 способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,13-2,25 (1H, м), 2,38 (3H, с),  
 2,65 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,85 (2H, с), 4,04 (2H, д, J=5,1Гц), 4,20 (1H, уш.с), 7,05  
 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,12 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,9Гц), 7,64 (2H, д, J=8,5Гц).

## 2) Дигидрохлорид

4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензамида (253 мг, выход 74%) получали в виде белого твердого вещества из

5 трет-бутил{[5-({[4-(аминокарбонил)фенил]тио}метил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (360 мг, 0,674 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,5Гц), 2,13-2,22 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,86 (3H, уш.с), 3,14 (2H, уш.с), 3,78 (2H, д, J=4,7Гц), 3,99 (2H, с), 7,22 (2H, д, J=8,5Гц), 7,26 (2H, д, J=8,1Гц), 7,33 (2H, д, J=8,5Гц), 7,37 (1H, уш.с), 7,98 (1H, уш.с), 8,39 (3H, уш.с).

**Пример 208**

## Дигидрохлорид

15 метил-2-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензоата  
1)

Метил-2-({[5-({[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензоат (1,19 г, выход 86%) получали в виде  
20 бесцветного масла из

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,00 г, 2,51 ммоль) и метил-2-меркаптобензоата (422 мг, 2,51 ммоль) способом подобно способу  
25 примера 183-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6Гц), 1,39 (9H, с), 2,12-2,26 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=7,4Гц), 3,77 (2H, с), 3,89 (3H, с), 4,03 (2H, д, J=4,9Гц), 4,19 (1H, уш.с), 7,05 (1H, д, J=8,1Гц), 7,09-7,13 (3H, м), 7,17 (2H, д, J=8,1Гц), 7,32-7,38 (1H, м), 7,93 (1H, дд, J=7,7, 1,5 Гц).

## 2) Дигидрохлорид

метил-2-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензоата (165 мг, выход 91%) получали в виде  
30 белого твердого вещества з

метил-2-({[5-({[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензоата (190 мг, 0,346 ммоль) способом  
35 подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,13-2,25 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,77 (3H, уш.с), 2,98 (2H, уш.с), 3,69-3,76 (2H, м), 3,80 (3H, с), 3,87 (2H, с), 7,22-7,27 (4H, м), 7,31 (2H, д, J=8,5Гц), 7,47-7,52 (1H, м), 7,87 (1H, дд, J=7,7, 1,5 Гц), 8,18 (3H, уш.с).

**Пример 209**

2-({[5-(Аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензойная кислота  
45 1)

2-({[5-({[трет-Бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензойную кислоту (0,86 г, выход 88%) получали в виде белого твердого вещества из

метил-2-({[5-({[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензоата (1,00 г, 1,82 ммоль) способом  
50 подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,13-2,24 (1H, м), 2,37 (3H,

уш.с), 2,73 (3Н, уш.с), 2,90 (2Н, д, J=7,0 Гц), 3,77 (2Н, с), 4,05 (2Н, д, J=4,5 Гц), 4,32 (1Н, уш.с), 7,01-7,10 (3Н, м), 7,16-7,21 (3Н, м), 7,30-7,36 (1Н, м), 7,94-7,97 (1Н, м).

2)

2-([5-(Аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензойную кислоту (274 мг, выход 99%) получали в виде белого твердого вещества из

2-([5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензойной кислоты (0,29 г, 0,542 ммоль)

способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,4 Гц), 2,15-2,24 (1Н, м), 2,34 (3Н, с), 2,81 (3Н, уш.с), 3,03 (2Н, уш.с), 3,66-3,85 (4Н, м), 7,19-7,35 (6Н, м), 7,44-7,50 (1Н, м), 7,88 (1Н, д, J=7,5 Гц), 8,23 (3Н, уш.с).

### Пример 210

Дигидрохлорид

2-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензамида

1)

трет-Бутил{[5-([2-(аминокарбонил)фенил]тио)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (0,23 г, выход 48%) получали в виде белого твердого вещества из

2-([5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензойной кислоты (0,48 г, 0,898 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6Н, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9Н, с), 2,14-2,26 (1Н, м), 2,40 (3Н, с), 2,64 (3Н, с), 2,75 (2Н, д, J=7,4 Гц), 3,82 (2Н, с), 4,00 (2Н, д, J=5,3 Гц), 4,27 (1Н, уш.с), 5,39 (1Н, уш.с), 6,68 (1Н, уш.с), 6,99 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,19-7,34 (5Н, м), 7,75-7,78 (1Н, м).

2) Дигидрохлорид

2-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензамида (218 мг, выход 99%) получали в виде белого твердого вещества из

трет-бутил{[5-([2-(аминокарбонил)фенил]тио)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,23 г, 0,431 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,6 Гц), 2,10-2,24 (1Н, м), 2,38 (3Н, с), 2,83 (3Н, с), 3,18 (2Н, уш.с), 3,79 (2Н, д, J=5,1 Гц), 3,86 (2Н, с), 7,16 (2Н, д, J=7,7 Гц), 7,23-7,36 (6Н, м), 7,42 (1Н, уш.с), 7,48 (1Н, дд, J=7,4, 1,4 Гц), 7,84 (1Н, уш.с), 8,41 (3Н, уш.с).

### Пример 211

Дигидрохлорид

метил-3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензоата

1)

Метил-3-([5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензоат (1,35 г, выход 82%) получали в виде коричневого твердого вещества из

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,20 г, 3,01 ммоль) и метил-3-меркаптобензоата (507 мг, 3,01 ммоль) способом подобно способу

примера 183-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,24 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,64 (3H, с), 2,75 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 3,83 (2H, с), 3,90 (3H, с), 4,02 (2H, д,  $J=5,1$  Гц), 4,22 (1H, уш.с), 7,00 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,18 (2H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,28-7,30 (1H, м), 7,76-7,79 (1H, м), 7,80-7,84 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

метил-3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензоата (268 мг, выход 87%) получали в виде белого твердого вещества из

метил-3-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензоата (324 мг, 0,590 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,11-2,23 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,75 (3H, с), 2,97 (2H, уш.с), 3,74 (2H, д,  $J=4,5$  Гц), 3,85 (3H, с), 3,96 (2H, с), 7,19 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 7,29 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,43 (2H, д,  $J=5,1$  Гц), 7,65 (1H, с), 7,79-7,83 (1H, м), 8,18 (3H, уш.с).

**Пример 212**

Дигидрохлорид

3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензойной кислоты

1)

3-([5-([трет-Бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензойную кислоту (0,73 г, выход 73%) получали в виде белого твердого вещества из метил-3-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензоата (0,90 г, 1,64 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,13-2,26 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,68 (3H, с), 2,79 (2H, д,  $J=7,0$  Гц), 3,85 (2H, с), 4,04 (2H, д,  $J=4,9$  Гц), 4,24 (1H, уш.с), 7,00 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 7,19 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,30-7,35 (2H, м), 7,84 (1H, уш.с), 7,89 (1H, уш.с).

2) Дигидрохлорид

3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензойной кислоты (167 мг, выход 80%) получали в виде белого твердого вещества из

3-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензойной кислоты (0,22 г, 0,441 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,11-2,22 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,84 (3H, уш.с), 3,10 (2H, уш.с), 3,76 (2H, д,  $J=5,1$  Гц), 3,97 (2H, с), 7,21 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,30 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,41-7,42 (2H, м), 7,65 (1H, с), 8,38 (3H, уш.с).

**Пример 213**

Дигидрохлорид

3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тиобензамида

1)

трет-Бутил{[5-([3-(аминокарбонил)фенил]тио)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (460 мг, выход 92%) получали в виде белого твердого вещества из



3-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензойной кислоты (0,50 г, 0,935 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,27 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,84 (2H, с), 4,02 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,24 (1H, уш.с), 6,99 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,25-7,31 (2H, м), 7,49-7,53 (1H, м), 7,56-7,59 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

3-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)бензамида (439 мг, количественный) получали в виде белого твердого вещества из трет-бутил{[5-{{(3-аминокарбонил)фенил}тио}метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (460 мг, 0,862 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,13-2,22 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,86 (3H, с), 3,19 (2H, д, J=6,6 Гц), 3,78 (2H, д, J=4,9 Гц), 3,98 (2H, с), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,31-7,39 (4H, м), 7,45 (1H, уш.с), 7,70 (1H, уш.с), 7,75 (1H, д, J=7,4 Гц), 8,04 (1H, уш.с), 8,46 (3H, уш.с).

#### Пример 214

Дигидрохлорид

4-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}бензойной кислоты

1) К раствору

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,50 г, 1,05 ммоль), метил-4-гидроксibenзоата (0,16 г, 1,05 ммоль) и трифенилфосфина (0,36 г, 1,37 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 40% раствор (0,60 мл, 1,37 ммоль) диэтилазодикарбоксилата в толуоле и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-4-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}бензоата (380 мг, выход 68%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,27 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,80 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,87 (3H, с), 4,08-4,13 (2H, м), 4,30 (1H, уш.с), 4,68 (2H, с), 6,80 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,04 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,93 (2H, д, J=8,9 Гц).

2)

4-{{[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}бензойную кислоту (300 мг, выход 81%)

получали в виде белого твердого вещества из метил-4-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}бензоата (380 мг, 0,713 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,29 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,66 (3H, уш.с), 2,84 (2H, уш.с), 4,08-4,14 (2H, м), 4,22-4,25 (1H, м), 4,70 (2H, с), 6,82 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,04 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,99 (2H, д, J=8,9 Гц).

3) Дигидрохлорид

4-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензойной кислоты (267 мг, выход 94%) получали в виде белого твердого вещества из  
 4-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензойной кислоты (0,30 г, 0,578 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,26 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,82 (3H, уш.с), 3,11 (2H, уш.с), 3,83 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,79 (2H, с), 6,93 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,85 (2H, д, J=8,9 Гц), 8,35 (3H, уш.с).

#### Пример 215

Дигидрохлорид

метил-4-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоата

Дигидрохлорид

метил-4-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоата (281 мг, выход 99%) получали в виде белого твердого вещества из

метил-4-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоата (0,30 мг, 0,563 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,27 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,82 (3H, уш.с), 3,11 (2H, уш.с), 3,81-3,83 (5H, м), 4,80 (2H, с), 6,96 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,87 (2H, д, J=8,9 Гц), 8,38 (3H, уш.с).

#### Пример 216

Дигидрохлорид {{2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}амина

1) К раствору п-толуальдегида (8,5 г, 78,3 ммоль) и ацетона (10 мл) в воде (200 мл) добавляли гидроксид натрия (3,13 г, 78,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 4-(4-метилфенил)бут-3-ен-2-она (9,2 г, выход 80%) в виде масла.

Полученное масло (1,0 г, 6,24 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и добавляли 3-амино-5-метилгекс-3-еннитрил (0,93 г, 7,49 ммоль) и гидроксид натрия (0,3 г, 7,49 ммоль). Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением остатка. Из полученного остатка получали

2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)никотинонитрил (0,45 г, выход 27%) в виде желтого масла способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,33 (1H, м), 2,43 (3H, с), 2,63 (3H, с), 2,96 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,11 (1H, с), 7,31 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,47 (2H, д, J=8,3 Гц).

2) Дигидрохлорид

{{2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}амина (456 мг, выход 78%) получали в виде белого твердого вещества из

2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)никотинонитрила (0,45 г, 1,70 ммоль) способом подобно способу примера 108-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,13-2,22 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,72-2,82 (3H, м), 3,05-3,18 (2H, м), 4,02-4,11 (2H, м), 7,41 (4H, с), 7,67 (1H, уш.с), 8,47-8,58 (3H, м).

**Пример 217**

4-Метилбензолсульфонат

({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]пиридин-3-ил} метил)амин

1) К раствору 4-метилбензолсульфината натрия (9,00 г, 50,5 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли бромацетон (6,9 г, 50 ммоль) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-[(4-метилфенил)сульфонил]ацетона (8,0 г, выход 75%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,41 (3H, с), 2,46 (3H, с), 4,14 (2H, с), 7,37 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,77 (2H, д, J=8,2 Гц).

2) Смесь 1-[(4-метилфенил)сульфонил]ацетона (2,0 г, 9,4 ммоль), п-толуальдегида (1,1 г, 9,4 ммоль), пиперидина (0,093 мл, 0,94 ммоль), уксусной кислоты (0,11 мл, 1,9 ммоль) и толуола (100 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником, используя ловушку Дина-Старка, в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 4-(4-метилфенил)-3-[(4-метилфенил)сульфонил]бут-3-ен-2-она в виде неочищенного продукта (3,5 г). Смесь неочищенного продукта (1,73 г), 3-амино-5-метилгекс-3-еннитрила (0,65 г, 5,23 ммоль) и этанола (50 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из смеси диизопропиловый эфир-этилацетат с получением

2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила (1,3 г, выход 64%) в виде белого порошка.

Т.пл.: 135-137°C

3)

2-Изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]никотинонитрил (0,77 г, выход 68%) получали в виде белого порошка из

2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила (1,1 г, 2,7 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,35 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,39 (3H, с), 2,91 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,07 (3H, с), 6,86 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,08 (4H, д, J=8,1 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц).

4)

({2-Изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]пиридин-3-ил} метил)амин (0,64 г, выход 93%) получали в виде бесцветного масла из 2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]никотинонитрила

(0,69 г, 1,6 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,41 (2H, уш.с), 2,20-2,35 (1H, м), 2,38 (6H, с), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 2,96 (3H, с), 3,40 (2H, с), 6,76 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,27 (2H, д, J=8,3 Гц).

5) 5)

{2-Изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)амин (0,64 г, 1,5 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли по каплям при перемешивании раствор гидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,29 г, 1,5 ммоль) в этаноле (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Осадок собирали фильтрованием, промывали охлажденным этанолом и сушили с получением 4-метилбензолсульфоната

{2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)амин (0,57 г, выход 63%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,30 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,37 (6H, с), 2,78 (2H, д, J=7,0 Гц), 2,84 (3H, с), 3,57 (2H, с), 6,87 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,11 (4H, д, J=8,5 Гц), 7,25-7,30 (4H, м), 7,47 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,76 (3H, уш.с).

#### Пример 218

{[2-Изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]метил}амин

1) Смесь 1-(метилсульфонил)ацетона (3,68 г, 27 ммоль), п-толуальдегида (3,24 г, 27 ммоль), пиперидина (0,26 мл, 2,7 ммоль), уксусной кислоты (0,31 мл, 5,4 ммоль) и толуола (200 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником, используя ловушку Дина-Старка, в течение 12 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в метаноле (20 мл). Добавляли 3-амино-5-метилгекс-3-еннитрил (4,3 г, 35 ммоль) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(метилсульфонил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила (6,38 г, выход 68%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,01 (3H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,25 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,40 (3H, с), 2,44 (1H, с), 3,04 (1H, с), 4,69 (1H, с), 5,80 (1H, с), 7,14 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,3 Гц).

2) 2-Изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(метилсульфонил)никотинитрил (4,14 г, выход 65%) получали в виде белого твердого вещества из 2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(метилсульфонил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила (6,38 г, 18,6 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,23-2,37 (1H, м), 2,44 (3H, с), 2,95 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,05 (3H, с), 7,24 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,33 (2H, д, J=7,9 Гц).

3) 3)

{[2-Изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]метил}амин (0,81 г, выход 75%) получали в виде белого твердого вещества из 2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)-5-(метилсульфонил)никотинонитрила (1,06 г, 3,09 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,22-2,36 (1H, м), 2,43 (3H, с), 2,80 (3H, с), 2,82 (2H, д, J=7,4 Гц), 2,96 (3H, с), 3,50 (2H, с), 7,12 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,7 Гц).

**Пример 219**

Дигидрохлорид

метил-3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоата

1)

Метил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоат (730 мг, выход 72%) получали в виде бесцветного масла из

трет-бутил{{5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамата (0,75 г, 1,89 ммоль) и метил-3-гидроксibenзоата (0,29 г, 1,90 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,19-2,28 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,89 (3H, с), 4,07-4,11 (2H, м), 4,67 (2H, с), 6,98-7,02 (1H, м), 7,05 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,29-7,32 (1H, м), 7,42-7,43 (1H, м), 7,60-7,63 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

метил-3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоата (116 мг, выход 85%) получали в виде белого твердого вещества из

метил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоата (144 мг, 0,270 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,26 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,83 (3H, уш.с), 3,11 (2H, уш.с), 3,83 (5H, с), 4,79 (2H, с), 7,15 (1H, дд, J=7,8, 2,2 Гц), 7,27 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,29-7,35 (3H, м), 7,42 (2H, т, J=7,9 Гц), 7,56 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,38 (3H, уш.с).

**Пример 220**

Дигидрохлорид

3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензойной кислоты

1)

3-{{5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензойную кислоту (460 мг, выход 80%) получали в виде бесцветного масла из

метил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоата (0,58 г, 1,10 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,28 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,82 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,11 (2H, уш.с), 4,28 (1H, уш.с), 4,68 (2H, с), 7,03-7,07 (3H, м), 7,16 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,33 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,47 (1H, уш.с), 7,64-7,70 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензойной кислоты (128 мг, выход 99%)

получали в виде белого твердого вещества из  
3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензойной кислоты (136 мг, 0,262 ммоль)  
способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,2 Гц), 2,18-2,27 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,73-2,79  
(3H, м), 3,04 (2H, уш.с), 3,81 (2H, уш.с), 4,76 (2H, с), 7,11 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,21-7,31 (5H,  
м), 7,38 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,54 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,27 (3H, уш.с).

**Пример 221**

10 Дигидрохлорид  
метил-2-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоата  
1)

15 Метил-2-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоат (700 мг, выход 70%) получали в виде  
белого твердого вещества из  
трет-бутил{{5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамата (0,75 г, 1,89 ммоль) и  
20 метил-2-гидроксибензоата (0,29 г, 1,90 ммоль) способом подобно способу примера 214-  
1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,19-2,28 (1H, м), 2,36 (3H, с),  
2,67 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,81 (3H, с), 4,09 (2H, д, J=4,0 Гц), 4,23 (1H, уш.с), 4,71  
25 (2H, с), 6,66 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,93-6,98 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,7  
Гц), 7,29-7,35 (1H, м), 7,72 (1H, дд, J=7,6, 1,8 Гц).

2) Дигидрохлорид

метил-2-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоата (42,3 мг, выход 56%) получали в виде  
30 белого твердого вещества из  
метил-2-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоата (78,8 мг, 0,148 ммоль) способом  
подобно способу примера 2-3).

35 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,29 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,83 (3H,  
уш.с), 3,07 (2H, уш.с), 3,74 (3H, с), 3,83 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,78 (2H, с), 6,91 (1H, д, J=8,5  
Гц), 7,03 (2H, т, J=7,4 Гц), 7,25 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,42-7,48 (1H, м),  
7,64 (1H, дд, J=7,6, 1,6 Гц), 8,30 (3H, уш.с).

**Пример 222**

40 Дигидрохлорид  
2-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензойной кислоты  
1)

45 2-{{5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензойную кислоту (140 мг, выход 23%)  
получали в виде белого твердого вещества из  
метил-2-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
50 (4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}бензоата (0,62 г, 1,17 ммоль) способом подобно  
способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,21-2,30 (1H, м), 2,34 (3H, с),  
2,65 (3H, с), 2,81 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,10 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,92 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=8,3

Гц), 7,01 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,10-7,15 (1H, м), 7,17 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,44-7,50 (1H, м), 8,17 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц).

2) Дигидрохлорид

2-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

5 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}бензойной кислоты (103 мг, выход 77%) получали в виде белого твердого вещества из

2-{[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}бензойной кислоты (0,14 г, 0,270 ммоль)

10 способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,89 (3H,

уш.с), 3,13 (2H, уш.с), 3,84 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,78 (2H, с), 6,86 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,02 (1H, т,

J=7,4 Гц), 7,27 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,38-7,44 (1H, м), 7,61 (1H, дд, J=

15 7,5, 1,7 Гц), 8,39 (3H, уш.с).

### Пример 223

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]бензамида

К раствору

20 трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) в

тетрагидрофуране (3 мл) добавляли бензоилхлорид (88 мл, 0,75 ммоль) и затем

триэтиламин (140 мкл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли к

25 реакционной смеси насыщенный водный раствор гидроксида натрия (5 мл) и смесь

экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным

раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель

выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле с получением масла. К раствору полученного масла в

30 этилацетате (1 мл) добавляли 4н. этилацетатный раствор хлористого водорода (1 мл) и

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель

выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток кристаллизовали из

гексана с получением дигидрохлорида

35 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]бензамида (203 мг, выход 96%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,32 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,64 (3H,

с), 3,11 (2H, с), 3,87 (2H, с), 7,17-7,66 (9H, м), 8,49 (3H, уш.с), 10,13 (1H, уш.с).

### Пример 224

40 Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

2-фенилацетамида

Дигидрохлорид

45 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

2-фенилацетамида (208 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

фенилацетилхлорида (100 мл, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

50 <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,98-2,26 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,50 (3H,

с), 3,04 (2H, с), 3,40 (2H, с), 3,78 (2H, с), 6,94-6,97 (2H, м), 7,12-7,53 (7H, м), 8,44 (3H,

уш.с), 9,90 (1H, уш.с).

**Пример 225**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-3-фенилпропанамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-3-фенилпропанамида (208 мг, выход 92%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

гидроциннамоилхлорида (111 мл, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,23 (1H, м), 2,33 (2H, т, J=7,2 Гц),

2,37 (6H, с), 2,63 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,94 (2H, уш.с), 3,79 (2H, с), 7,10-7,29 (9H, м), 8,26 (3H,

уш.с), 9,43 (1H, уш.с).

**Пример 226**

Дигидрохлорид

(2E)-N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-3-фенилакриламида

Дигидрохлорид

(2E)-N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-3-фенилакриламида (208 мг, выход 92%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

циннамоилхлорида (125 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,28 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,55 (3H,

с), 3,02 (2H, уш.с), 3,83 (2H, уш.с), 6,63 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,16-7,23 (2H, м), 7,28-7,32 (2H,

м), 7,39-7,46 (4H, м), 7,52-7,56 (2H, м), 8,36 (3H, уш.с), 9,76 (1H, уш.с).

**Пример 227**

Дигидрохлорид этил[({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)окси]ацетата

1)

Этил[({[5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)окси]ацетат получали в виде масла из 5-

[({[5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и этилгидроксиацетата (104

мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

EIMS(M+1):514

2) Дигидрохлорид

этил[({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)окси]ацетата (202 мг, выход 45%)

получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,3 Гц), 1,18 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,11-2,29 (1H, м),

2,38 (3H, с), 2,86 (3H, с), 3,77 (2H, уш.с), 3,91 (2H, уш.с), 4,12 (2H, кв, J=7,2 Гц), 4,52 (2H,

с), 7,15 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,21 (3H, уш.с), 9,12 (1H, уш.с).

**Пример 228**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-



N'-бензилмочевины

1)

трет-Бутил{[5-{{(бензиламино)карбонил}амино}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат получали в виде масла из  
 5 5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и бензиламина (218 мл, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

EIMS(M+1):517

2) Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-N'-бензилмочевины (181 мг, выход 40%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,09-2,22 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,65 (2H, уш.с), 3,81 (2H, уш.с), 4,19(2H, уш.с), 7,11-7,35 (9H, м), 8,43 (3H, уш.с).

**Пример 229**

Дигидрохлорид

метил-4-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил}окси]метил}бензоата

1)

Метил-4-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил}окси]метил}бензоат получили в виде  
 25 масла из

5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и метил-4-гидроксиметилбензоата (250 мг, 1,5 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

EIMS(M+1):576

2) Дигидрохлорид

метил-4-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил}окси]метил}бензоата (195 мг, выход 38%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной  
 35 выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,14-2,23 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,97 (2H, уш.с), 3,78 (2H, уш.с), 3,87 (3H, с), 5,09 (2H, уш.с), 7,14-7,29 (6H, м), 7,92 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,30 (3H, уш.с), 9,19 (1H, уш.с).

**Пример 230**

Дигидрохлорид

3-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси}метил}бензойной кислоты

1) К раствору

5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,70 г, 4,12 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли метил-3-(бромметил)бензоат (0,79 г, 3,43 ммоль) и карбонат калия (0,71 г, 5,15 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и смесь промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

3-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,80 г, выход 94%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,25 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,94 (3H, с), 4,13 (2H, уш.с), 4,20 (1H, уш.с), 4,95 (2H, с), 7,01 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,09 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,22 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,35 (1H, t, J=7,7 Гц), 7,83 (1H, с), 7,98 (1H, д, J=7,7 Гц).

2)

3-[[5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси)метил]бензойную кислоту (1,43 г, выход 87%) получали в виде бесцветного масла из

3-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,69 г, 3,01 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,13-2,25 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,80 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,11-4,16 (2H, м), 4,22 (1H, уш.с), 4,98 (2H, с), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,11 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,26-7,30 (1H, м), 7,39 (1H, t, J=7,7 Гц), 7,89 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=7,5 Гц).

3) Дигидрохлорид

3-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси)метил]бензойной кислоты (293 мг, выход 60%) получали в виде белого твердого вещества из

3-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси)метил]бензойной кислоты (0,50 г, 0,927 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,25 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,90 (2H, д, J=6,6 Гц), 3,81 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,04 (2H, с), 7,13 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,26-7,30 (1H, м), 7,44 (1H, t, J=7,6 Гц), 7,73-7,74 (1H, м), 7,89-7,92 (1H, м), 8,30 (3H, уш.с).

**Пример 231**

Дигидрохлорид

2-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси)метил]бензойной кислоты

1) К раствору

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,10 г, 2,67 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли 2-бромбензилбромид (0,61 г, 2,43 ммоль) и карбонат калия (0,51 г, 3,65 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

2-бромбензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,23 г, выход 87%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, с), 2,14-2,25 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,11-4,13 (2H, м), 4,22 (1H, уш.с), 5,05 (2H, с), 7,02-7,05 (3H, м), 7,11 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,16-7,21 (2H, м), 7,51-7,54 (1H, м).

2)

2-Бромбензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (1,23 г, 2,12 ммоль), триэтиламин (0,59 мл, 4,24 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (174 мг, 0,212 ммоль) растворяли в смеси метанол (5 мл)-N,N-диметилформаид (15 мл) и полученную смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и смесь промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,88 г, выход 74%) в виде желтого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,25 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,78 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,87 (3H, с), 4,11-4,16 (2H, м), 4,21 (1H, уш.с), 5,39 (2H, с), 7,01-7,06 (3H, м), 7,11 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,32-7,42 (2H, м), 7,93-7,96 (1H, м).

3)

2-[[5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]бензойную кислоту (0,75 г, выход 89%) получали в виде бесцветного масла из 2-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,88 г, 1,54 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,37 (9H, с), 2,12-2,21 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,83 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 4,13-4,18 (2H, м), 4,25 (1H, уш.с), 5,38 (2H, с), 7,01-7,04 (3H, м), 7,11 (2H, д,  $J=7,5$  Гц), 7,38-7,46 (2H, м), 8,06-8,09 (1H, м).

4) Дигидрохлорид

2-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]бензойной кислоты (278 мг, выход 65%) получали в виде белого твердого вещества из

2-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]бензойной кислоты (0,45 г, 0,823 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,18-2,27 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,84 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,82 (2H, д,  $J=5,3$  Гц), 5,32 (2H, с), 6,97-7,00 (1H, м), 7,18 (2H, д,  $J=8,3$  Гц), 7,24 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,41-7,51 (2H, м), 7,87-7,91 (1H, м), 8,19 (3H, уш.с).

**Пример 232**

Дигидрохлорид

метил-4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонил]бензоата

Дигидрохлорид

метил-4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонил]бензоата (230 мг, выход 89%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и хлорида монометилового эфира терефталевой кислоты (149 мг, 0,75 ммоль) способом подобно

способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,22-2,31 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,95 (2H, уш.с), 3,85 (2H, уш.с), 3,87 (3H, с), 7,20-7,27 (4H, м), 7,72 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,99 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,26 (3H, уш.с), 10,13 (1H, уш.с).

**Пример 233**

Дигидрохлорид

4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензойной кислоты  
1)

4-([5-([трет-Бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензойную кислоту (248 мг, выход 98%) получали в виде белого порошка из

метил-4-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензоата (260 мг, 0,48 ммоль) способом подобно способу примера 36-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,35 (9H, с), 2,18-2,29 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,59 (3H, с), 2,88 (2H, уш.с), 3,99 (2H, уш.с), 7,14 (1H, с), 7,20 (4H, с), 7,70 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,97 (2H, д, J=8,4 Гц), 10,13 (1H, уш.с).

2) Дигидрохлорид

4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензойной кислоты (230 мг, выход 99%) получали в виде белого порошка из

4-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензойной кислоты (248 мг, 0,47 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,22-2,32 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,96 (2H, уш.с), 3,83 (2H, уш.с), 7,20-7,27 (4H, м), 7,70 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,96 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,26 (3H, уш.с), 10,11 (1H, уш.с).

**Пример 234**

Дигидрохлорид

метил(4-([5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси)фенил)ацетата  
1)

Метил(4-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси)фенил)ацетат (0,36 г, выход 61%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (0,44 г, 1,1 ммоль) и метил-4-гидроксифенилацетата (0,18 г, 1,1 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (9H, с), 1,37 (9H, с), 2,36 (3H, с), 2,61 (3H, с), 2,87 (2H, с), 3,55 (2H, с), 3,68 (3H, с), 4,05-4,25 (3H, м), 4,59 (2H, с), 6,76 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,05 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,5 Гц).

2) Дигидрохлорид

метил(4-([5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси)фенил)ацетата (0,088 г, выход 74%) получали в виде белого порошка из

метил(4-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}фенил)ацетата (0,13 г, 0,22 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,04 (9H, c), 2,35 (3H, c), 2,77 (3H, уш.с), 3,14 (2H, уш.с), 3,58 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,59 (3H, c), 3,87 (2H, c), 4,66 (2H, c), 6,80 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,25 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,20 (3H, уш.с).

#### Пример 235

##### Дигидрохлорид

метил-2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксилата

##### 1)

Метил-N-{{[5-циано-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}серинат (5,37 г, выход 87%) получали в виде бесцветного масла из 5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (5,00 г, 11,2 ммоль) и гидрохлорида сложного метилового эфира серина (2,09 г, 13,4 ммоль) способом подобно способу примера 195-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=5,7 Гц), 2,15-2,26 (1H, м), 2,38 (3H, c), 2,57 (3H, c), 2,80 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,36-3,42 (1H, м), 3,61-3,69 (1H, м), 3,73 (3H, c), 4,19-4,29 (2H, м), 4,43-4,52 (2H, м), 5,03 (2H, c), 6,21 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,12-7,17 (2H, м), 7,17-7,22 (2H, м), 7,29-7,38 (5H, м).

##### 2) Раствор

метил-N-{{[5-циано-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}серината (5,37 г, 9,81 ммоль) в дихлорметане (50 мл) охлаждали до -78°C и добавляли диэтиламиносератрифтормид (1,72 мл, 11,8 ммоль). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч.

Добавляли карбонат калия (1,36 г, 14,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

метил-2-[5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилата (3,59 г, выход 69%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,26 (1H, м), 2,37 (3H, c), 2,57 (3H, c), 2,81 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,71 (3H, c), 4,11-4,16 (1H, м), 4,23 (2H, д, J=5,5 Гц), 4,33 (1H, дд, J=8,8, 7,4 Гц), 4,59-4,65 (1H, м), 5,03 (2H, c), 7,05 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,13-7,21 (2H, м), 7,29-7,38 (5H, м).

##### 3) Раствор

метил-2-[5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

4,5-дигидро-1,3-оксазол-4-карбоксилата (0,83 г, 2,12 ммоль) и

1,8-дизабицикло[5.4.0]-7-ундецена (1,11 мл, 7,42 ммоль) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до 0°C и добавляли бромтрихлорметан (0,73 мл, 7,42 ммоль). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и

сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-[5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

1,3-оксазол-4-карбоксилата (520 мг, выход 63%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,24-2,34 (4H, м), 2,59 (3H, с), 3,00 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,92 (3H, с), 7,11 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,08 (1H, с).

4) Дигидрохлорид

5 метил-2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксилата (456 мг, выход 73%) получали в виде белого твердого вещества из

метил-2-[5-циано-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксилата (0,52 г, 1,34 ммоль) способом подобно способу примера 108-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,21-2,30 (4H, м), 2,45-2,48 (3H, м), 2,90-3,02 (2H, м), 3,78 (3H, с), 3,85 (2H, д, J=4,7 Гц), 7,11 (2H, дд, J=8,1, 2,1 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,30-8,47 (3H, м), 8,77 (1H, д, J=1,5 Гц).

15 **Пример 236**

Дигидрохлорид

2-(4-{[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}фенил)ацетамида

1)

20 трет-Бутил{[5-{[4-(2-амино-2-оксоэтил)фенокси]метил}-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамат (0,14 г, выход 47%) получали в виде белого порошка из

25 трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (0,22 г, 0,53 ммоль) и 4-гидроксифенилацетамида (0,081 г, 0,53 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,04 (9H, с), 1,37 (9H, с), 2,36 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,88 (2H, с), 3,51 (2H, с), 4,10-4,25 (3H, м), 4,61 (2H, с), 5,35 (2H, уш.с), 6,75-6,80 (2H, м), 7,05 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,10-7,20 (4H, м).

2) Дигидрохлорид

2-(4-{[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}фенил)ацетамида (0,098 г, выход 92%) получали в виде бледно-желтого порошка из

35 трет-бутил{[5-{[4-(2-амино-2-оксоэтил)фенокси]метил}-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (0,11 г, 0,20 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,05 (9H, с), 2,36 (3H, с), 2,79 (3H, уш.с), 3,05-3,25 (2H, м), 3,28 (2H, с), 3,88 (2H, уш.с), 4,66 (2H, с), 6,79 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,83 (1H, уш.с), 7,14 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,33 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,42 (1H, уш.с), 8,19 (3H, уш.с).

**Пример 237**

45 Метил(4-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}фенил)ацетат

1)

50 Метил(4-{[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}фенил)ацетат (570 мг, выход 83%) получали в виде бесцветного масла из

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (500 мг, 1,25 ммоль) и метил(4-гидроксифенил)ацетата (250 мг, 1,51 ммоль) способом подобно способу

примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,30 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,51 (2H, с), 3,56 (3H, с), 4,10 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,20 (1H, с), 4,61 (2H, с), 6,78 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,06 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,12-7,20 (4H, м).

2)

Метил(4-{[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}фенил)ацетат (570 мг, 1,04 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (10 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия.

Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле с получением

метил(4-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}фенил)ацетата (300 мг, выход 65%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,25 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,60 (3H, с), 2,88 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,30 (2H, д, J=5,3 Гц), 3,61 (3H, с), 4,20 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,60 (2H, с), 6,70 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,79 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,05 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,15 (2H, д, J=8,3 Гц).

#### Пример 238

Дигидрохлорид

3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензойной кислоты

Дигидрохлорид

3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензойной кислоты (230 мг, выход 89%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и хлорида монометилового эфира изофталевой кислоты (149 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,31 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,60 (3H, с), 3,04 (2H, уш.с), 3,85 (2H, уш.с), 7,25 (4H, с), 7,57 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,86 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,07 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16 (1H, с), 8,36 (3H, уш.с), 10,19 (1H, уш.с).

#### Пример 239

Дигидрохлорид

метил-3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1H-индол-2-карбоксилата

1)

Метил-3-{[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1H-индол-2-карбоксилат (0,41 г, выход 52%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,60 г, 1,49 ммоль) и метил-3-гидроксииндол-2-карбоксилата (0,26 г, 1,36 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,37 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,2 Гц), 2,86 (3H, с), 3,82 (3H, с), 4,00 (2H, д, J=4,5 Гц), 4,09 (1H, уш.с), 5,03

(2H, c), 6,74-6,89 (4H, m), 7,09 (2H, d, J=7,9 Гц), 7,21-7,31 (2H, m), 8,28 (1H, уш.с).

2)

Метил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1H-индол-2-карбоксилат (0,26 г, 1,36 ммоль) растворяли в 4н. этилацетатном растворе хлористого водорода (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученное желтое твердое вещество перекристаллизовывали из смеси этилацетат-гексан с получением метил-3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1H-индол-2-карбоксилата (256 мг, выход 75%) в виде бледно-желтых кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, d, J=6,6 Гц), 2,17-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, c), 2,79 (2H, d, J=7,4 Гц), 2,86 (3H, c), 3,51 (2H, c), 3,83 (3H, c), 5,02 (2H, c), 6,77-6,88 (4H, m), 7,10 (2H, d, J=7,7 Гц), 7,22-7,28 (2H, m), 8,27 (1H, уш.с).

#### Пример 240

4-Цианобензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат  
1) 4-Цианобензил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (2,32 г, выход 86%) получали в виде желтого масла из 5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (2,10 г, 5,10 ммоль) и 4-цианобензилбромида (1,00 г, 5,10 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, d, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, c), 2,17-2,26 (1H, m), 2,37 (3H, c), 2,54 (3H, c), 2,78 (2H, d, J=7,2 Гц), 4,11-4,13 (2H, m), 4,20 (1H, уш.с), 4,98 (2H, c), 7,01 (2H, d, J=8,1 Гц), 7,10 (4H, d, J=8,1 Гц), 7,54 (2H, d, J=8,3 Гц).

2) 4-Цианобензил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (0,52 г, 0,985 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дважды этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния с получением 4-цианобензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,42 г, выход 99%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (6H, d, J=6,6 Гц), 2,08-2,17 (1H, m), 2,32 (3H, c), 2,54 (3H, c), 2,70 (2H, d, J=7,0 Гц), 3,97 (2H, c), 4,99 (2H, c), 7,00 (2H, d, J=8,1 Гц), 7,08-7,14 (4H, m), 7,54 (2H, d, J=8,3 Гц).

#### Пример 241

Дигидрохлорид

N-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}хиноксалин-2-карбоксамид

Дигидрохлорид

N-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}хиноксалин-2-карбоксамид (137 мг, выход 50%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{{5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и хиноксалин-2-карбонилхлорида (144 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,22-2,29 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,64 (3H, с), 3,06 (2H, уш.с), 3,86 (2H, уш.с), 7,22 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,96-8,04 (2H, м), 8,11-8,28 (2H, м), 8,39 (3H, уш.с), 9,34 (1H, с), 10,50 (1H, уш.с).

**Пример 242**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
2,5-диметилфуран-3-карбоксамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
2,5-диметилфуран-3-карбоксамида (215 мг, выход 90%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

2,5-диметилфуран-3-карбонилхлорида (119 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17 (3H, с), 2,17-2,29 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,99 (2H, уш.с), 3,82 (2H, д, J=5,1 Гц), 6,25 (1H, с), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,28 (3H, уш.с), 9,32 (1H, уш.с).

**Пример 243**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
3-метилтиофен-2-карбоксамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
3-метилтиофен-2-карбоксамида (215 мг, выход 90%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

3-метилтиофен-2-карбонилхлорида (120 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,08 (3H, с), 2,09-2,33 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,91 (2H, уш.с), 3,82 (2H, уш.с), 6,89 (1H, д, J=5,1 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,27 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,55 (1H, д, J=5,1 Гц), 8,17 (3H, уш.с), 9,37 (1H, уш.с).

**Пример 244**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
1-бензотиофен-2-карбоксамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
1-бензотиофен-2-карбоксамида (215 мг, выход 90%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

1-бензотиофен-2-карбонилхлорида (150 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,28 (1H, м), 2,28 (3H, с), 2,60 (3H, с), 3,00 (2H, уш.с), 3,84 (2H, д, J=5,4 Гц), 7,25 (4H, с), 7,41-7,50 (2H, м), 7,91 (1H, д, J=6,9

Гц), 8,00 (1H, д, J=6,9 Гц), 8,04 (1H, с), 8,33 (3H, уш.с), 10,34 (1H, уш.с).

**Пример 245**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
3-метил-1-бензофуран-2-карбоксамид

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
3-метил-1-бензофуран-2-карбоксамид (213 мг, выход 90%) получали в виде белого  
порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и  
3-метил-1-бензофуран-2-карбонилхлорида (150 мг, 0,75 ммоль) способом подобно  
способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,29 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,41 (3H,  
с), 2,60 (3H, с), 3,03 (2H, уш.с), 3,83 (2H, уш.с), 7,25 (4H, с), 7,35 (1H, т, J=6,9 Гц), 7,49 (1H,  
т, J=6,9 Гц), 7,56 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,73 (1H, д, J=6,9 Гц), 8,35 (3H, уш.с), 10,08 (1H, уш.с).

**Пример 246**

Дигидрохлорид

метил[4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)-2-оксопиперазин-1-ил]ацетата  
1)

Метил[4-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)-2-оксопиперазин-1-ил]ацетат получали  
в виде масла из

5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и

метил(2-оксопиперазин-1-ил)ацетата (344 мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу  
примера 95-1).

ЕІМС(M+1):582

2) Дигидрохлорид

метил[4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)-2-оксопиперазин-1-ил]ацетата (271 мг,  
выход 49%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной  
выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,3 Гц), 1,99-2,28 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,50 (3H,  
с), 2,60 (2H, уш.с), 3,14 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,46 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,66 (3H, с), 3,81 (4H,  
уш.с), 4,08 (2H, с), 7,17 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,43 (3H, уш.с).

**Пример 247**

[5-(Метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат

1) К раствору

5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,85 г, 4,48 ммоль),  
метил-6-(гидроксиметил)никотината (0,68 г, 4,07 ммоль) и трифенилфосфина (1,39 г,  
5,29 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 40% толуольный раствор  
диэтилазодикарбоксилата (2,3 мл, 5,29 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной  
температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и  
полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с

получением

[5-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,29 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества.

5  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,58 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,96 (3H, с), 4,13-4,15 (2H, м), 4,21 (1H, уш.с), 5,11 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,06 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,13 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,14 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 9,10 (1H, дд, J=2,1, 0,75 Гц).

10 2)  
[5-(Метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (0,37 г, 0,659 ммоль) растворяли в 4н. этилацетатном растворе хлористого водорода (10 мл) и смесь перемешивали при  
15 комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением  
20 [5-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (142 мг, выход 46%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,29 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,81 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,65 (2H, с), 3,96 (3H, с), 5,11 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,10-7,16 (4H, м), 8,14 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 9,10 (1H, д, J=1,3 Гц).

25 **Пример 248**

Тригидрохлорид

6-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси)метил]никотиновой кислоты  
1)

30 6-[[5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси)метил]никотиновую кислоту (1,08 г, выход 58%) получали в виде бесцветного масла из  
[5-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-  
35 6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,90 г, 3,38 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

40  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,27-2,35 (4H, м), 2,60 (3H, с), 2,81 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,14-4,15 (2H, м), 4,25 (1H, уш.с), 5,14 (2H, с), 6,88-6,95 (1H, м), 7,06-7,19 (4H, м), 8,19 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 9,16 (1H, с).

2) Тригидрохлорид

6-[[5-(Аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси)метил]никотиновой кислоты (413 мг, выход 81%) получали в виде белого твердого вещества из

45 6-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси)метил]никотиновой кислоты (0,50 г, 0,913 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,28 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,63 (3H, уш.с), 2,90-2,97 (2H, м), 3,82 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,15 (2H, с), 7,03 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,17-7,23 (4H, м), 8,17 (1H, дд, J=8,2, 2,0 Гц), 8,38 (3H, уш.с), 8,98 (1H, д, J=1,5 Гц).

**Пример 249**

[5-(Аминокарбонил)пиридин-2-ил]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотинат

1)

[5-(Аминокарбонил)пиридин-2-ил]метил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (222 мг, выход 38%) получали в виде бесцветного масла из

6-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси}метил]никотиновой кислоты (0,58 г, 1,06 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,58 (3H, с), 2,79 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 4,13-4,15 (2H, м), 4,22 (1H, уш.с), 5,10 (2H, с), 6,92 (1H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,07 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,14 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 8,03 (1H, дд,  $J=8,3, 2,3$  Гц), 8,89 (1H, д,  $J=2,3$  Гц).

2)

[5-(Аминокарбонил)пиридин-2-ил]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (159 мг, выход 87%) получали в виде бесцветного масла из

[5-(аминокарбонил)пиридин-2-ил]метил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,22 г, 0,406 ммоль) способом подобно способу примера 247-2).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,15-2,31 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,81 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 3,65 (2H, с), 5,10 (2H, с), 6,94 (1H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,11-7,17 (4H, м), 8,03 (1H, дд,  $J=8,1, 2,3$  Гц), 8,89 (1H, д,  $J=2,3$  Гц).

### Пример 250

Тетрагидрохлорид

этил-4-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-этилпиримидин-5-карбоксилата

1)

Этил-4-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-этилпиримидин-5-карбоксилат (308 мг, выход 40%) получали в виде белого твердого вещества из

трет-бутил{{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,53 г, 1,33 ммоль) и этил-2-этил-4-гидрокси-пиримидин-5-карбоксилата (0,26 г, 1,33 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д,  $J=6,8$  Гц), 1,20-1,29 (6H, м), 1,39 (9H, с), 2,19-2,28 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,75-2,83 (4H, м), 4,10 (2H, д,  $J=4,9$  Гц), 4,27-4,34 (3H, м), 5,22 (2H, с), 7,06 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,14 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 8,86 (1H, с).

2) Тетрагидрохлорид

этил-4-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-этилпиримидин-5-карбоксилата (269 мг, выход 80%) получали в виде белого твердого вещества из

этил-4-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-этилпиримидин-5-карбоксилата (308 мг, 0,536 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,19 (3H, т,  $J=7,5$  Гц), 1,25 (3H, т,  $J=7,1$  Гц), 2,14-2,23 (1H, м), 2,43 (3H, с), 2,58-2,67 (2H, м), 2,81-2,97 (3H, м), 3,13 (2H, уш.с), 3,73-3,83 (2H, м), 4,22 (2H, т,  $J=7,0$  Гц), 4,42 (2H, с), 7,25-7,31 (2H, м), 7,38-7,43 (2H, м), 8,43

(3H, уш.с), 8,46 (1H, с).

**Пример 251**

Дигидрохлорид

4-(1H-тетразол-5-ил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1) Раствор

4-цианобензил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,28 г, 2,43 ммоль) и азида трибутилолова (2,3 мл, 8,49 ммоль) в толуоле (7,5 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

4-(1H-тетразол-5-ил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,23 г, выход 88%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,24 (1H, м), 2,25 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,83 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,18 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,32 (1H, уш.с), 5,00 (2H, с), 7,01 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,07 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,03 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид 4-(1H-тетразол-5-ил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (688 мг, выход 95%) получали в виде белого твердого вещества из

4-(1H-тетразол-5-ил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,75 г, 1,33 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,26 (1H, м), 2,30 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,87 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,81 (2H, д, J=5,5 Гц), 5,08 (2H, с), 7,14-7,25 (6H, м), 8,02 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,22 (3H, уш.с).

**Пример 252**

Дигидрохлорид

5-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]фуран-2-карбоновой кислоты

1) [5-(Метоксикарбонил)-2-фурил]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (2,37 г, выход 88%) получали в виде желтого масла из

5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (2,00 г, 4,85 ммоль) и метил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (0,85 г, 4,85 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,13-2,24 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,52 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,91 (3H, с), 4,11 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,19 (1H, уш.с), 4,94 (2H, с), 6,24 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,00 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,06 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,11 (2H, д, J=7,9 Гц).

2)

5-[[5-[[трет-Бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]фуран-2-карбоновую кислоту (1,95 г, выход 95%) получали в виде белого твердого вещества из [5-(метоксикарбонил)-2-фурил]метил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-

6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (2,11 г, 3,83 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,14-2,25 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,86 (2H, д, J=7,0 Гц), 4,09-4,18 (2H, м), 4,26 (1H, уш.с), 4,99 (2H, с), 6,32 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,10-7,18 (3H, м).

3) Дигидрохлорид

5-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси)метил]фуран-2-карбоновой кислоты (460 мг, выход 79%) получали в виде белого твердого вещества из

5-([5-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси)метил]фуран-2-карбоновой кислоты (0,61 г, 1,14 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,27 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,90 (2H, уш.с), 3,80 (2H, д, J=5,3 Гц), 5,05 (2H, с), 6,46 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,11-7,14 (3H, м), 7,17 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,29 (3H, уш.с).

**Пример 253**

Дигидрохлорид

[5-(аминокарбонил)-2-фурил]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1)

[5-(Аминокарбонил)-2-фурил]метил-5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (520 мг, выход 69%) получали в виде бесцветного масла из

5-([5-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси)метил]-фуран-2-карбоновой кислоты (0,75 г, 1,40 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,14-2,27 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,52 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,06-4,13 (2H, м), 4,19 (1H, уш.с), 4,94 (2H, с), 5,45 (1H, уш.с), 6,16 (1H, уш.с), 6,27 (1H, д, J=3,4 Гц), 6,98 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,04 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,09 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

[5-(аминокарбонил)-2-фурил]метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (471 мг, выход 95%) получали в виде белого твердого вещества из

[5-(аминокарбонил)-2-фурил]метил-5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,52 г, 0,971 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,27 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,88 (2H, уш.с), 3,80 (2H, д, J=5,5 Гц), 5,02 (2H, с), 6,39 (2H, д, J=3,4 Гц), 7,06 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,12 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,43 (1H, уш.с), 7,73 (1H, уш.с), 8,28 (3H, уш.с).

**Пример 254**

Дигидрохлорид

метил-3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил](метил)амино]карбонил)бензоата

К смеси

3-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино]карбонил)бензойной кислоты (212 мг, 0,4 ммоль),

карбоната калия (138 мг, 1,0 ммоль) и N,N-диметилформамида (5 мл) добавляли метилиодид (282 мг, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Добавляли к реакционной смеси воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением масла. К раствору полученного масла в этилацетате (1 мл) добавляли 4н. этилацетатный раствор хлористого водорода (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток кристаллизовали из гексана с получением дигидрохлорида метил-3-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил](метил)амино]карбонил}бензоата (203 мг, выход 95%) в виде белого порошка.

EIMS(M+1):460

#### Пример 255

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]изофталамида 1)

трет-Бутил{[5-{[3-(аминокарбонил)бензоил]амино}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (248 мг, выход 98%) получали в виде белого порошка из

3-([5-{[3-(аминокарбонил)бензоил]амино}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонил}бензойной кислоты (260 мг, 0,48 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,20-2,31 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,49 (3H, с), 2,78 (2H, уш.с), 4,13 (2H, уш.с), 4,40 (1H, уш.с), 5,79 (1H, уш.с), 6,38 (1H, уш.с), 7,03 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,18 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,7,39-7,45 (1H, уш.с), 7,60-7,63 (1H, м), 7,88-7,92 (2H, м).

2) Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]изофталамида (233 мг, выход 99%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-{[3-(аминокарбонил)бензоил]амино}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (248 мг, 0,47 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,22-2,30 (1H, м), 2,30 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,89 (2H, уш.с), 3,84 (2H, уш.с), 7,23 (4H, с), 7,56 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,83 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,06 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,14 (1H, с), 8,16 (3H, уш.с), 10,04 (1H, уш.с).

#### Пример 256

Дигидрохлорид

4-[2-оксо-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)этил]бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината 1)

4-[2-Оксо-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)этил]бензил-5-[[3-(аминокарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (2,85 г, выход 86%) получали в виде бесцветного масла из 5-[[3-(аминокарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (2,00 г, 4,85 ммоль) и

фенацил-4-(бромметил)фенилацетата (1,69 г, 4,85 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,15-2,24 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,52 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,82 (2H, с), 4,11-4,16 (2H, м), 4,21 (1H, уш.с), 4,91 (2H, с), 5,36 (2H, с), 7,02-7,05 (4H, м), 7,15 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,26-7,29 (2H, м), 7,46-7,51 (2H, м), 7,58-7,64 (1H, м), 7,88-7,91 (2H, м).

2) Дигидрохлорид

4-[2-оксо-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)этил]бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (117 мг, выход 45%) получали в виде белого твердого вещества из

4-[2-оксо-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)этил]бензил-5-  
 {[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)никотината (0,27 г, 0,398 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,27 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,83 (2H, уш.с), 3,81 (2H, д, J=5,3 Гц), 3,85 (2H, с), 4,95 (2H, с), 5,53 (2H, с), 7,02 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,15 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,26 (4H, т, J=7,72), 7,56 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,67-7,72 (1H, м), 7,92-7,98 (2H, м), 8,17 (3H, уш.с).

### Пример 257

Дигидрохлорид

4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1)

4-[[[5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]фенил]уксусную кислоту (1,65 г, выход 77%) получали в виде бесцветного масла из  
 4-[2-оксо-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)этил]бензил-5-  
 {[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)никотината (2,58 г, 3,80 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,14-2,23 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,52 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,65 (2H, с), 4,09-4,16 (2H, м), 4,21 (1H, уш.с), 4,90 (2H, с), 7,00-7,06 (4H, м), 7,13 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) К смеси

4-[[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]фенил]уксусной кислоты (0,65 г, 1,16 ммоль), карбоната калия (0,32 г, 2,32 ммоль) и N,N-диметилформамида (15 мл) добавляли метилиодид (197 мг, 1,39 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением  
 4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-  
 6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,56 г, выход 84%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,13-2,26 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,52 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,62 (2H, с), 3,70 (3H, с), 4,12-4,13 (2H, м), 4,20 (1H,



уш.с), 4,90 (2H, с), 7,01-7,04 (4H, м), 7,14 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц).

3) Дигидрохлорид

4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (483 мг, выход 90%) получали в виде белого твердого вещества из 4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,56 г, 0,974 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,26 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,79-2,88 (2H, м), 3,62 (3H, с), 3,69 (2H, с), 3,81 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,94 (2H, с), 7,00 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,13-7,24 (6H, м), 8,21 (3H, уш.с).

**Пример 258**

Дигидрохлорид

4-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]фенил]уксусной кислоты

Дигидрохлорид

4-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]фенил]уксусной кислоты (348 мг, выход 73%) получали в виде белого твердого вещества из 4-[[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]фенил]уксусной кислоты (0,50 г, 0,892 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,90 (2H, д, J=5,8 Гц), 3,57 (2H, с), 3,82 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,95 (2H, с), 6,99 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,15 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,30 (3H, уш.с).

**Пример 259**

Дигидрохлорид 4-(2-амино-2-оксоэтил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1)

4-(2-Амино-2-оксоэтил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (360 мг, выход 72%) получали в виде бесцветного масла из 4-[[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]фенил]уксусной кислоты (0,50 г, 0,892 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,13-2,26 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,52 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,58 (2H, с), 4,12-4,13 (2H, м), 4,21 (1H, уш.с), 4,91 (2H, с), 5,31 (2H, уш.с), 7,04-7,06 (4H, м), 7,16 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид

4-(2-амино-2-оксоэтил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (231 мг, выход 67%) получали в виде белого твердого вещества из

4-(2-амино-2-оксоэтил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,36 г, 0,643 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,25 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,86 (2H, уш.с), 3,37 (2H, с), 3,81 (2H, д, J=5,5 Гц), 4,93 (2H, с), 6,88 (1H, уш.с), 6,98 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,13-7,25 (6H, м), 7,49 (1H, уш.с), 8,21 (3H, уш.с).

**Пример 260**

Дигидрохлорид

4-(метилсульфонил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1)

4-(Метилсульфонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (530 мг, выход 73%) получали в виде бесцветного масла из 5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (495 мг, 1,20 ммоль) и 1-(бромметил)-4-(метилсульфонил)бензола (300 мг, 1,20 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,19-2,28 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,04 (3H, с), 4,12-4,13 (2H, м), 4,21 (1H, уш.с), 5,01 (2H, с), 7,04 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,14 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,19 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,83 (2H, д, J=8,5 Гц).

2) Дигидрохлорид 4-(метилсульфонил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (466 мг, выход 92%) получали в виде белого твердого вещества из

4-(метилсульфонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,53 г, 0,913 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,26 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,54-2,58 (3H, м), 2,87-2,97 (2H, м), 3,22 (3H, с), 3,81 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,11 (2H, с), 7,15-7,28 (6H, м), 7,84 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,23-8,40 (3H, м).

**Пример 261**

Дигидрохлорид

этил-3-[4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонил]-2-оксопиперазин-1-ил]пропионата

1)

Этил-3-[4-([5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонил]-2-оксопиперазин-1-ил]пропионат

получали в виде масла из 5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и этил(2-оксопиперазин-1-ил)пропионата (250 мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

EIMS(M+1):610

2) Дигидрохлорид

этил-3-[4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонил]-2-оксопиперазин-1-ил]пропионата (278 мг, выход 49%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д, J=6,3 Гц), 1,19 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,14-2,23 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,64 (2H, с), 3,06 (4H, уш.с), 3,37-3,47 (4H, м), 3,74 (2H, с), 3,83 (2H, уш.с), 4,06 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,18 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,40 (3H, уш.с).

**Пример 262**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

2-метоксибензамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

2-метоксибензамида (209 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из

5 трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

2-метоксибензоилхлорида (128 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу

примера 223.

10 <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,29 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,61 (3H, с), 3,03 (2H, с), 3,69 (3H, с), 3,84 (2H, уш.с), 6,98 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,39-7,49(2H, м), 8,32 (3H, уш.с), 9,55 (1H, уш.с).

15 **Пример 263**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

2-фторбензамида

Дигидрохлорид

20 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

2-фторбензамида (204 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

25 2-фторбензоилхлорида (122 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,21-2,28 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,92 (2H, с), 3,84 (2H, с), 7,13-7,32 (7H, м), 7,49-7,54 (1H, м), 8,20 (3H, уш.с), 9,86 (1H, уш.с).

30 **Пример 264**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

3-метоксибензамида

Дигидрохлорид

35 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

3-метоксибензамида (196 мг, выход 80%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

40 3-метоксибензоилхлорида (128 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу

примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,19-2,31 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,58 (3H, с), 3,02 (2H, с), 3,75 (3H, с), 3,85 (2H, уш.с), 7,08-7,10 (2H, м), 7,18-7,36 (6H, м), 8,33 (3H, уш.с), 9,96 (1H, уш.с).

45 **Пример 265**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

3-фторбензамида

Дигидрохлорид

50 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

3-фторбензамида (186 мг, выход 78%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил} карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и 3-фторбензоилхлорида (122 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,36 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,08 (2H, с), 3,86 (2H, с), 7,26 (4H, с), 7,38-7,42 (2H, м), 7,50 (2H, с), 8,41 (3H, уш.с), 10,22 (1H, уш.с).

**Пример 266**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-метоксибензамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-метоксибензамида (209 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил} карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и 4-метоксибензоилхлорида (128 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,19-2,26 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,63 (3H, с), 3,12 (2H, с), 3,79 (3H, с), 3,87 (2H, уш.с), 6,96 (1H, т, J=9,0 Гц), 7,25 (4H, с), 7,67 (2H, д, J=9,0 Гц), 8,43 (3H, уш.с), 9,92 (1H, уш.с).

**Пример 267**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-фторбензамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-фторбензамида (204 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил} карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и 4-фторбензоилхлорида (122 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,31 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,08 (2H, с), 3,85 (2H, с), 7,25-7,30 (6H, м), 7,70-7,75 (2H, м), 8,41 (3H, уш.с), 10,14 (1H, уш.с).

**Пример 268**

Дигидрохлорид

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата

1)

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетат (540 мг, выход 86%)

получали в виде белого порошка из [5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (500 мг, 1,17 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она (209 мг, 1,41 ммоль) способом подобно способу примера 176-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, с), 2,14 (3H, с), 2,16-2,28 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,49 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,40 (2H, с), 4,04 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,21 (1H, уш.с), 4,76 (2H, с), 6,93 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,21 (2H, д, J=7,9 Гц).

## 2) Дигидрохлорид

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата (500 мг, выход 99%) получали в виде белого порошка из

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата (530 мг, 0,984 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15 (3H, с), 2,18-2,25 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,88 (3H, с), 3,29 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,54-3,64 (4H, м), 4,94 (2H, с), 7,16 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,33 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,63 (3H, уш.с).

**Пример 269**

## Дигидрохлорид

2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

## 1)

2-[4-(Метоксикарбонил)фенил]этил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (1,77 г, выход 70%) получали в виде бесцветного масла из 5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,80 г, 4,37 ммоль) и метил-4-(2-бромэтил)бензоата (1,06 г, 4,37 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,28 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,46 (3H, с), 2,66 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,91 (3H, с), 4,11-4,15 (4H, м), 4,22 (1H, уш.с), 7,02 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,15 (4H, д, J=8,3 Гц), 7,95 (2H, д, J=8,5 Гц).

## 2) Дигидрохлорид

2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (291 мг, выход 82%) получали в виде белого твердого вещества из

2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,37 г, 0,644 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,14-2,27 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,42 (3H, уш.с), 2,73 (2H, д, J=6,4 Гц), 2,91 (2H, уш.с), 3,81 (2H, д, J=5,3 Гц), 3,85 (3H, с), 4,17 (2H, т, J=6,5 Гц), 7,12 (2H, д, J=6,8 Гц), 7,22 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,89 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,34 (3H, уш.с).

**Пример 270**

## Дигидрохлорид

4-[2-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил}окси]этил]бензойной кислоты

## 1)

4-[2-{{5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил}окси]этил]бензойную кислоту (1,30 г, выход 95%) получали в виде бесцветного масла из

2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,40 г, 2,44 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, с),

2,44 (3H, c), 2,70 (2H, д, J=6,9 Гц), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,11-4,18 (4H, м), 4,24 (1H, уш.с), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,15-7,20 (4H, м), 8,01 (2H, д, J=8,3 Гц).

2) Дигидрохлорид

4-[2-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)этил]бензойной кислоты (359 мг, выход 94%) получали в виде белого твердого вещества из

4-[2-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)этил]бензойной кислоты (0,40 г, 0,713 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,25 (1H, м), 2,35 (3H, c), 2,42 (3H, c), 2,71 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,87 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,80 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,16 (2H, т, J=6,5 Гц), 7,11 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,21-7,26 (4H, м), 7,87 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,28 (3H, уш.с).

**Пример 271**

Дигидрохлорид

2-[4-(аминокарбонил)фенил]этил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1)

2-[4-(Аминокарбонил)фенил]этил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (598 мг, выход 99%) получали в виде бесцветного масла из

4-[2-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)этил]бензойной кислоты (0,60 г, 1,07 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, c), 2,16-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, c), 2,47 (3H, c), 2,66 (2H, т, J=7,1 Гц), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,09-4,15 (4H, м), 4,24 (1H, уш.с), 5,67 (1H, уш.с), 6,06 (1H, уш.с), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,15-7,19 (4H, м), 7,73 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид

2-[4-(аминокарбонил)фенил]этил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (508 мг, выход 90%) получали в виде белого твердого вещества из

2-[4-(аминокарбонил)фенил]этил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (598 мг, 1,06 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,25 (1H, м), 2,36 (3H, c), 2,42 (3H, уш.с), 2,67 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,87 (2H, уш.с), 3,81 (2H, д, J=5,5 Гц), 4,16 (2H, т, J=6,5 Гц), 7,11 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,18-7,25 (4H, м), 7,32 (1H, уш.с), 7,81 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,95 (1H, уш.с), 8,27 (3H, уш.с).

**Пример 272**

3-{{[5-(Аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}бензамид

1)

трет-Бутил{{[5-{{[3-(аминокарбонил)феноксид]метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (240 мг, выход 80%) получали в виде белого твердого вещества из

3-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}бензойной кислоты (0,30 г, 0,578 ммоль)

способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,21-2,28 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,09-4,11 (2H, м), 4,22 (1H, уш.с), 4,68 (2H, с), 5,55 (1H, уш.с), 6,01 (1H, уш.с), 6,96-7,01 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,29-7,32 (2H, м), 8,02 (1H, с).

2)

3-{[5-(Аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}бензамид (166 мг, выход 85%) получали в виде белого твердого вещества из трет-бутил{[5-{[3-(аминокарбонил)феноксид]метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (240 мг, 0,463 ммоль) способом подобно способу примера 239-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,21-2,30 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,61 (3H, с), 2,81 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,60 (2H, с), 4,68 (2H, с), 5,52 (1H, уш.с), 6,06 (1H, уш.с), 6,96-7,00 (1H, м), 7,09 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,25-7,31 (3H, м).

#### Пример 273

Дигидрохлорид

метил-2-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-метилбензоата

1)

Метил-2-{[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-метилбензоат (720 мг, выход 52%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,0 г, 2,51 ммоль) и метил-2-гидрокси-5-метилбензоата (500 мг, 3,01 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,27 (3H, с), 2,37 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,80 (3H, с), 4,09 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,68 (2H, с), 7,02-7,06 (3H, м), 7,11 (1H, дд, J=8,5, 1,9 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,52 (1H, д, J=1,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

метил-2-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-метилбензоата (100 мг, выход 70%) получали в виде белого порошка из метил-2-{[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-метилбензоата (150 мг, 0,274 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (6H, д, J=6,2 Гц), 2,18-2,24 (1H, м), 2,24 (3H, с), 2,37 (3H, с), 2,99 (3H, с), 3,29 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,70-3,76 (5H, м), 4,78 (2H, с), 6,78 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,17-7,40 (5H, м), 7,46 (1H, с), 8,63 (3H, уш.с).

#### Пример 274

Дигидрохлорид

метил-2-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-хлорбензоата

1)

Метил-2-{[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-хлорбензоат (0,80 г, выход 71%) получали в

виде белого порошка из

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,80 г, 2,0 ммоль) и метил-5-хлорсалицилата (0,56 г, 3,0 ммоль) способом подобно способу примера 106-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,30 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,81 (3H, с), 4,09 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,15-4,25 (1H, м), 4,69 (2H, с), 6,57 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,26 (1H, дд, J=2,7, 8,9 Гц), 7,69 (1H, д, J=2,7 Гц).

2) Смесь метил-2-{[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-хлорбензоата (0,19 г, 0,33 ммоль) и метанольного раствора хлористого водорода (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали диизопропиловым эфиром с получением дигидрохлорида метил-2-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-хлорбензоата (0,17 г, выход 96%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,30 (1H, м), 2,35 (3H, с), 3,08 (3H, уш.с), 3,08 (2H, уш.с), 3,75 (3H, с), 3,82 (2H, д, J=4,5 Гц), 4,79 (2H, с), 6,97 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,52 (1H, дд, J=2,8, 9,0 Гц), 7,65 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,35 (3H, уш.с).

#### Пример 275

Дигидрохлорид метил-2-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-метоксибензоата

1)

Метил-2-{[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-метоксибензоат (0,70 г, выход 62%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,80 г, 2,0 ммоль) и

метил-5-метоксисалицилата (0,55 г, 3,0 ммоль) способом подобно способу примера 106-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,30 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,69 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,77 (3H, с), 3,81 (3H, с), 4,09 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,15-4,30 (1H, м), 4,68 (2H, с), 6,50 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,85 (1H, дд, J=3,2, 9,0 Гц), 7,01 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,24 (1H, д, J=3,2 Гц).

2) Дигидрохлорид

метил-2-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-метоксибензоата (0,20 г, выход 96%) получали в виде белого порошка из метил-2-{[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-метоксибензоата (0,23 г, 0,40 ммоль) способом подобно способу примера 274-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,30 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,73 (3H, уш.с), 2,93 (2H, уш.с), 3,72 (3H, с), 3,73 (3H, с), 3,79 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,69 (2H, уш.с), 6,77 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,01 (1H, дд, J=3,2, 9,0 Гц), 7,14 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,29 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,11 (3H, уш.с).

#### Пример 276



## Дигидрохлорид

2-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-4-метоксибензойной кислоты

1)

5 Метил-2-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-4-метоксибензоат (0,81 г, выход 72%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-

10 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,80 г, 2,0 ммоль) и метил-4-метоксисалицилата (0,55 г, 3,0 ммоль) способом подобно способу примера 106-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,30 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,68 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,75 (3H, с), 3,77 (3H, с), 4,09 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,20-4,25 (1H, м), 4,68 (2H, с), 6,14 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,48 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 7,00-7,10 (2H, м), 7,15-7,20 (2H, м), 7,79 (1H, д, J=8,7 Гц).

2)

2-{{[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

20 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-4-метоксибензойную кислоту (0,19 г, выход 37%) получали в виде белого порошка из метил-2-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-4-метоксибензоата (0,51 г, 0,91 ммоль)

25 способом подобно способу примера 36-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,35 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,64 (3H, с), 2,81 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,82 (3H, с), 4,09 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,15-4,30 (1H, м), 4,87 (2H, с), 6,30 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,63 (1H, дд, J=2,3, 8,9 Гц), 7,00 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 10,42 (1H, уш.с).

3) Смесь

2-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-4-метоксибензойной кислоты (0,15 г, 0,28 ммоль) и бн. хлористоводородной кислоты (4 мл) перемешивали при комнатной

35 температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали ацетонитрилом с получением дигидрохлорида

2-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-4-метоксибензойной кислоты (0,12 г, выход 81%) в виде белого порошка.

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,10-2,30 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,86 (3H, уш.с), 3,06 (2H, уш.с), 3,73 (3H, с), 3,82 (2H, уш.с), 4,76 (2H, уш.с), 6,31 (1H, д, J=2,1 Гц), 6,60 (1H, дд, J=2,1, 8,7 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,32 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,28 (3H, уш.с).

45 **Пример 277**

## Тригидрохлорид

метил-6-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}метил)никотината

1) Смесь

50 трет-бутил{{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,50 г, 3,76 ммоль), триэтиламина (1,05 мл, 7,52 ммоль) и тетрагидрофурана (50 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям

метансульфонилхлорид (647 мг, 5,65 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при

5 пониженном давлении с получением [5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилметансульфоната в виде неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли к раствору (5-бромпиридин-2-ил)метанола (848

10 мг, 4,51 ммоль) и гидрида натрия (60% в масле, 226 мг, 5,65 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном

15 давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил{{5-{{(5-бромпиридин-2-ил)метокси}метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,35 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества.

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,15-2,24 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,06 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,23 (2H, с), 4,39 (2H, с), 7,01 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,16-7,20 (3H, м), 7,73 (1H, дд, J=8,4, 2,4 Гц), 8,54 (1H, д, J=2,1 Гц).

2)

25 Метил-6-({5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}метил)никотинат (1,15 г, выход 88%) получали в виде желтого масла из

трет-бутил{{5-{{(5-бромпиридин-2-ил)метокси}метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,35 г, 2,37 ммоль) способом подобно

30 способу примера 231-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,25 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,95 (3H, с), 4,06 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,27 (2H, с), 4,50 (2H, с), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,36 (1H, д, J=8,1 Гц),

35 8,21 (1H, дд, J=8,1, 2,1 Гц), 9,08 (1H, д, J=1,7 Гц).

3) Тригидрохлорид

метил-6-({5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}метил)никотината (114 мг, выход 58%) получали

40 в виде белого твердого вещества из

метил-6-({5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}метил)никотината (0,19 г, 0,347 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,22 (1H, м), 2,38 (3H, с), 3,14 (2H, уш.с), 3,81 (2H, д, J=5,3 Гц), 3,90 (3H, с), 4,29 (2H, с), 4,51 (2H, с), 7,23 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,32 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,25 (1H, дд, J=8,1, 2,2 Гц), 8,38 (3H, уш.с), 8,98 (1H, д, J=1,5 Гц).

### Пример 278

Тригидрохлорид

50 6-({5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}метил)никотиновой кислоты

1)

6-([5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси)метил)никотиновую кислоту (760 мг, выход 81%)

получали в виде бесцветного масла из

метил-6-([5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси)метил)никотината (0,96 г, 1,75 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,14-2,26 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,71 (3H, с), 2,85 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,05-4,10 (2H, м), 4,29 (3H, уш.с), 4,52 (2H, с), 7,03 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,29 (1H, дд, J=8,2, 1,8 Гц), 9,15 (1H, д, J=1,5 Гц).

2) Тригидрохлорид

6-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси)метил)никотиновой кислоты (259 мг, выход 90%)

получали в виде белого твердого вещества из

6-([5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси)метил)никотиновой кислоты (0,28 г, 0,525 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,11-2,22 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,94 (3H, уш.с), 3,13-3,22 (2H, м), 3,81 (2H, уш.с), 4,29 (2H, уш.с), 4,51 (2H, с), 7,19-7,25 (2H, м), 7,30-7,36 (3H, м), 8,19-8,24 (1H, м), 8,43 (3H, уш.с), 8,93-8,96 (1H, м).

**Пример 279**

Дигидрохлорид

метил-2-{2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]этил}бензоата

1) К раствору

трет-бутил{[5-формил-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,36 г, 0,908 ммоль) и диэтил(2-бромбензил)фосфоната (363 мг, 1,18 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли метоксид натрия (165 мг, 4,08 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил{[5-[(E)-2-(2-бромфенил)винил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (390 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,18-2,30 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,72 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,11 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,24 (1H, уш.с), 6,55 (1H, д, J=16,6 Гц), 6,78 (1H, д, J=16,6 Гц), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,05-7,08 (1H, м), 7,15-7,18 (2H, м), 7,22 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,50 (1H, д, J=7,5 Гц).

2) Метил-2-{(E)-2-[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]винил}бензоат (280 мг, выход 74%) получали в виде желтого масла из

трет-бутил{[5-[(E)-2-(2-бромфенил)винил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (390 мг, 0,907 ммоль) способом подобно способу примера 231-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,18-2,27 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,74 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,89 (3H, с), 4,11 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,24 (1H, уш.с), 6,47

(1H, д, J=16,8 Гц), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,13 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,20-7,29 (4H, м), 7,35-7,40 (1H, м), 7,86 (1H, дд, J=7,8, 1,4 Гц).

3) Смесь

метил-2-{(E)-2-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]винил}бензоата (0,28 г, 0,53 ммоль), 10% палладия на углероде (57 мг, 0,053 ммоль) и метанола (10 мл) перемешивали в герметически закупоренной пробирке в атмосфере водорода при 0,5 МПа при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-{2-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]этил}бензоата (250 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,14-2,23 (1H, м), 2,43 (3H, с), 2,60 (3H, с), 2,62-2,68 (2H, м), 2,73 (2H, д, J=7,4 Гц), 2,91-2,96 (2H, м), 3,82 (3H, с), 4,01 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,21 (1H, уш.с), 6,54 (1H, дд, J=7,4, 1,2 Гц), 6,94 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,15-7,25 (4H, м), 7,77 (1H, дд, J=7,6, 1,6 Гц).

4) Дигидрохлорид

метил-2-{2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]этил}бензоата (201 мг, выход 84%) получали в виде белого твердого вещества из

метил-2-{2-[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]этил}бензоата (0,25 г, 0,471 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,20 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,63-2,72 (2H, м), 2,83-2,90 (5H, м), 2,91-2,96 (2H, м), 3,18 (2H, уш.с), 3,73-3,84 (5H, м), 6,65 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,31 (1H, дд, J=7,4, 1,4 Гц), 7,35 (1H, дд, J=7,4, 1,8 Гц), 7,42 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,75 (1H, дд, J=7,5, 1,5 Гц), 8,46 (3H, уш.с).

**Пример 280**

Дигидрохлорид

метил-4-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил]окси]метил]бензоата  
1)

Метил-4-[[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил]окси]метил]бензоат (258 мг, выход 64%) получали в виде белого порошка из

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (300 мг, 0,703 ммоль) и метил-4-(бромметил)бензоата (209 мг, 0,914 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,49 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,42 (3H, с), 3,93 (3H, с), 4,03 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,09 (2H, с), 6,92 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,01 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид

метил-4-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил]окси]метил]бензоата (60 мг, выход 92%) получали в виде белого порошка из

метил-4-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}окси)метил]бензоата (68,6 мг, 0,119 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,23 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,85 (3H, с), 3,25 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,63 (2H, с), 3,79 (2H, д, J=4,5 Гц), 3,87 (3H, с), 5,13 (2H, с), 7,13 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,30 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,39 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,97 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,63 (3H, уш.с).

**Пример 281**

Дигидрохлорид

2-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-5-метилбензойной кислоты

1)

2-[[5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-5-метилбензойную кислоту (450 мг, выход 86%) получали в виде белого порошка из

метил-2-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-5-метилбензоата (537 мг, 0,982 ммоль)

способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,18-2,30 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,64 (3H, с), 2,80 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,10 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,20 (1H, с), 4,88 (2H, с), 6,72 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,01 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,18 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,23-7,25 (1H, м), 7,97 (1H, д, J=2,26 Гц).

2) Дигидрохлорид

2-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-5-метилбензойной кислоты (150 мг, выход 94%) получали в виде белого порошка из 2-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-5-метилбензойной кислоты (168 мг, 0,316 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,30 (1H, м), 2,24 (3H, с), 2,38 (3H, с), 3,00 (3H, с), 3,30 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,87 (2H, д, J=2,6 Гц), 4,78 (2H, с), 6,72 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,20-7,22 (1H, м), 7,30-7,34 (4H, м), 7,43 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,63 (3H, уш.с).

**Пример 282**

Дигидрохлорид

метил-3-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}окси)метил]бензоата

1)

Метил-3-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}окси)метил]бензоат (401 мг, выход 64%) получали в виде белого порошка из

[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (466 мг, 1,09 ммоль) и метил-3-(бромметил)бензоата (325 мг, 1,42 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,48 (3H, с), 2,74 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,41 (2H, с), 3,93 (3H, с), 4,03 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 5,08 (2H, с), 6,90-6,93 (2H, м), 7,14 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,40-7,44 (2H, м), 7,93 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,98-8,01 (1H, м).

## 2) Дигидрохлорид

метил-3-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил]окси]метил]бензоата (80 мг, выход 99%) получали в виде белого порошка из

метил-3-[[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил]окси]метил]бензоата (84,6 мг, 0,147 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,26 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,88 (3H, с), 3,30 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,60 (2H, с), 3,80 (2H, д, J=3,8 Гц), 3,88 (3H, с), 5,13 (2H, с), 7,12 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,27 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,56-7,60 (2H, м), 7,89 (1H, с), 7,95-7,98 (1H, м), 8,63 (3H, уш.с).

**Пример 283**

Дигидрохлорид

2-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-4-метоксибензамида

1)

трет-Бутил[[5-[[2-(аминокарбонил)-5-метоксифеноксид]метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил]карбамат (0,31 г, выход 82%) получали в виде белого порошка из

2-[[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-4-метоксибензойной кислоты (0,38 г, 0,68 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,30 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,63 (3H, с), 2,80 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,80 (3H, с), 4,10 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,20-4,25 (1H, м), 4,75 (2H, с), 5,51 (1H, уш.с), 6,26 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,58 (1H, дд, J=2,3, 8,9 Гц), 7,00 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,41 (1H, уш.с), 8,18 (1H, д, J=8,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

2-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-4-метоксибензамида (0,22 г, выход 91%) получали в виде белого порошка из трет-бутил[[5-[[2-(аминокарбонил)-5-метоксифеноксид]метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил]карбамата (0,25 г, 0,46 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,10-2,30 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,78 (3H, уш.с), 3,01 (2H, уш.с), 3,74 (3H, с), 3,80 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,82 (2H, с), 6,42 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,63 (1H, дд, J=2,2, 8,7 Гц), 7,14 (2H, уш.с), 7,15-7,35 (4H, м), 7,74 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,28 (3H, уш.с).

**Пример 284**

Дигидрохлорид

метил-3-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-2-нафтоата

1)

Метил-3-[[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-2-нафтоат (1,07 г, выход 73%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил[[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил]карбамата (1,0 г, 2,51 ммоль) и метил-3-гидрокси-2-нафтоата (609 мг, 3,01 ммоль) способом подобно способу

примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,18-2,31 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,70 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,87 (3H, с), 4,11 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,81 (2H, с), 6,91 (1H, с), 7,09 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,34-7,38 (1H, м), 7,46-7,50 (1H, м), 7,58-7,62 (1H, м), 7,79 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,22 (1H, с).

2) Дигидрохлорид

метил-3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-нафтоата (178 мг, выход 84%) получали в виде белого порошка из метил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-нафтоата (220 мг, 0,378 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,05 (6H, д, J=6,2 Гц), 2,18-2,33 (1H, м), 2,34 (3H, с), 3,06 (3H, с), 3,36 (2H, д, J=6,0 Гц), 3,84 (3H, с), 3,91 (2H,с), 4,96 (2H, с), 7,35-7,45 (6H, м), 7,58 (1H, т, J=7,35 Гц), 7,79 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,98 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,32 (1H, с), 8,63 (3H, уш.с).

### Пример 285

Дигидрохлорид

3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-нафтойной кислоты

1)

3-{{5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-нафтойную кислоту (860 мг, выход 100%)

получали в виде белого порошка из

метил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-нафтоата (817 мг, 1,40 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,20-2,30 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,81 (3H, с), 2,97 (2H, д, J=6,4 Гц), 4,15 (2H, д, J=3,0 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 5,01 (2H, с), 7,06 (3H, д, J=7,7 Гц), 7,18 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,40-7,48 (1H, м), 7,52-7,58 (1H, м), 7,62-7,68 (1H, м), 7,89 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,67 (1H, с).

2) Дигидрохлорид

3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-нафтойной кислоты (300 мг, выход 98%) получали в виде белого порошка из

3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-нафтойной кислоты (320 мг, 0,563 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,17-2,29 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,81 (3H, с), 2,90 (2H, с), 3,83 (2H, с), 4,86 (2H, с), 7,24 (1H, с), 7,26-7,33 (4H, м), 7,41 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,53 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,94 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,52 (1H, с), 8,63 (3H, уш.с).

### Пример 286

Дигидрохлорид

2-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-метилбензамида

1)

трет-Бутил{{5-{{2-(аминокарбонил)-4-метилфеноксид}метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (250 мг, выход 91%) получали в виде белого порошка из

2-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-5-метилбензойной кислоты (276 мг, 0,518 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,28 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,64 (3H, с), 2,81 (2H, с), 4,11 (2H, с), 4,20 (1H, с), 4,76 (2H, с), 6,66 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,00 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,55 (2H, с), 8,00 (2H, с).

2) Дигидрохлорид

2-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-5-метилбензамида (200 мг, выход 92%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{{5-{{2-(аминокарбонил)-4-метилфенокси}метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамата (230 мг, 0,433 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,10-2,30 (4H, м), 2,36 (3H, с), 2,96 (3H, с), 3,27 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,86 (2H, д, J=4,5 Гц), 4,72-4,84 (2H, м), 6,76 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,5, 1,9 Гц), 7,25-7,38 (4H, м), 7,42 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,64 (3H, уш.с).

**Пример 287**

Дигидрохлорид

N-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}ацетамида Дигидрохлорид

N-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}ацетамида (198 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{{5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и ацетилхлорида (53 мл, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,76 (3H, с), 2,13-2,22 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,55 (3H, с), 3,02 (2H, уш.с), 3,82 (2H, с), 7,17 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,33 (2H, д, J=7,5 Гц), 8,31 (3H, уш.с), 9,50 (1H, уш.с).

**Пример 288**

Дигидрохлорид

N-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}пропанамида Дигидрохлорид

N-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}пропанамида (195 мг, выход 93%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{{5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и пропионилхлорида (65 мл, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,82 (3H, т, J=6,9 Гц), 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,02 (2H, кв, J=6,9 Гц), 2,08-2,32 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,55 (3H, с), 3,06 (2H, уш.с), 3,83 (2H, с), 7,17 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,32 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,37 (3H, уш.с), 9,49 (1H, уш.с).

**Пример 289**

Дигидрохлорид

N-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}-2,2-диметилпропанамида

Дигидрохлорид

N-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}-2,2-диметилпропанамида (184 мг, выход 72%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{{5-амино-2-изобутил-6-метил-4-



(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил} карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и пивалоилхлорида (92 мл, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,89 (9H, c), 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,12-2,24 (1H, м), 2,36 (3H, c), 2,51 (3H, c), 2,97 (2H, уш.с), 3,81 (2H, c), 7,14 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,28 (3H, уш.с), 8,95 (1H, уш.с).

**Пример 290**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]циклопропанкарбоксамид

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]циклопропанкарбоксамид (170 мг, выход 85%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил} карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорида (68 мл, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,58-0,67 (4H, м), 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,51-1,58 (1H, м), 2,17-2,26 (1H, м), 2,39 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,02 (2H, уш.с), 3,81 (2H, c), 7,16 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,32 (2H, д, J=7,5 Гц), 8,32 (3H, уш.с), 9,70 (1H, уш.с).

**Пример 291**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]циклопентанкарбоксамид

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]циклопентанкарбоксамид (137 мг, выход 62%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил} карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и циклопентанкарбонилхлорида (68 мл, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,30-1,62 (9H, м), 2,15-2,24 (1H, м), 2,38 (3H, c), 2,50 (3H, c), 3,02 (2H, уш.с), 3,81 (2H, c), 7,15 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,30 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,32 (3H, уш.с), 9,39 (1H, уш.с).

**Пример 292**

Тригидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид

Тригидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (218 мг, выход 91%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил} карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и пиридин-2-карбонилхлорида (106 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,28 (1H, м), 2,28 (3H, с), 2,64 (3H, с), 3,14 (2H, уш.с), 3,86 (2H, с), 7,20-7,27 (4H, м), 7,06-7,65 (1H, м), 7,94-8,02 (2H, м), 8,43 (3H, уш.с), 8,61 (1H, д, J=4,8 Гц), 10,33 (1H, с).

**Пример 293**

Тригидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]никотинамида  
Тригидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]никотинамида  
(225 мг, выход 94%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и  
никотиноилхлорида (106 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,23-2,31 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,73 (3H, с), 3,19 (2H, уш.с), 3,90 (2H, с), 7,28 (4H, с), 7,73-7,78 (1H, м), 8,35 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,53 (3H, уш.с), 8,85 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,94 (1H, с), 10,90 (1H, уш.с).

**Пример 294**

Тригидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]изоникотинамида

Тригидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]изоникотинамида (215 мг, выход 91%) получали в виде  
белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и  
изоникотиноилхлорида (106 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,22-2,31 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,70 (3H, с), 3,51 (2H, уш.с), 3,88 (2H, с), 7,28 (4H, с), 7,87 (2H, д, J=6,0 Гц), 8,51 (3H, уш.с), 8,88 (2H, д, J=6,0 Гц), 11,20 (1H, уш.с).

**Пример 295**

Дигидрохлорид

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(феноксиметил)пиридин-3-ил]метил}амина  
1)

трет-Бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(феноксиметил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (270 мг, выход 56%) получали в виде  
бесцветного масла из

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,40 г, 1,00 ммоль) и фенола (94,5 мг,  
1,00 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,18-2,27 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,63 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,10 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,22 (1H, уш.с), 4,62 (2H, с), 6,78-6,82 (2H, м), 6,93 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,05 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,21-7,24 (2H, м).

2) Дигидрохлорид

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-(феноксиметил)пиридин-3-ил]метил}амина  
(132 мг, выход 51%) получали в виде бесцветного масла из  
трет-бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-

5-(феноксиметил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,27 г, 0,569 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,26 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,82 (3H, уш.с), 3,12 (2H, уш.с), 3,83 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,70 (2H, с), 6,85 (2H, д, J=7,9 Гц), 6,95 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,23-7,33 (6H, м), 8,38 (3H, уш.с).

#### Пример 296

Тригидрохлорид

6-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси)метил)никотинамида  
1)

трет-Бутил{[5-([5-(аминокарбонил)пиридин-2-ил]метокси)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (370 мг, выход 77%) получали в виде белого твердого вещества из  
6-([5-([5-((трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси)метил)никотиновой кислоты (0,48 г, 0,899 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,13-2,23 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,07 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,23 (1H, уш.с), 4,27 (2H, с), 4,49 (2H, с), 7,03 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,38 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,08 (1H, дд, J=8,1, 2,3 Гц), 8,90 (1H, д, J=2,3 Гц).

2) Тригидрохлорид

6-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси)метил)никотинамида (282 мг, выход 75%) получали в виде белого твердого вещества из  
трет-бутил{[5-([5-(аминокарбонил)пиридин-2-ил]метокси)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,37 г, 0,695 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,24 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,97 (3H, уш.с), 3,23 (2H, д, J=5,8 Гц), 3,82 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,30 (2H, с), 4,52 (2H, с), 7,25 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,39-7,42 (1H, м), 7,61-7,69 (1H, м), 8,27-8,30 (1H, м), 8,50 (3H, уш.с), 8,99 (1H, уш.с).

#### Пример 297

Дигидрохлорид

4-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}изофталевой кислоты  
1)

Диметил-4-{[5-([5-((трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}изофтаталат (1,12 г, выход 75%) получали в виде белого твердого вещества из  
трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,00 г, 2,51 ммоль) и диметил-4-гидроксиизофтаталата (528 мг, 2,51 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,19-2,31 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,83 (3H, с), 3,89 (3H, с), 4,06-4,11 (2H, м), 4,23 (1H, уш.с), 4,77 (2H, с), 6,71 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,05 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,01 (1H, дд, J=8,7, 2,3 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,3 Гц).

2)

4-{{5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}изофталевою кислоту (310 мг, выход 90%) получали в виде белого твердого вещества из

5 диметил-4-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}изофтала (0,36 г, 0,609 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,37 (9H, с), 2,35 (3H, с), 2,96 (3H, уш.с), 3,13 (2H, уш.с), 4,16 (2H, уш.с), 4,94 (2H, уш.с), 6,76 (1H, уш.с), 7,07 (2H, уш.с), 7,22 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,01 (1H, уш.с), 8,53 (1H, уш.с).

3) Дигидрохлорид

4-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}изофталево́й кислоты (256 мг, выход 86%) получали в виде белого твердого вещества из

4-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}изофталево́й кислоты (0,31 г, 0,551 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,28 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,85 (3H, уш.с), 3,08 (2H, уш.с), 3,83 (2H, уш.с), 4,86 (2H, с), 7,01 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,27 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,97 (1H, дд, J=8,7, 2,3 Гц), 8,18 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,34 (3H, уш.с).

**Пример 298**

Дигидрохлорид

метил-2-{{(E)-2-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}винил}бензоата

Дигидрохлорид

метил-2-{{(E)-2-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}винил}бензоата (31,4 мг, выход 33%) получали в виде белого твердого вещества из метил-2-{{(E)-2-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}винил}бензоата (0,10 г, 0,189 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,16-2,28 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,86 (3H, уш.с), 3,06 (2H, уш.с), 3,83-3,88 (5H, м), 6,53 (1H, д, J=16,8 Гц), 7,17 (1H, д, J=16,8 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,29 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,35 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,40 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,53 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,79 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,32 (3H, уш.с).

**Пример 299**

Дигидрохлорид

4-[1-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил}окси]этил]бензойной кислоты

1)

1-[4-(Метоксикарбонил)фенил]этил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (1,02 г, выход 73%) получали в виде бесцветного масла из 5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,00 г, 2,42 ммоль) и метил-4-(1-гидроксиэтил)бензоата (486 мг, 2,42 ммоль) способом подобно способу примера 247-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,25 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,24 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,48 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,92 (3H, с), 4,11-4,16 (2H, м), 4,22

(1H, уш.с), 5,73-5,79 (1H, м), 6,96-6,99 (1H, м), 7,04-7,09 (2H, м), 7,13-7,17 (3H, м), 7,93 (2H, д, J=8,3 Гц).

2)

4-[1-({[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил)окси)этил]бензойную кислоту (950 мг, выход 95%) получали в виде бесцветного масла из

1-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,02 г, 1,77 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,26 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,26 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,11-4,16 (2H, м), 4,24 (1H, уш.с), 5,79 (1H, кв, J=6,6 Гц), 7,00-7,13 (4H, м), 7,18 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,99 (2H, д, J=8,3 Гц).

3) Дигидрохлорид

4-[1-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил)окси)этил]бензойной кислоты (259 мг, выход 93%) получали в виде белого твердого вещества из

4-[1-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил)окси)этил]бензойной кислоты (0,30 г, 0,522 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,22 (3H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,26 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,47 (3H, уш.с), 2,88 (2H, д, J=5,7 Гц), 3,81 (2H, д, J=5,5 Гц), 5,76 (1H, кв, J=6,6 Гц), 7,11-7,25 (6H, м), 8,27 (3H, уш.с).

### Пример 300

Дигидрохлорид

[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{{[2-(метилтио)фенокси]метил}пиридин-3-ил}метил)амина

1)

трет-Бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{{[2-(метилтио)фенокси]метил}пиридин-3-ил}метил)карбамат (1,37 г, выход 70%) получали в виде бесцветного масла из

трет-бутил{{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамата (1,50 г, 3,76 ммоль) и 2-(метилтио)фенола (573 мг, 3,76 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,19-2,31 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,37 (3H, с), 2,69 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,09-4,11 (2H, м), 4,21 (1H, уш.с), 4,68 (2H, с), 6,57 (1H, дд, J=7,9, 1,3 Гц), 6,91-7,04 (2H, м), 7,06-7,12 (3H, м), 7,17 (2H, д, J=7,7 Гц).

2) Дигидрохлорид

[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{{[2-(метилтио)фенокси]метил}пиридин-3-ил}метил)амина (112 мг, выход 69%)

получали в виде белого твердого вещества из трет-бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{{[2-(метилтио)фенокси]метил}пиридин-3-ил}метил)карбамата (0,17 мг, 0,326 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,27 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,36 (3H, с), 2,88 (3H, уш.с), 3,15 (2H, уш.с), 3,83 (2H, уш.с), 4,75 (2H, с), 6,57 (1H, д, J=6,8 Гц), 6,96-7,07 (2H, м), 7,13-7,16 (1H, м), 7,28 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,32 (2H, д, J=7,4 Гц), 8,41 (3H, уш.с).

### Пример 301

## Дигидрохлорид

[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 {[2-(метилсульфонил)феноксидиметил]пиридин-3-илметил}амина  
 1)

5 трет-Бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 {[2-(метилсульфонил)феноксидиметил]пиридин-3-илметил}карбамат (330 мг,  
 выход 81%) получали в виде белого твердого вещества из  
 трет-бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 10 {[2-(метилтио)феноксидиметил]пиридин-3-илметил}карбамата (0,38 г, 0,730 ммоль)  
 способом подобно способу примера 91-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,21-2,30 (1H, м), 2,35 (3H, с),  
 2,67 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,08 (3H, с), 4,11 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,27 (1H, уш.с), 4,79  
 15 (2H, с), 6,76 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,06-7,10 (3H, м), 7,18 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,45-7,50 (1H, м),  
 7,97 (1H, дд, J=7,7, 1,7 Гц).

## 2) Дигидрохлорид

[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 {[2-(метилсульфонил)феноксидиметил]пиридин-3-илметил}амина (227 мг, выход 59%)  
 20 получали в виде белого твердого вещества из  
 трет-бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 {[2-(метилсульфонил)феноксидиметил]пиридин-3-илметил}карбамата (0,33 г, 0,597  
 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,17-2,28 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,84 (3H,  
 уш.с), 3,05-3,17 (5H, м), 3,84 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,87 (2H, с), 7,11 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,18 (1H,  
 т, J=7,6 Гц), 7,28-7,33 (4H, м), 7,60-7,66 (1H, м), 7,81 (1H, дд, J=7,7, 1,7 Гц), 8,40 (3H, уш.с).

**Пример 302**

## Дигидрохлорид

30 [(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 {[2-(метилсульфинил)феноксидиметил]пиридин-3-илметил}амина

## 1) К смешанному раствору

35 трет-бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 {[2-(метилтио)феноксидиметил]пиридин-3-илметил}карбамата (0,47 г, 0,902 ммоль) в  
 метаноле (10 мл) и воде (10 мл) добавляли периодат натрия (377 мг, 1,76 ммоль) и  
 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Реакционную  
 смесь разбавляли этилацетатом, промывали последовательно водой и насыщенным  
 40 раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель  
 выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной  
 хроматографией на силикагеле с получением  
 трет-бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 {[2-(метилсульфинил)феноксидиметил]пиридин-3-илметил}карбамата (164 мг,  
 45 выход 33%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,21-2,29 (1H, м), 2,35 (3H, с),  
 2,61 (3H, с), 2,69 (3H, с), 2,80 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,09-4,11 (2H, м), 4,23 (1H, уш.с), 4,59 (1H,  
 д, J=10,0 Гц), 4,83 (1H, д, J=10,0 Гц), 6,71 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,95-6,98 (1H, м), 7,02-7,05 (1H,  
 50 м), 7,16-7,21 (3H, м), 7,32-7,38 (1H, м), 7,82 (1H, дд, J=7,7, 1,7 Гц).

## 2) Дигидрохлорид

[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 {[2-(метилсульфинил)феноксидиметил]пиридин-3-илметил}амина (97,4 мг, выход 62%)

получали в виде белого твердого вещества из трет-бутил[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{[2-(метилсульфинил)фенокс]метил}пиридин-3-ил]метил]карбамата (164 мг, 0,306 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,27 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,63 (3H, с), 2,77 (3H, уш.с), 3,06 (2H, уш.с), 3,82 (2H, уш.с), 4,70 (1H, д, J=10,6 Гц), 4,90 (1H, д, J=10,7 Гц), 6,99 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,20-7,33 (5H, м), 7,42-7,47 (1H, м), 7,64 (1H, дд, J=7,5, 1,7 Гц), 8,31 (3H, уш.с).

#### Пример 303

Дигидрохлорид

3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-нафтамида

1) трет-Бутил{[5-({[3-(аминокарбонил)-2-нафтил]окси}метил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}арбамат (230 мг, выход 46%) получали в виде белого порошка из

3-{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-нафтойной кислоты (500 мг, 0,879 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,89 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,35 (9H, с), 2,07-2,22 (1H, м), 2,28 (3H, с), 2,79 (3H, с), 2,87 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,14-4,21 (3H, м), 4,95 (2H, с), 7,04 (1H, с), 7,08-7,21 (4H, м), 7,42-7,52 (1H, м), 7,63 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,74 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,81 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,67 (1H, с), 11,73 (2H, с).

2) Дигидрохлорид

3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-нафтамида (200 мг, выход 91%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-({[3-(аминокарбонил)-2-нафтил]окси}метил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (230 мг, 0,405 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,17-2,30 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,81 (2H, с), 3,83 (2H, с), 4,88 (2H, с), 7,25-7,33 (4H, м), 7,40 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,50 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,92 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,12 (1H, с), 8,42 (1H, с), 8,62 (3H, уш.с).

#### Пример 304

5-(Аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)-N-фенилникотинамид

К раствору

5-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (523 мг, 1,17 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли оксалилхлорид (120 мкл, 1,4 ммоль) и затем одну каплю N,N-диметилформамида. Реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч, затем реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). Добавляли анилин (91 мкл, 1,0 ммоль) и триэтиламин (210 мкл, 1,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли к реакционной смеси воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением масла. К раствору масла в этаноле (5 мл) добавляли 10% палладий на углероде (50 мг) и смесь перемешивали в атмосфере

водорода при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученное масло кристаллизовали из смеси гексана и диэтилового эфира с получением

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)-N-фенилникотинамида (320 мг, выход 83%) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,00 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,17-2,31 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,82 (2H, д,  $J=7,5$  Гц), 3,69 (2H, с), 6,93 (1H, уш.с), 7,04-7,26 (9H, м).

### Пример 305

Дигидрохлорид

метил-3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата

1)

Этил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (3,23 г, выход 79%) получали в виде бесцветного масла из

трет-бутил{{5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамата (3,00 г, 7,52 ммоль) и

этил-3-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (1,28 г, 7,52 ммоль) способом подобно способу примера 183-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,8$  Гц), 1,28 (3H, т,  $J=7,1$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,77 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 3,67 (3H, с), 4,08 (2H, д,  $J=4,7$  Гц), 4,19-4,26 (3H, м), 4,90 (2H, с), 7,10 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,16 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,61 (1H, с).

2)

3-{{5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (1,58 г, выход 51%) получали в виде белого твердого вещества из

этил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (3,23 г, 5,86 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д,  $J=6,8$  Гц), 1,38 (9H, с), 2,15-2,28 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,79 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 3,71 (3H, с), 4,04-4,09 (2H, м), 4,23 (1H, уш.с), 4,98 (2H, с), 7,05 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,19 (2H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,69 (1H, с).

3)

3-{{5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (0,50 г, 0,957 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и метилиодиде (176 мг, 1,24 ммоль) и добавляли карбонат калия (0,20 г, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат и смесь промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали

колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (470 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,77 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 3,68 (3H, с), 3,76 (3H, с), 4,08 (2H, д,  $J=4,7$  Гц), 4,23 (1H, уш.с), 4,90 (2H, с), 7,10 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,16 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,62 (1H, с).



## 4) Дигидрохлорид

метил-3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (382 мг, выход 85%) получали в виде белого твердого вещества из

метил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (0,47 г, 0,876 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6Н, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,28 (1Н, м), 2,38 (3Н, с), 2,90 (3Н, уш.с), 3,16 (2Н, уш.с), 3,65 (3Н, с), 3,66 (3Н, с), 3,82 (2Н, д, J=5,1 Гц), 4,90 (2Н, с), 7,27 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,33 (2Н, д, J=8,1 Гц), 8,09 (1Н, с), 8,41 (3Н, уш.с).

**Пример 306**

Дигидрохлорид

3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

Дигидрохлорид

3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (268 мг, выход 94%) получали в виде белого твердого вещества из

3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,30 г, 0,574 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,4 Гц), 2,14-2,25 (1Н, м), 2,39 (3Н, с), 2,88 (3Н, уш.с), 3,14 (2Н, уш.с), 3,64 (3Н, с), 3,82 (2Н, д, J=4,7 Гц), 4,87 (2Н, с), 7,28 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,34 (2Н, д, J=8,1 Гц), 8,00 (1Н, с), 8,38 (3Н, уш.с).

**Пример 307**

Дигидрохлорид

3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид

1)

трет-Бутил{{5-{{(4-(аминокарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси}метил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамат (307 мг, выход 61%) получали в виде бесцветного масла из

3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,50 г, 0,957 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9Н, с), 2,19-2,28 (1Н, м), 2,37 (3Н, с), 2,65 (3Н, с), 2,79 (2Н, д, J=7,4 Гц), 3,69 (3Н, с), 4,09 (2Н, д, J=4,9 Гц), 4,22 (1Н, уш.с), 4,98 (2Н, с), 5,30 (1Н, уш.с), 6,43 (1Н, уш.с), 7,01 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,20 (2Н, д, J=7,7 Гц), 7,69 (1Н, с).

2) Дигидрохлорид

3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид (253 мг, выход 87%) получали в виде белого твердого вещества из

трет-бутил{{5-{{(4-(аминокарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси}метил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамата (307 мг, 0,588 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6Н, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,27 (1Н, м), 2,38 (3Н, с), 2,93 (3Н,

уш.с), 3,17 (2Н, уш.с), 3,63 (3Н, с), 3,82 (2Н, д, J=4,7 Гц), 4,93 (2Н, с), 6,37 (1Н, уш.с), 7,08 (1Н, уш.с), 7,29 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,35 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,91 (1Н, с), 8,42 (3Н, уш.с).

### Пример 308

Дигидрохлорид

5 (3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)уксусной кислоты

1) К раствору

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-  
10 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,00 г, 2,51 ммоль), метил(3-гидрокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)ацетата (0,43 г, 2,51 ммоль) и трибутилфосфина (0,61 г, 3,01 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,76 г, 3,01 ммоль) и смесь перемешивали при  
15 комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и растворитель в фильтрате выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил(3-{[5-  
20 {[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)ацетата (1,20 г, выход 86%) в виде бесцветного масла. Затем получали (3-{[5-  
25 {[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)уксусную кислоту (173 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества из метил(3-{[5-  
30 {[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)ацетата (1,20 г, 2,18 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9Н, с), 2,12-2,30 (1Н, м), 2,36 (3Н, с), 2,62 (3Н, с), 2,80 (2Н, д, J=7,2 Гц), 3,35 (2Н, с), 3,66 (3Н, с), 4,05-4,09 (2Н, м), 4,27 (1Н,  
уш.с), 4,84 (2Н, с), 7,03 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,12 (1Н, с), 7,18 (2Н, д, J=7,7 Гц).

2) Дигидрохлорид

(3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)уксусной кислоты (84,2 мг, выход 51%) получали в виде  
35 белого твердого вещества из (3-{[5-  
40 {[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)уксусной кислоты (173 мг, 0,323 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6Н, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,27 (1Н, м), 2,38 (3Н, с), 2,76 (3Н,  
уш.с), 3,00 (2Н, уш.с), 3,15 (2Н, с), 3,58 (3Н, с), 3,77-3,84 (2Н, м), 4,76 (2Н, с), 7,23 (2Н, д,  
J=7,7 Гц), 7,33 (2Н, д, J=7,5 Гц), 7,37 (1Н, с), 8,18 (3Н, уш.с).

### Пример 309

Дигидрохлорид

45 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-3-(1Н-тетразол-5-ил)бензамида

К раствору

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-  
50 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (383 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 3-цианобензоилхлорид (245 мг, 1,5 ммоль) и затем триэтиламин (280 мл, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбонат натрия (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным

раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением масла. К раствору полученного масла в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли азид натрия (97 мг, 1,5 ммоль) и аммонийхлорид (312 мг, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Добавляли к реакционной смеси дистиллированную воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением масла. К раствору полученного масла в этилацетате (2 мл) добавляли 4н. этилацетатный раствор хлористого водорода (2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток кристаллизовали из гексана с получением дигидрохлорида N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-3-(1Н-тетразол-5-ил)бензамида (86 мг, выход 16%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,27 (1H, м), 2,27 (3H, с), 2,52 (3H, с), 2,93 (2H, с), 3,83 (2H, с), 7,22 (4H, с), 7,64 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,76 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16 (4H, уш.с), 8,34 (1H, уш.с), 10,10 (1H, уш.с).

#### Пример 310

##### Дигидрохлорид

метил-2-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-3-метилбензоата

1)

Метил-2-[[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-3-метилбензоат (600 мг, выход 44%) получали в виде белого порошка из трет-бутил[[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил]карбамата (1,0 г, 2,51 ммоль) и метил-2-гидрокси-3-метилбензоата (500 мг, 3,01 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 1,80 (3H, с), 2,15-2,28 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,70 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,66 (3H, с), 3,97 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,76 (2H, с), 6,52 (2H, д, J=7,9 Гц), 6,99 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,01-7,06 (1H, м), 7,19 (1H, дд, J=7,4, 1,0 Гц), 7,44 (1H, дд, J=7,7, 1,0 Гц). 2)

2) Дигидрохлорид

метил-2-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-3-метилбензоата (215 мг, выход 94%) получали в виде белого порошка из метил-2-[[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси]-3-метилбензоата (240 мг, 0,439 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,82 (3H, с), 2,14-2,29 (1H, м), 2,36 (3H, с), 3,02 (3H, с), 3,31 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,67 (3H, с), 3,78 (2H, д, J=2,45 Гц), 4,81 (2H, с), 6,89 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,11-7,20 (3H, м), 7,33 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,43 (1H, д, J=7,0 Гц), 8,63 (3H, уш.с).

#### Пример 311

##### Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
N-циклопропилацетамида

1) Смесь

5 [5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (200 мг, 0,469 ммоль),  
циклопропиламина (80 мг, 1,41 ммоль), 1-гидрокси-1H-бензотриазола (215 мг, 1,41  
ммоль), гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (270 мг, 0,65  
10 ммоль) и N,N-диметилформамида (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в  
течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным  
раствором соли. Органический слой сушили над сульфатом магния и растворитель  
выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной  
хроматографией на силикагеле с получением  
15 трет-бутил{[5-[2-(циклопропиламино)-2-оксоэтил]-2-изобутил-6-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (150 мг, выход 69%) в виде белого  
порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,33-0,39 (2H, м), 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 1,80 (3H, с),  
2,13-2,29 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,57-2,64 (1H, м), 2,75 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,23 (2H,  
20 с), 4,05 (2H, с), 4,20 (1H, уш.с), 6,94 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,23 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
N-циклопропилацетамида (100 мг, выход 89%) получали в виде белого порошка из  
25 трет-бутил{[5-[2-(циклопропиламино)-2-оксоэтил]-2-изобутил-6-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (120 мг, 0,258 ммоль) способом  
подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,34 (2H, с), 0,57 (2H, д, J=5,5 Гц), 0,99 (6H, д, J=6,2 Гц), 2,11-  
2,25 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,53-2,58 (1H, м), 2,81 (2H, с), 3,24 (2H, с), 3,6-3,9 (5H, м), 7,20  
30 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,37 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,08 (1H, д, J=3,4 Гц), 8,56 (3H, уш.с).

### Пример 312

Дигидрохлорид

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
35 (2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-3-ил]метил}амина

1)

трет-Бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (50 мг, выход 22%)  
получали в виде белого порошка из  
40 [5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (200 мг, 0,469 ммоль) и  
морфолина (123 мг, 1,41 ммоль) способом подобно способу примера 311-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,37 (9H, с), 2,09-2,27 (1H, м), 2,41 (3H, с),  
45 2,50 (3H, с), 2,73 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,17 (2H, д, J=4,1 Гц), 3,30 (2H, с), 3,41 (2H, д, J=4,1  
Гц), 3,56 (4H, дд, J=16,5, 4,1 Гц), 4,04 (2H, д, J=4,52 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 6,98 (2H, д, J=7,9  
Гц), 7,22 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
50 (2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-3-ил]метил}амина (40 мг, выход 94%) получали  
в виде белого порошка из  
трет-бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (45 мг, 0,0908 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,09-2,30 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,79 (2H, с), 3,09-3,42 (10H, м), 3,82 (2H, д, J=3,8 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,39 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,52 (3H, уш.с).

**Пример 313**

Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

N-бензилацетамида

1)

трет-Бутил{[5-[2-(бензиламино)-2-оксоэтил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (150 мг, выход 62%) получали в виде белого порошка из

[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (200 мг, 0,469 ммоль) и бензиламина (151 мг, 1,41 ммоль) способом подобно способу примера 311-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,37 (9H, с), 2,12-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,74 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,32 (2H, с), 4,02 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,34 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,45 (1H, уш.с), 6,88 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,10-7,20 (4H, м), 7,25-7,35 (3H, м).

2) Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

N-бензилацетамида (125 мг, выход 100%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-[2-(бензиламино)-2-оксоэтил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (130 мг, 0,252 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,07-2,28 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,83 (3H, с), 3,28 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,42 (2H, с), 3,81 (2H, д, J=3,0 Гц), 4,21 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,10-7,44 (9H, м), 8,52 (3H, уш.с).

**Пример 314**

Дигидрохлорид

[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{[2-(1H-тетразол-5-ил)феноксид]метил}пиридин-3-ил)метил]амина

1)

трет-Бутил{[5-[(2-цианофеноксид)метил]-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (586 мг, выход 70%) получали в виде бесцветного масла из

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,67 г, 1,68 ммоль) и

2-гидроксibenзонитрила (221 мг, 1,85 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,19-2,28 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,09-4,11 (2H, м), 4,26 (1H, уш.с), 4,73 (2H, с), 6,76 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,96-7,01 (2H, м), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,18 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,40-7,46 (1H, м), 7,50-7,56 (1H, м).

2)

трет-Бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{[2-

(1H-тетразол-5-ил)феноксид]метил}пиридин-3-ил)метил]карбамат (400 мг, выход 63%)

получали в виде белого твердого вещества из трет-бутил{[5-[(2-цианофенокси)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (586 мг, 1,17 ммоль) способом подобно способу примера 251-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,28 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,59 (3H, с), 2,82 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,09-4,13 (2H, м), 4,31 (1H, уш.с), 4,92 (2H, с), 6,91-6,95 (3H, м), 7,12 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,18 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,43-7,49 (1H, м), 8,42 (2H, дд, J=7,9, 1,7 Гц).

3) Дигидрохлорид

[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{[2-(1H-тетразол-5-ил)фенокси]метил}пиридин-3-ил)метил]амина (327 мг, выход 86%) получали в виде белого твердого вещества из трет-бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{[2-(1H-тетразол-5-ил)фенокси]метил}пиридин-3-ил)метил]карбамата (400 мг, 0,737 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,29 (4H, м), 2,88 (3H, уш.с), 3,16 (2H, уш.с), 3,80 (2H, уш.с), 4,89 (2H, с), 7,03-7,10 (3H, м), 7,13-7,17 (3H, м), 7,46-7,52 (1H, м), 7,87 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,41 (3H, уш.с).

### Пример 315

Дигидрохлорид

5-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}-1,3-тиазолидин-2,4-диона

1) Смесь

трет-бутил{[5-формил-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (600 мг, 1,51 ммоль), 1,3-тиазолидин-2,4-диона (177 мг, 1,51 ммоль), пиперидина (0,015 мл) и этанола (10 мл) перемешивали с нагреванием при 80°C в течение 3,5 суток. Дав смеси остыть до комнатной температуры, выпаривали при пониженном давлении растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил{[5-[(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (400 мг, выход 53%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,12-2,31 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,12 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 6,96 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,19 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,51 (1H, с).

2) Дигидрохлорид

5-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}-1,3-тиазолидин-2,4-диона (155 мг, выход 100%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-[(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (157 мг, 0,316 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,14-2,29 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,51 (3H, с), 3,08 (2H, д, J=6,4 Гц), 3,83 (2H, д, J=4,7 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,28-7,40 (3H, м), 8,49 (3H, уш.с).

### Пример 316

Дигидрохлорид

2-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-3-метилбензойной кислоты

1)

2-{{5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-3-метилбензойную кислоту (280 мг, выход 93%)

получали в виде белого порошка из

метил-2-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-3-метилбензоата (300 мг, 0,563 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,07 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,38 (9H, с), 1,96 (3H, с), 2,24-2,32 (1H, м), 2,36 (3H, с), 3,14 (3H, с), 3,31 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,06 (2H, д, J=4,3 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,83 (2H, с), 6,60 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,02-7,13 (3H, м), 7,19-7,24 (1H, м), 7,45-7,54 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

2-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-

3-метилбензойной кислоты (55 мг, выход 100%) получали в виде белого порошка из 2-

{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-3-метилбензойной кислоты (58,4 мг, 0,110 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,00 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,79 (3H, с), 2,14-2,28 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,97 (3H, с), 3,26 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,77 (2H, д, J=4,0 Гц), 4,81 (2H, с), 6,93 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,09 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,29 (1H, д, J=6,6 Гц), 7,38-7,46 (1H, м), 8,57 (3H, уш.с).

**Пример 317**

Дигидрохлорид

2-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-5-хлорбензамида

1)

2-{{5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-5-хлорбензойную кислоту (0,54 г, выход 97%) получали в виде белого порошка из

метил-2-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-5-хлорбензоата (0,57 г, 1,0 ммоль) способом

подобно способу примера 43-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,04 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,37 (9H, с), 2,20-2,35 (1H, м), 2,40 (3H, с), 3,00 (3H, с), 3,21 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,17 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,50-4,65 (1H, м), 4,88 (2H, с), 6,62 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,05 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,25 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,33 (1H, дд, J=2,6, 8,9 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,9 Гц).

2) трет-Бутил{{5-{{2-(аминокарбонил)-4-хлорфеноксид}метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамат (0,20 г, выход 71%) получали в виде белого порошка из

2-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-5-хлорбензойной кислоты (0,28 г, 0,51 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,35 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,63 (3H, с), 2,80 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,10 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,15-4,30 (1H, м), 4,77 (2H, с), 5,65 (1H, уш.с), 6,69 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,99 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,31 (1H, дд, J=2,8, 8,9 Гц), 7,48 (1H, уш.с), 8,18 (1H, д, J=2,8 Гц).

3) Дигидрохлорид

2-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-

5-хлорбензамида (0,16 г, выход 99%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-{[2-(аминокарбонил)-4-хлорфенокси]метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,17 г, 0,31 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,35 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,84 (3H, уш.с), 3,08 (2H, уш.с), 3,82 (2H, д, J=2,6 Гц), 4,79 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,25 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,41 (1H, дд, J=2,7, 9,0 Гц), 7,52 (2H, уш.с), 7,55 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,36 (3H, уш.с).

#### 10 Пример 318

Дигидрохлорид

2-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-хлорбензойной кислоты

15 Дигидрохлорид

2-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-хлорбензойной кислоты (0,16 г, выход 85%) получали в виде белого порошка из 2-{[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-5-хлорбензойной кислоты (0,20 г, 0,36 ммоль) способом подобно способу примера 276-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,30 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,83 (3H, уш.с), 3,05 (2H, уш.с), 3,75-3,90 (2H, м), 4,77 (2H, уш.с), 6,92 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,47 (1H, дд, J=2,8, 8,9 Гц), 7,61 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,30 (3H, уш.с).

#### 25 Пример 319

Дигидрохлорид

4'-{([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси}метил]бифенил-4-карбоновой кислоты

1) 4-Бромбензил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотинат (1,92 г, выход 75%) получали в виде бесцветного масла из 5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,82 г, 4,41 ммоль) и 4-бромбензилбромида (1,10 г, 4,41 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,15-2,26 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,11 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,19 (1H, уш.с), 4,89 (2H, с), 6,91 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,99 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,09 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,39 (2H, д, J=8,5 Гц).

2) Раствор

4-бромбензил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,09 г, 1,87 ммоль), [4-(метоксикарбонил)фенил]бороновой кислоты (675 мг, 3,75 ммоль), карбоната калия (388 мг, 2,81 ммоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0) (216 мг, 0,187 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (2,5 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

[4'-(метоксикарбонил)бифенил-4-ил]метил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (570 мг, выход 48%) в виде



бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,91 (3H, с), 4,16 (2H, д, J=4,5 Гц), 4,60 (1H, уш.с), 4,98 (2H, с), 7,07 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,12-7,16 (4H, м), 7,53 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,64 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,10 (2H, д, J=8,5 Гц).

3)

4'-[({[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил}окси)метил]бифенил-4-карбоновую кислоту (380 мг, выход 68%) получали в виде белого твердого вещества из [4'-(метоксикарбонил)бифенил-4-ил]метил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (570 мг, 0,895 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,26 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,11-4,16 (2H, м), 4,23 (1H, уш.с), 4,99 (2H, с), 7,05 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,13-7,18 (4H, м), 7,55 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,68 (2H, д, J=8,5 Гц), 8,18 (2H, д, J=8,3 Гц).

4) Дигидрохлорид

4'-[({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил}окси)метил]бифенил-4-карбоновой кислоты (255 мг, выход 70%) получали в виде белого твердого вещества из 4'-[({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил}окси)метил]бифенил-4-карбоновой кислоты (380 мг, 0,610 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,26 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,57 (3H, уш.с), 2,92 (2H, уш.с), 3,82 (2H, д, J=4,3 Гц), 5,04 (2H, с), 7,18 (4H, д, J=8,3 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,68 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,82 (2H, д, J=8,5 Гц), 8,04 (2H, д, J=8,5 Гц), 8,34 (3H, уш.с).

### Пример 320

Тригидрохлорид

пиридин-4-илметил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1)

Пиридин-4-илметил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (322 мг, выход 53%) получали в виде бесцветного масла из 5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,50 г, 1,21 ммоль), гидрохлорида 4-(хлорметил)пиридина (0,20 г, 1,21 ммоль) и карбоната калия (0,42 г, 3,0 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,27 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,14 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,42 (1H, уш.с), 4,94 (2H, с), 6,89 (2H, д, J=5,8 Гц), 7,04 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,12 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,48 (2H, д, J=5,3 Гц).

2) Тригидрохлорид

пиридин-4-илметил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (260 мг, выход 79%) получали в виде белого твердого вещества из пиридин-4-илметил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (322 мг, 0,639 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,19-2,27 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,57 (3H,

уш.с), 2,89 (2Н, уш.с), 3,81 (2Н, д, J=5,5 Гц), 5,29 (2Н, с), 7,17-7,24 (4Н, м), 7,60 (2Н, уш.с), 8,35 (3Н, уш.с), 8,83-8,84 (2Н, уш.с).

**Пример 321**

Тригидрохлорид

5 пиридин-3-илметил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината  
1)

Пиридин-3-илметил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (454 мг, выход 74%) получали в виде бесцветного масла из 5-  
10 {{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,50 г, 1,21 ммоль), гидробромида 3-(бромметил)пиридина (0,46 г, 1,81 ммоль) и карбоната калия (0,50 г, 3,6 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

15 <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9Н, с), 2,15-2,24 (1Н, м), 2,36 (3Н, с), 2,54 (3Н, с), 2,77 (2Н, д, J=7,4 Гц), 4,12 (2Н, д, J=4,1 Гц), 4,20 (1Н, уш.с), 4,94 (2Н, с), 6,99 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,09 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,17-7,21 (1Н, м), 7,32-7,37 (1Н, м), 8,34 (1Н, д, J=1,7 Гц), 8,55 (1Н, дд, J=4,8, 1,6 Гц).

2) Тригидрохлорид

20 пиридин-3-илметил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (183 мг, выход 39%) получали в виде белого твердого вещества из пиридин-3-илметил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (454 мг, 0,903 ммоль) способом подобно способу  
25 примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6Н, д, J=6,8 Гц), 2,17-2,26 (1Н, м), 2,31 (3Н, с), 2,59 (3Н, с), 2,93 (2Н, д, J=6,0 Гц), 3,78 (2Н, д, J=5,5 Гц), 5,22 (2Н, с), 7,12 (4Н, с), 7,95 (1Н, т, J=6,7 Гц), 8,14 (1Н, д, J=7,9 Гц), 8,41 (3Н, уш.с), 8,67 (1Н, с), 8,90 (1Н, д, J=5,5 Гц).

**Пример 322**

Дигидрохлорид

30 метил-2-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-3-метоксибензоата  
1)

35 Метил-2-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-3-метоксибензоат (0,62 г, выход 55%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,80 г, 2,0 ммоль) и  
40 метил-3-метоксисалицилата (0,55 г, 3,0 ммоль) способом подобно способу примера 106-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9Н, с), 2,15-2,30 (1Н, м), 2,34 (3Н, с), 2,73 (3Н, с), 2,75 (2Н, д, J=7,4 Гц), 3,54 (3Н, с), 3,64 (3Н, с), 3,97 (2Н, д, J=5,1 Гц), 4,20-4,30  
45 (1Н, м), 4,86 (2Н, с), 6,60 (2Н, д, J=8,1 Гц), 6,85 (1Н, дд, J=1,5, 8,1 Гц), 7,01 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,06 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,14 (1Н, дд, J=1,5, 8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид

50 метил-2-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-3-метоксибензоата (0,12 г, выход 66%) получали в виде белого порошка из метил-2-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-3-метоксибензоата (0,19 г, 0,34 ммоль) способом подобно способу примера 274-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,10-2,30 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,94 (3H, уш.с), 3,00-3,20 (2H, м), 3,51 (3H, с), 3,63 (3H, с), 3,72 (2H, уш.с), 4,88 (2H, уш.с), 6,77 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,00-7,22 (3H, м), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,27 (3H, уш.с).

**Пример 323**

Дигидрохлорид

метил-2-([5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тио)бензоата

1)

Метил-2-([5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тио)бензоат (1,46 г, выход 63%) получали в виде порошка из

[5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]метилметансульфоната (2,0 г, 4,7 ммоль) и

метилтиосалицилата (757 мг, 45 ммоль) способом подобно способу примера 33-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 1,37 (9H, с), 2,34 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,83 (2H, с), 3,89 (3H, с), 4,07 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,17 (1H, уш.с), 7,04-7,18 (6H, м), 7,32-7,38 (1H, м), 7,91-7,95 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

метил-2-([5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тио)бензоата (254 мг, выход 89%) получали в виде порошка из

метил-2-([5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тио)бензоата (300 мг, 0,533 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (9H, с), 2,34 (3H, с), 2,83 (3H, с), 3,18 (2H, уш.с), 3,80 (3H, с), 3,88 (2H, с), 4,00 (2H, с), 7,23-7,32 (6H, м), 7,47-7,52 (1H, м), 7,85-7,88 (1H, м), 8,21 (3H, уш.с).

**Пример 324**

Дигидрохлорид

2-([5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тио)бензойной кислоты

1)

4-([5-[[трет-Бутоксикарбонил]амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тио)бензойную кислоту (897 мг, выход 92%)

получали в виде белого твердого вещества из

метил-4-([5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тио)бензоата (1,0 г, 1,78 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,12 (9H, с), 1,38 (9H, с), 2,38 (3H, с), 3,09 (3H, с), 3,47 (2H, с), 3,79 (2H, с), 4,14 (2H, д, J=4,3 Гц), 4,52 (1H, уш.с), 6,85-6,92 (2H, м), 7,08-7,13 (1H, м), 7,19-7,21 (2H, м), 7,29-7,33 (1H, м), 7,37-7,41 (1H, м), 7,94-7,97 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

2-([5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тио)бензойной кислоты (158 мг, выход 83%)

получали в виде белого порошка из

4-([5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тио)бензойной кислоты (200 мг, 0,364 ммоль)

способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,03 (9H, c), 2,34 (3H, c), 2,81 (3H, c), 3,15 (2H, уш.с), 3,80 (2H, c), 3,85 (2H, c), 7,19-7,33 (6H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,86-7,89 (1H, м), 8,17 (3H, уш.с).

**Пример 325**

Дигидрохлорид

2-([5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тиобензамида

1)

4-([5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тиобензамид (349 мг, выход 70%) получали в виде белого твердого вещества из 4-([5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тиобензойной кислоты (500 мг, 0,911 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02 (9H, c), 1,37 (9H, c), 2,39 (3H, c), 2,63 (3H, c), 2,83 (2H, c), 3,81 (2H, c), 4,04 (2H, д,  $J=5,1$  Гц), 4,24 (1H, уш.с), 5,45 (1H, уш.с), 6,68 (1H, уш.с), 6,96-6,99 (2H, м), 7,18-7,22 (3H, м), 7,28-7,32 (2H, м), 7,75-7,78 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

2-([5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тиобензамида (160 мг, выход 84%) получали в виде белого порошка из

4-([5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]метил)тиобензамида (200 мг, 0,365 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,03 (9H, c), 2,37 (3H, c), 2,76 (3H, c), 3,17 (2H, уш.с), 3,75-3,85 (4H, м), 7,14-7,35 (7H, м), 7,40 (1H, c), 7,50-7,48 (1H, м), 7,81 (1H, c), 8,20 (3H, уш.с).

**Пример 326**

Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси-3-метилбензамида

1)

трет-Бутил{[5-[[2-(аминокарбонил)-6-метилфенокси]метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (190 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из

2-[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси-3-метилбензойной кислоты (200 мг, 0,375 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05 (6H, д,  $J=6,2$  Гц), 1,40 (9H, c), 1,93 (3H, c), 2,21-2,32 (1H, м), 2,36 (3H, c), 3,01 (3H, c), 3,16 (2H, д,  $J=6,8$  Гц), 4,04 (2H, c), 4,20 (1H, уш.с), 4,81 (2H, c), 5,80 (1H, уш.с), 6,40 (1H, уш.с), 6,65 (2H, c), 7,02-7,23 (4H, м), 7,56 (1H, c).

2) Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси-3-метилбензамида (100 мг, выход 70%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-[[2-(аминокарбонил)-6-метилфенокси]метил]-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (150 мг, 0,282 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,00 (6H, д,  $J=6,4$  Гц), 1,76 (3H, c), 2,13-2,29 (1H, м), 2,37 (3H, c), 2,96 (3H, c), 3,21 (2H, д,  $J=6,6$  Гц), 3,76 (2H, д,  $J=4,9$  Гц), 4,78 (2H, c), 7,01 (2H, д,  $J=7,9$

Гц), 7,04-7,08 (1Н, м), 7,15-7,26 (4Н, м), 7,34 (1Н, уш.с), 7,53 (1Н, уш.с), 8,52 (3Н, уш.с).

**Пример 327**

Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

N-фенилацетамида

1)

трет-Бутил{[5-(2-анилино-2-оксоэтил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (220 мг, выход 94 %) получали в виде

белого порошка из

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (200 мг, 0,469 ммоль) и анилина (150 мг, 1,41 ммоль) способом подобно способу примера 311-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9Н, с), 2,15-2,29 (1Н, м), 2,40 (3Н, с), 2,63 (3Н, с), 2,77 (2Н, д, J=7,2 Гц), 3,66 (3Н, с), 4,06 (2Н, д, J=4,9Гц), 4,20 (1Н, уш.с), 7,02 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,06-7,14 (1Н, м), 7,24 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,27-7,39 (4Н, м).

2) Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

N-фенилацетамида (200 мг, выход 100%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-(2-анилино-2-оксоэтил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (210 мг, 0,419 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6Н, д, J=5,5 Гц), 2,13-2,28 (1Н, м), 2,38 (3Н, с), 2,85 (3Н, с), 3,25 (2Н, с), 3,62 (2Н, с), 3,83 (2Н, с), 7,04 (1Н, т, J=6,7 Гц), 7,15-7,42 (6Н, м), 7,50 (2Н, д, J=7,4 Гц), 8,53 (3Н, уш.с), 10,20 (1Н, с).

**Пример 328**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]циклогексанкарбоксамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]циклогексанкарбоксамида (230 мг, выход 98%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

циклогексанкарбонилхлорида (100 мл, 0,75 ммоль) способом подобно способу

примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,00-1,25 (6Н, м), 1,41 (2Н, уш.с), 1,59 (2Н, уш.с), 2,08-2,22 (2Н, м), 2,37 (3Н, с), 2,53 (3Н, с), 3,03 (2Н, уш.с), 3,81 (2Н, с), 7,14 (2Н, д, J=7,8 Гц), 7,30 (2Н, д, J=7,8 Гц), 8,33 (3Н, уш.с), 9,37 (1Н, уш.с).

**Пример 329**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиперидин-1-карбоксамида

1)

трет-Бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

[(пиперидин-1-илкарбонил)амино]пиридин-3-ил}метил)карбамат получали в виде масла из

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и пиперидина (150 мл, 1,5 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

EIMS(M+1):495

5

2) Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиперидин-1-карбоксамида (218 мг, выход 47%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1),  
10 способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,3 Гц), 1,07-1,19 (4H, м), 1,44 (2H, уш.с), 2,12-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,60 (3H, с), 3,05 (2H, уш.с), 3,15 (4H, уш.с), 3,83 (2H, с), 7,19 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,96 (1H, уш.с), 8,27 (3H, уш.с).

15

**Пример 330**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида  
Дигидрохлорид

20

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида (232 мг, выход 98%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и  
25 тетрагидро-2H-пиран-4-карбонилхлорида (111 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,00-1,25 (6H, м), 1,41 (2H, уш.с), 1,59 (2H, уш.с), 2,08-2,22 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,03 (2H, уш.с), 3,81 (2H, с), 7,14 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,30 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,27 (3H, уш.с), 9,43 (1H, уш.с).

30

**Пример 331**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]морфолин-4-карбоксамида  
1)

35

трет-Бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(морфолин-4-илкарбонил)амино]пиридин-3-ил}метил)карбамат получали в виде  
40 масла из

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и морфолина (130 мл, 1,5 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

EIMS(M+1):497

45

2) Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]морфолин-4-карбоксамида (278 мг, выход 59%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

50

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,10-2,27 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,70 (3H, с), 3,14 (6H, уш.с), 3,19 (4H, уш.с), 3,86 (2H, уш.с), 7,21 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,34 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,44 (4H, уш.с).

**Пример 332**

Тригидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид

Тригидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (246 мг, выход 98%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и бензил-4-(хлоркарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,44 (4H, уш.с), 2,15-2,26 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,38-2,57 (1H, м), 2,57 (3H, с), 2,76 (2H, уш.с), 3,07 (4H, уш.с), 3,81 (2H, уш.с), 7,17 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,41 (3H, уш.с), 8,80 (1H, уш.с), 9,09 (1H, уш.с), 9,84 (1H, уш.с).

**Пример 333**

Тригидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксамид

1) трет-Бутил-4-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)пиперазин-1-карбоксилат получали в виде масла из

5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 1,5 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

EIMS(M+1):596

2) Тригидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксамид (250 мг, выход 97%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,15-2,26 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,62 (2H, с), 2,72 (3H, с), 3,05 (2H, уш.с), 3,42 (4H, уш.с), 3,82 (2H, уш.с), 7,19 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,5 Гц), 8,37 (3H, уш.с), 8,60 (1H, уш.с), 9,41 (2H, уш.с).

**Пример 334**

Дигидрохлорид

(5-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилен}-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил}уксусной кислоты

1)

(5-{{[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилен}-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил}уксусную кислоту (355 мг, выход 50%) получали в виде желтого порошка из

трет-бутил{[5-формил-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (500 мг, 1,26 ммоль) и (4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)уксусной кислоты (241 мг, 1,26 ммоль) способом подобно способу примера 315-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,09-2,27 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,8 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,01-4,18 (4H, м), 4,20 (1H, уш.с), 6,96 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,38 (1H, с).

2) Дигидрохлорид

5-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилен}-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил}уксусной кислоты (198 мг, выход 100%) получали в виде желтого порошка из

(5-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилен}-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил}уксусной кислоты (210 мг, 0,386 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,17-2,31 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,95 (2H, д, J=6,6 Гц), 3,80 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,63 (2H, с), 7,22 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,55 (1H, с), 8,35 (3H, уш.с).

**Пример 335**

Дигидрохлорид

5-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилен}-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она

1)

трет-Бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамат (310 мг, выход 48%) получали в виде желтого порошка из

трет-бутил{{[5-формил-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (500 мг, 1,26 ммоль) и 2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она (168 мг, 1,26 ммоль) способом подобно способу примера 315-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,31 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,80 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,13 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 6,95 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,34 (1H, с).

2) Дигидрохлорид

5-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилен}-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она (173 мг, выход 100%) получали в виде желтого порошка из

трет-бутил({2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-[(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамата (200 мг, 0,390 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,31 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,52 (2H, с), 2,90 (3H, с), 3,79 (2H, с), 7,19 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,26-7,37 (3H, м), 8,27 (3H, уш.с).

**Пример 336**

Дигидрохлорид

метил-3-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензоата

1)

Метил-3-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензоат (230 мг, выход 35 %) получали в виде белого порошка из

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}уксусной кислоты (500 мг, 1,17 ммоль) и



метил-3-аминобензоата (532 мг, 3,52 ммоль) способом подобно способу примера 311-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,31 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,64 (3H, с), 2,77 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 3,47 (2H, с), 3,91 (3H, с), 4,07 (2H, д,  $J=4,5$  Гц), 4,20 (1H, уш.с), 5,50 (1H, уш.с), 7,02 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,24 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,38 (1H, т,  $J=7,9$  Гц), 7,72-7,86 (3H, м).

2) Дигидрохлорид

метил-3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)бензоата (65 мг, выход 91%) получали в виде белого порошка из

метил-3-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)бензоата (75,2 мг, 0,134 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,11-2,30 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,68 (2H, с), 2,98 (2H, с), 3,78 (2H, с), 3,84 (3H, с), 7,19 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,32 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,44 (1H, т,  $J=7,9$  Гц), 7,61-7,71 (2H, м), 8,10 (3H, уш.с), 8,20 (1H, с), 10,6 (1H, уш.с).

### Пример 337

Тригидрохлорид

метил-3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)пиридин-2-карбоксилата

1)

Метил-3-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)пиридин-2-карбоксилат (1,43 г, 2,60 ммоль) получали в виде желтого масла из

трет-бутил([5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)карбамата (2,08 г, 5,22 ммоль) и

метил-3-меркаптопиридин-2-карбоксилата (883 мг, 5,22 ммоль) способом подобно способу примера 183-1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,14-2,26 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,76 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,76 (2H, с), 3,99 (3H, с), 4,03 (2H, д,  $J=5,3$  Гц), 4,19 (1H, уш.с), 7,04-7,07 (1H, м), 7,09 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,18 (2H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,28-7,31 (1H, м), 7,40-7,44 (1H, м), 8,43 (1H, дд,  $J=4,5, 1,5$  Гц).

2) Тригидрохлорид

метил-3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)пиридин-2-карбоксилата (161 мг, выход 80%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из

метил-3-([5-([трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)пиридин-2-карбоксилата (197 мг, 0,359 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,00 (6H, д,  $J=6,4$  Гц), 2,15-2,26 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,89 (3H, уш.с), 3,18 (2H, уш.с), 3,77 (2H, д,  $J=5,1$  Гц), 3,83 (3H, с), 3,94 (2H, с), 7,25 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,31 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,51 (1H, дд,  $J=8,3, 4,5$  Гц), 7,76 (1H, д,  $J=8,1$  Гц), 8,35-8,53 (4H, м).

### Пример 338

Тригидрохлорид

3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил)тио)пиридин-2-карбоновой кислоты

1)

3-({[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)пиридин-2-карбоновую кислоту (1,19 г, выход 99%) получали в виде бесцветного масла из метил-3-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)пиридин-2-карбоксилата (1,23 г, 2,24 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

$^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,38 (9H, с), 2,21-2,32 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,97 (3H, уш.с), 3,17 (2H, уш.с), 3,81 (2H, с), 4,08-4,13 (2H, м), 4,31 (1H, уш.с), 7,14 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,24 (2H, д,  $J=8,3$  Гц), 7,42-7,46 (1H, м), 7,50-7,53 (1H, м), 8,35 (1H, дд,  $J=4,4, 1,2$  Гц).

2) Тригидрохлорид

3-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)пиридин-2-карбоновой кислоты (265 мг, выход 69%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из 3-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)пиридин-2-карбоновой кислоты (0,38 г, 0,709 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,99 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,13-2,24 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,79-2,82 (3H, м), 3,05 (2H, уш.с), 3,75 (2H, уш.с), 3,89 (2H, уш.с), 7,26 (2H, д,  $J=6,4$  Гц), 7,31 (2H, д,  $J=8,3$  Гц), 7,48 (1H, дд,  $J=8,3, 4,5$  Гц), 7,72 (1H, д,  $J=8,3$  Гц), 8,19-8,36 (3H, м), 8,43 (1H, д,  $J=4,5$  Гц).

**Пример 339**

Тригидрохлорид

3-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)пиридин-2-карбоксамид

1)

трет-Бутил{[5-{{[2-(аминокарбонил)пиридин-3-ил]тио}метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (720 мг, выход 88%) получали в виде бесцветного масла из

3-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)пиридин-2-карбоновой кислоты (0,82 г, 1,53 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

$^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,38 (9H, с), 2,14-2,26 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,75 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,71 (2H, с), 4,03 (2H, д,  $J=4,9$  Гц), 4,18 (1H, уш.с), 5,44 (1H, уш.с), 7,12-7,18 (4H, м), 7,25-7,29 (1H, м), 7,42 (1H, дд,  $J=8,3, 1,3$  Гц), 7,82 (1H, уш.с), 8,24 (1H, дд,  $J=4,3, 1,3$  Гц).

2) Тригидрохлорид

3-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}тио)пиридин-2-карбоксамид (546 мг, выход 74%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из трет-бутил{[5-{{[2-(аминокарбонил)пиридин-3-ил]тио}метил}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (720 мг, 1,35 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,13-2,26 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,96 (3H, с), 3,25 (2H, уш.с), 3,79 (2H, д,  $J=5,1$  Гц), 3,86 (2H, с), 7,29-7,40 (4H, м), 7,46 (1H, дд,  $J=8,1, 4,5$  Гц), 7,64 (1H, уш.с), 7,69 (1H, д,  $J=7,5$  Гц), 8,09 (1H, уш.с), 8,36 (1H, дд,  $J=4,5, 1,2$  Гц),

8,51 (3H, уш.с).

**Пример 340**

Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси)метил]циклогексанкарбоновой кислоты

1) Смесь метил-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоксилата (0,40 г, 2,32 ммоль),

триэтиламина (0,65 мл, 4,64 ммоль) и тетрагидрофурана (10 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,27 мл, 3,48 ммоль). После

перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакцию смесь вливали в насыщенный водный гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением

метил-4-[(метилсульфонил)окси]метил]циклогексанкарбоксилата в виде

неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в

N,N-диметилформамиде (15 мл) и добавляли карбонат калия (480 мг, 3,48 ммоль) и 5-

[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновую кислоту (0,95 г, 2,32 ммоль). Смесь перемешивали с

нагреванием при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом,

промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали

колоночной хроматографией на силикагеле с получением

[4-(метоксикарбонил)циклогексил]метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-

6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (750 мг, выход 57%) в виде

бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,07-1,18 (2H, м), 1,33-1,49 (14H, м), 1,83-1,96 (2H, м), 2,16-2,25 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,48-2,56 (4H, м), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,67 (3H, с), 3,78 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,13-4,17 (2H, м), 4,23 (1H, уш.с), 7,07 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,7 Гц).

2)

4-[(5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси)метил]циклогексанкарбоновую кислоту (550 мг, выход 75%) получали в виде белого твердого вещества из

[4-(метоксикарбонил)циклогексил]метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-

6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (750 мг, 1,32 ммоль) способом

подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,08-1,20 (2H, м), 1,33-1,68 (14H, м), 1,86-

1,96 (2H, м), 2,15-2,28 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,54-2,60 (4H, м), 2,78 (2H, уш.с), 3,78 (2H, д, J=6,6 Гц), 4,12-4,16 (2H, м), 4,24 (1H, уш.с), 7,07 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,7 Гц).

3) Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси)метил]циклогексанкарбоновой

кислоты (254 мг, выход 83%) получали в виде белого твердого вещества из

4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси)метил]циклогексанкарбоновой

кислоты (320 мг, 0,579 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,17-1,42 (7H, м), 1,66-1,82 (2H, м), 2,14-2,24 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,41-2,45 (1H, м), 2,54 (3H, с), 2,86-2,97 (2H, м), 3,76 (2H, д, J=6,6

Гц), 3,83 (2Н, д, J=4,7 Гц), 7,20 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,30 (2Н, д, J=8,1 Гц), 8,34 (3Н, уш.с).

**Пример 341**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]тиофен-2-карбоксамид

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]тиофен-2-карбоксамид (171mg, выход 75%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и тиофен-2-карбонилхлорида (110 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6Н, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,31 (1Н, м), 2,31 (3Н, с), 2,63 (3Н, с), 3,07 (2Н, уш.с), 3,86 (2Н, с), 7,12 (1Н, дд, J=3,3, 4,8 Гц), 7,25 (4Н, с), 7,74 (1Н, д, J=3,3 Гц), 7,79 (1Н, д, J=4,8 Гц), 8,42 (3Н, уш.с), 10,18 (1Н, уш.с).

**Пример 342**

Дигидрохлорид

3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)бензойной кислоты  
1)

3-([5-((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)бензойную кислоту (110 мг, выход 87%) получали в виде белого порошка из метил-3-([5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)бензоата (130 мг, 0,232 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9Н, с), 2,10-2,27 (1Н, м), 2,36 (3Н, с), 2,89-3,10 (5Н, м), 3,90 (2Н, д, J=5,7 Гц), 4,10 (2Н, д, J=7,2 Гц), 4,20 (1Н, уш.с), 4,90 (1Н, уш.с), 7,13 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,24 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,32 (1Н, т, J=8,0 Гц), 7,65 (1Н, d J=7,7 Гц), 7,89 (1Н, с), 8,17 (1Н, с).

2) Дигидрохлорид

3-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)бензойной кислоты (95 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из

3-([5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)бензойной кислоты (105 мг, 0,192 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6Н, д, J=6,8 Гц), 2,08-2,25 (1Н, м), 2,37 (3Н, с), 2,51 (3Н, с), 2,83 (2Н, с), 3,20 (2Н, с), 3,82 (2Н, с), 7,09-7,51 (5Н, м), 7,54-7,79 (2Н, м), 8,14 (1Н, с), 8,44 (3Н, с), 10,34 (1Н, уш.с).

**Пример 343**

Дигидрохлорид

метил-4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)метил]бензоата  
1)

Метил-4-([5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)метил]бензоат (350 мг, выход 67%) получали в виде белого порошка из [5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (390 мг, 0,914 ммоль) и метил-4-(аминометил)бензоата (553 мг, 2,74 ммоль) способом подобно способу примера 311-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,37 (9H, с), 2,11-2,29 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,74 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,35 (2H, с), 3,93 (3H, с), 4,02 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,39 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,49 (1H, уш.с), 6,90 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,99 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид метил-4-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)метил]бензоата (51 мг, выход 89%) получили в виде белого порошка из метил-4-[[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)метил]бензоата (60 мг, 0,105 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,27 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,81 (3H, с), 3,24 (2H, д, J=6,0 Гц), 3,44 (2H, с), 3,78-3,89 (5H, м), 4,28 (2H, д, J=5,5 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,27-7,38 (5H, м), 7,94 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,54 (3H, уш.с).

#### Пример 344

Дигидрохлорид 5-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]пиразин-2-карбоновой кислоты 1)

Метил-5-[[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]пиразин-2-карбоксилат (1,35 г, выход 98%) получали в виде бесцветного масла из 5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,00 г, 2,43 ммоль) и метил-5-(бромметил)пиразин-2-карбоксилата (0,51 г, 2,21 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,27 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,58 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,06 (3H, с), 4,12-4,16 (2H, м), 4,22 (1H, уш.с), 5,13 (2H, с), 7,02 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,10 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,36 (1H, д, J=1,3 Гц), 9,19 (1H, д, J=1,3 Гц).

2) 5-[[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]пиразин-2-карбоновую кислоту (600 мг, выход 45%) получали в виде бесцветного масла из метил-5-[[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]пиразин-2-карбоксилата (1,35 г, 2,40 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,28 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,59 (3H, с), 2,82 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,11-4,19 (2H, м), 4,24 (1H, уш.с), 5,18 (2H, с), 7,04 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,12 (2H, д, J=7,2 Гц), 8,20 (1H, с), 9,30 (1H, с).

3) Дигидрохлорид 5-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]пиразин-2-карбоновой кислоты (497 мг, выход 76%) получали в виде желтого твердого вещества из 5-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]пиразин-2-карбоновой

кислоты (600 мг, 1,09 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).  
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,26 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,62 (3H, уш.с), 2,94 (2H, уш.с), 3,80 (2H, д, J=4,7 Гц), 5,23 (2H, с), 7,08-7,18 (4H, м), 8,38 (3H, уш.с), 8,43 (1H, д, J=1,3 Гц), 9,10 (1H, д, J=1,3 Гц).

**Пример 345**

Дигидрохлорид

4-бромбензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

Дигидрохлорид

4-бромбензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (628 мг, выход 90%) получали в виде белого твердого вещества из

4-бромбензил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,73 г, 1,26 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,14-2,27 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,87 (2H, уш.с), 3,80 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,97 (2H, с), 7,00 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,12 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,19 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,50 (2H, д, J=8,5 Гц), 8,26 (3H, уш.с).

**Пример 346**

Дигидрохлорид

{[5-[(2-бромфенокси)метил]-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}amina

1)

трет-Бутил{[5-[(2-бромфенокси)метил]-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (640 мг, выход 46%) получали в виде белого твердого вещества из

трет-бутил{[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (1,00 г, 2,51 ммоль) и

2-бромфенола (478 мг, 2,76 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,19-2,28 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,69 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,08-4,11 (2H, м), 4,24 (1H, уш.с), 4,67 (2H, с), 6,65 (1H, дд, J=8,1, 1,3 Гц), 6,79-6,84 (1H, м), 7,07 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,12-7,19 (3H, м), 7,51 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц).

2) Дигидрохлорид

{[5-[(2-бромфенокси)метил]-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}amina (458 мг, выход 75%) получали в виде белого твердого вещества из

трет-бутил{[5-[(2-бромфенокси)метил]-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (640 мг, 1,16 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,30 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,91 (3H, уш.с), 3,20 (2H, уш.с), 3,79-3,90 (2H, м), 4,79 (2H, с), 6,89-6,95 (2H, м), 7,25-7,36 (5H, м), 7,58 (1H, дд, J=7,7, 1,5 Гц), 8,48 (3H, уш.с).

**Пример 347**

Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-3-метоксибензойной кислоты

1) 2-Метокси-4-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (1,15 г, выход 100%) получали в виде бесцветного масла из 5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,80 г, 1,94 ммоль) и метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоата (503 мг, 1,94 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,38 (9H, с), 2,15-2,24 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,77 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,85 (3H, с), 3,93 (3H, с), 4,10-4,16 (2H, м), 4,20 (1H, уш.с), 5,06 (2H, с), 6,96 (1H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,03 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,10 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,48-7,53 (2H, м).

2)

4-[[5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-3-метоксибензойную кислоту (1,10 г, выход 97%) получали в виде бесцветного масла из 2-метокси-4-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,15 г, 1,94 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,26 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,80 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 3,86 (3H, с), 4,11-4,16 (2H, м), 4,23 (1H, уш.с), 5,08 (2H, с), 6,97 (1H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,04 (2H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,11 (2H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,53 (1H, с), 7,58 (1H, д,  $J=7,9$  Гц).

3) Дигидрохлорид

4-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-3-метоксибензойной кислоты (247 мг, выход 74%) получали в виде белого твердого вещества из 4-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-3-метоксибензойной кислоты (0,35 г, 0,607 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 2,17-2,26 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,84 (2H, уш.с), 3,79 (2H, д,  $J=5,7$  Гц), 3,83 (3H, с), 5,03 (2H, с), 6,96 (1H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,13 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,18 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,42-7,45 (1H, м), 7,46 (1H, с), 8,19 (3H, уш.с).

**Пример 348**

Дигидрохлорид

4-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-2-метоксибензойной кислоты

1) 3-Метокси-4-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (680 мг, выход 94%) получали в виде бесцветного масла из 5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,50 г, 1,22 ммоль) и метил-4-(бромметил)-2-метоксибензоата (315 мг, 1,22 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (6H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,25 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,78 (2H, д,  $J=7,4$  Гц), 3,86 (3H, с), 3,90 (3H, с), 4,11-4,13 (2H, м), 4,21 (1H, уш.с), 4,94 (2H, с), 6,65 (1H, дд,  $J=8,0, 1,4$  Гц), 6,75 (1H, д,  $J=1,1$  Гц), 6,99 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,08 (2H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,70 (1H, д,  $J=7,9$  Гц).

2)

4-[(5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]-2-метоксибензойную кислоту (550 мг, выход 83%) получали в виде бесцветного масла из  
 3-метокси-4-(метоксикарбонил)бензил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-  
 6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (680 мг, 1,15 ммоль) способом  
 подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,25 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,04 (3H, с), 4,11-4,13 (2H, м), 4,20 (1H, уш.с), 4,98 (2H, с), 6,77 (1H, д, J=9,4 Гц), 6,84 (1H, с), 6,99 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,07 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,08 (1H, д, J=7,9 Гц).

### 3) Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]-2-метоксибензойной кислоты (240 мг, выход 85%) получали в виде белого твердого вещества из  
 4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]-2-метоксибензойной кислоты (293 мг, 0,509 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,26 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,58 (3H, уш.с), 2,93 (2H, уш.с), 3,78 (3H, с), 3,81 (2H, д, J=4,5 Гц), 5,01 (2H, с), 6,62 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,92 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,12-7,22 (4H, м), 7,55 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,37 (3H, уш.с).

### Пример 349

#### Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил]амино]метил]бензойной кислоты  
 1)

4-[(5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил]амино]метил]бензойную кислоту (182 мг, выход 94%) получали в виде белого порошка из  
 метил-4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил]амино]метил]бензоата (200 мг, 0,349 ммоль)  
 способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,92 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,34 (9H, с), 2,10-2,24 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,38 (3H, с), 2,58 (2H, с), 3,22 (2H, с), 3,77 (2H, д, J=3,0 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,27 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,74 (1H, с), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,90 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,17 (1H, с).

### 2) Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил]амино]метил]бензойной кислоты (135 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из

4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил]амино]метил]бензойной кислоты (150 мг, 0,268 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,07-2,24 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,78 (3H, с), 3,10 (2H, с), 3,41 (2H, с), 3,78 (2H, с), 4,27 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,26-7,34 (4H, м), 7,92 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,33 (3H, уш.с), 8,45 (1H, уш.с).

### Пример 350

#### Дигидрохлорид



N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]изоксазол-4-карбоксамида  
Дигидрохлорид

5 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]изоксазол-4-карбоксамида (173 мг, выход 76%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и  
10 изоксазол-4-карбонилхлорида (100 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,31 (1H, м), 2,53 (3H, с), 2,94 (2H, с), 3,82 (2H, уш.с), 7,09 (1H, с), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,28 (3H, уш.с), 8,73 (1H, уш.с), 10,59 (1H, уш.с).

**Пример 351**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]фуран-2-карбоксамида

20 Дигидрохлорид  
N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]фуран-2-карбоксамида (190 мг, выход 85%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и  
25 фуран-2-карбонилхлорида (100 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,09-2,30 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,58 (3H, с), 3,04 (2H, уш.с), 3,83 (2H, с), 6,61 (1H, дд, J=1,8, 3,3 Гц), 7,14 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,21 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,25 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,84 (1H, с), 8,37 (3H, уш.с), 9,98 (1H, уш.с).

**Пример 352**

Дигидрохлорид

35 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-метилбензамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-метилбензамида (211 мг, выход 87%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфеил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и  
40 4-метилбензоилхлорида (116 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,22-2,32 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,32 (3H, с), 2,57 (3H, с), 3,01 (2H, уш.с), 3,84 (2H, с), 7,21-7,27 (6H, м), 7,55 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,32 (3H, уш.с), 9,88 (1H, уш.с).

**Пример 353**

Дигидрохлорид

50 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-трет-бутилбензамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

4-трет-бутилбензамида (211 мг, выход 83%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и 4-трет-бутилбензоилхлорида (147 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,27 (9H, с), 2,22-2,31 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,56 (3H, с), 3,01 (2H, уш.с), 3,84 (2H, с), 7,21-7,26 (4H, м), 7,44 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,60 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,32 (3H, уш.с), 9,91 (1H, уш.с).

**Пример 354**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-хлорбензамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-хлорбензамида (203 мг, выход 82%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

4-хлорбензоилхлорида (131 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,30 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,08 (2H, уш.с), 3,86 (2H, с), 7,25 (4H, с), 7,52 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,67 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,41 (3H, уш.с), 10,20 (1H, уш.с).

**Пример 355**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-цианобензамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-цианобензамида (209 мг, выход 86%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

4-цианобензоилхлорида (126 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,10-2,31(1H, м), 2,31 (3H, с), 2,59 (3H, с), 3,02 (2H, уш.с), 3,85 (2H, с), 7,24 (4H, с), 7,76 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,94 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,36(3H, уш.с), 10,36 (1H, уш.с).

**Пример 356**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-трифторметилбензамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-трифторметилбензамида (209 мг, выход 86%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

4-трифторметилбензоилхлорида (156 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,21-2,32 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,96 (2H, уш.с), 3,83 (2H, с), 7,22 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,78 (2H, д, J=

7,8 Гц), 7,82 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,27 (3H, уш.с), 10,21 (1H, уш.с).

**Пример 357**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]фуран-3-карбоксамид

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]фуран-3-карбоксамид (190 мг, выход 85%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и фуран-3-карбонилхлорида (100 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,21-2,32 (1H, м), 2,55 (3H, с), 2,98 (3H, с), 3,82 (2H, уш.с), 6,74 (1H, с), 7,20 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,25 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,69 (1H, с), 8,15 (1H, с), 8,30 (3H, уш.с), 9,74 (1H, уш.с).

**Пример 358**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]тиофен-3-карбоксамид

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]тиофен-3-карбоксамид (233 мг, выход 99%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и тиофен-3-карбонилхлорида (110 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,31 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,59 (3H, с), 3,05 (2H, уш.с), 3,84 (2H, с), 7,24 (4H, с), 7,36 (1H, дд, J=1,2, 5,1 Гц), 7,56 (1H, дд, J=5,1, 2,7 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,35 (3H, уш.с), 9,91 (1H, уш.с).

**Пример 359**

Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси]метил]-3-фторбензойной кислоты

2-Фтор-4-(метоксикарбонил)бензил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (650 мг, выход 92%) получали в виде бесцветного масла из 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,50 г, 1,21 ммоль) и метил-4-(бромметил)-3-фторбензоата (299 мг, 1,21 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,25 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,94 (3H, с), 4,09-4,13 (2H, м), 4,20 (1H, уш.с), 5,05 (2H, с), 6,98-7,09 (5H, м), 7,64-7,71 (2H, м).

2)

4-[(5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-3-фторбензойную кислоту (450 мг, выход 71%) получали в виде бесцветного масла из 2-фтор-4-(метоксикарбонил)бензил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (650 мг, 1,12 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, с), 2,13-2,25 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,80 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,09-4,16 (2H, м), 4,22 (1H, уш.с), 5,07 (2H, с), 7,00-7,12 (5H, м), 7,70-7,76 (2H, м).

3) Дигидрохлорид

4-[[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-3-фторбензойной кислоты (329 мг, выход 76%) получали в виде белого твердого вещества из

4-[[[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-3-фторбензойной кислоты (450 мг, 0,797 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,23 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,86 (2H, уш.с), 3,78 (2H, д, J=5,5 Гц), 5,11 (2H, с), 7,07-7,13 (4H, м), 7,18 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,60-7,69 (2H, м), 8,23 (3H, уш.с).

**Пример 360**

Дигидрохлорид

4-[[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-3-хлорбензойной кислоты 1)

2-Хлор-4-(метоксикарбонил)бензил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (518 мг, выход 99%) получали в виде бесцветного масла из 5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,36 г, 0,873 ммоль) и метил-4-(бромметил)-3-хлорбензоата (230 мг, 0,873 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,94 (3H, с), 4,11-4,13 (2H, м), 4,22 (1H, уш.с), 5,11 (2H, с), 7,02-7,04 (3H, м), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,78 (1H, дд, J=8,0, 1,6 Гц), 7,99 (1H, д, J=1,5 Гц).

2)

4-[[[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-3-хлорбензойную кислоту (420 мг, выход 83%) получали в виде белого твердого вещества из 2-хлор-4-(метоксикарбонил)бензил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (518 мг, 0,870 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,22-2,33 (4H, м), 2,59 (3H, уш.с), 2,82 (2H, уш.с), 4,09-4,17 (2H, м), 4,25 (1H, уш.с), 5,13 (2H, с), 7,01-7,14 (5H, м), 7,83 (1H, дд, J=8,0, 1,6 Гц), 8,04 (1H, д, J=1,5 Гц).

3) Дигидрохлорид

4-[[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-3-хлорбензойной кислоты (265 мг, выход 66%) получали в виде белого твердого вещества из

4-[[[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]-3-хлорбензойной кислоты (420 мг, 0,722 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,24 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,86 (2H, уш.с), 3,79 (2H, д, J=5,3 Гц), 5,14 (2H, с), 7,13 (4H, с), 7,16 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,78 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,90 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,25 (3H, уш.с).

#### Пример 361

Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]изофталевой кислоты  
1)

Диметил-4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]изофталат (1,12 г, выход 99%)  
15 получали в виде бесцветного масла из

5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,75 г, 1,82 ммоль) и диметил-4-(бромметил)изофталата (522 мг, 1,82 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,26 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,91 (3H, с), 3,96 (3H, с), 4,11-4,16 (2H, м), 4,23 (1H, уш.с), 5,45 (2H, с), 6,99 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,06 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,13 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,99 (1H, дд, J=8,1, 1,9 Гц), 8,59 (1H, д, J=1,9 Гц).

2)  
4-[(5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]изофталевою кислоту (750 мг, выход 68%) получали в виде бесцветного масла из  
30 диметил-4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]изофталата (1,12 г, 1,81 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,38 (9H, с), 2,23-2,35 (4H, м), 2,58 (3H, с), 2,86 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,11-4,21 (2H, м), 4,35 (1H, уш.с), 5,48 (2H, с), 7,01-7,17 (5H, м), 7,96-  
35 8,08 (1H, м), 8,64-8,75 (1H, м).

3) Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]изофталевой кислоты (362 мг, выход 90%) получали в виде белого твердого вещества из  
40 4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]изофталевой кислоты (420 мг, 0,711 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,27 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,57 (3H, уш.с), 2,90 (2H, уш.с), 3,82 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,42 (2H, с), 7,01 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,19 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,97 (1H, дд, J=8,1, 1,9 Гц), 8,31 (3H, уш.с), 8,42 (1H, д, J=1,9 Гц).

#### Пример 362

50 Тригидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-[4-(диметиламино)фенил]ацетамида  
1)

трет-Бутил{[5-(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-2-оксоэтил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (450 мг, выход 71%) получали в виде белого порошка из

5 [5-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (500 мг, 1,17 ммоль) и 4-(диметиламино)анилина (500 мг, 3,67 ммоль) способом подобно способу примера 311-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,27 (1H, м), 2,40 (3H, с), 10 2,63 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 2,90 (6H, с), 3,42 (2H, с), 4,06 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 6,58 (1H, уш.с), 6,66 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,02 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,18 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,7 Гц).

2) Тригидрохлорид

15 2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-[4-(диметиламино)фенил]ацетамида (62 мг, выход 42%) получали в виде фиолетового порошка из

трет-бутил{[5-(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-2-оксоэтил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (100 мг, 0,268 ммоль) способом 20 подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,13-2,28 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,76 (3H, с), 3,01 (6H, с), 3,13 (2H, с), 3,77-3,86 (5H, м), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,35 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,51 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,56 (3H, уш.с).

25 **Пример 363**

Этил-5-(аминометил)-4-(4-метилфенил)-2,6-динеопентилникотинат

1) Смесь 3-этокси-3-оксопропионата калия (7,6 г, 45 ммоль), хлорида магния (2,8 г, 30 ммоль) и тетрагидрофурана (75 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 ч.

30 Полученной суспензии давали остыть до комнатной температуры, затем добавляли по каплям реакционную смесь, полученную перемешиванием смеси трет-бутилуксусной кислоты (3,5 г, 30 ммоль), N,N'-карбонилдиимидазола (5,8 г, 36 ммоль) и тетрагидрофурана (50 мл), при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакционную 35 смесь распределяли между этилацетатом и 0,5н. хлористоводородной кислотой. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 40 этил-5,5-диметил-3-оксогексаноата в виде неочищенного продукта (5,9 г). Смесь неочищенного продукта (5,9 г), ацетата аммония (9,8 г, 127 ммоль), уксусной кислоты (1,45 мл, 25 ммоль) и толуола (200 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником, используя ловушку Дина-Старка, в течение 17 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, промывали насыщенным раствором соли 45 и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-3-амино-5,5-диметилгекс-2-еноата (2,5 г, выход 52%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (9H, с), 1,27 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,98 (2H, с), 4,11 (2H, кв, J=7,2 Гц), 4,45 (2H, уш.с), 8,05 (1H, с).

2)

Этил-5-циано-4-(4-метилфенил)-2,6-динеопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

(3,5 г, выход 65%) получали в виде белого порошка из 5,5-диметил-3-оксогексаннитрила (2,4 г, 13 ммоль), п-толуальдегида (1,6 г, 13 ммоль) и этил-3-амино-5,5-диметилгекс-2-еноата (2,5 г, 13 ммоль) способом подобно способу примера 1-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (9H, c), 1,03 (9H, c), 1,17 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,06 (1H, д, J=13,7 Гц), 2,27 (1H, д, J=13,7 Гц), 2,31 (3H, c), 2,52 (1H, д, J=13,7 Гц), 3,34 (1H, д, J=13,7 Гц), 3,95-4,10 (2H, м), 4,63 (1H, c), 5,44 (1H, уш.с), 7,09 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,0 Гц).

3) Этил-5-циано-4-(4-метилфенил)-2,6-динеопентилникотинат (3,2 г, выход 96%) получали в виде белого порошка из этил-5-циано-4-(4-метилфенил)-2,6-динеопентил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (3,4 г, 8,2 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,91 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,01 (9H, c), 1,08 (9H, c), 2,40 (3H, c), 2,87 (2H, c), 3,02 (2H, c), 3,99 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,20-7,30 (4H, м).

4) Этил-5-(аминометил)-4-(4-метилфенил)-2,6-динеопентилникотинат (0,91 г, выход 90%) получали в виде бесцветного масла из этил-5-циано-4-(4-метилфенил)-2,6-динеопентилникотината (1,0 г, 2,5 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,89 (3H, т, J=7,2 Гц), 0,99 (9H, c), 1,04 (9H, c), 1,33 (2H, уш.с), 2,38 (3H, c), 2,78 (2H, c), 2,88 (2H, c), 3,72 (2H, c), 3,89 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,12 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,0 Гц).

#### Пример 364

Дигидрохлорид 3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}пропан-1-ола

1) Смесь [5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метилметансульфоната (1,91 г, 4,01 ммоль), 1,3-пропандиола (3,05 г, 40,1 ммоль), гидрида натрия (60% в масле, 1,60 г, 40,1 ммоль) и тетрагидрофурана (5 мл) перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и добавляли 1н. хлористоводородную кислоту для остановки реакции. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил{[5-[(3-гидроксипропокси)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (840 мг, выход 46%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, c), 1,70-1,80 (2H, м), 2,16-2,27 (1H, м), 2,42 (3H, c), 2,63 (3H, c), 2,75 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,40 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,70 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,06 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,10 (2H, c), 4,20 (1H, уш.с), 7,03 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Дигидрохлорид 3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}пропан-1-ола (15 мг, выход 100%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-[(3-гидроксипропокси)метил]-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (18 мг, 0,0394 ммоль) способом

подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,70-2,3 (2H, м), 2,38 (3H, с), 2,75 (2H, с), 3,35-4,20 (6H, м), 4,06 (2H, д, J=4,5 Гц), 4,11 (2H, д, J=4,5 Гц), 7,00 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,51 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,56 (3H, уш.с).

**Пример 365**

Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси)метил]фталевой кислоты  
1)

Диметил-4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси)метил]фталат (1,68 г, выход 95%) получали в виде бесцветного масла из

5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,18 г, 2,86 ммоль) и диметил-4-(бромметил)фталата (820 мг, 2,86 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,92 (3H, с), 3,93 (3H, с), 4,11-4,15 (2H, м), 4,21 (1H, уш.с), 4,95 (2H, с), 7,00 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,09 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,16 (1H, дд, J=7,9, 1,7 Гц), 7,47 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,62 (1H, д, J=7,7 Гц).

2)

4-[(5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси)метил]фталевою кислоту (1,60 г, выход 99%) получали в виде бесцветного масла из диметил-4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси)метил]фталата (1,68 г, 2,72 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,27 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,67 (3H, уш.с), 3,10 (2H, д, J=7,0 Гц), 4,23 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,51 (1H, уш.с), 5,01 (2H, с), 7,07 (2H, с), 7,21-7,24 (3H, м), 8,03 (1H, с), 8,13 (1H, д, J=7,9 Гц).

3) Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси)метил]фталевой кислоты (396 мг, выход 84%) получали в виде белого твердого вещества из

4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси)метил]фталевой кислоты (0,49 г, 0,830 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,17-2,26 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,56 (3H, уш.с), 2,91 (2H, уш.с), 3,81 (2H, д, J=4,9 Гц), 5,05 (2H, с), 7,13 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,17-7,21 (3H, м), 7,39 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,59 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,32 (3H, уш.с).

**Пример 366**

Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси)метил]-2-фторбензойной кислоты  
1)

4-Бром-3-фторбензил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (1,36 г, выход 78%) получали в виде бесцветного масла из 5-



{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,20 г, 2,91 ммоль) и (4-бром-3-фторфенил)метанола (597 мг, 2,91 ммоль) способом подобно способу примера 247-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,16-2,25 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,11-4,16 (2H, м), 4,21 (1H, уш.с), 4,86 (2H, с), 6,61-6,65 (1H, м), 7,00-7,06 (3H, м), 7,12-7,19 (3H, м).

2)

3-Фтор-4-(метоксикарбонил)бензил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (520 мг, выход 39%) получали в виде желтого масла из 4-бром-3-фторбензил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (1,36 г, 2,27 ммоль) способом подобно способу примера 231-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,15-2,25 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,94 (3H, с), 4,09-4,15 (2H, м), 4,21 (1H, уш.с), 4,94 (2H, с), 6,81-6,85 (1H, м), 7,00 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,10 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,63-7,67 (2H, м).

3)

4-[(5-{[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси]метил]-2-фторбензойную кислоту (480 мг, выход 94%) получали в виде бесцветного масла из 3-фтор-4-(метоксикарбонил)бензил-5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (520 мг, 0,899 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,16-2,26 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,81 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,09-4,16 (2H, м), 4,24 (1H, уш.с), 4,96 (2H, с), 6,88-6,92 (1H, м), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,11 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,69-7,73 (2H, м).

4) Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси]метил]-2-фторбензойной кислоты (192 мг, выход 42%) получали в виде белого твердого вещества из 4-[(5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил)окси]метил]-2-фторбензойной кислоты (480 мг, 0,850 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,12-2,26 (1H, м), 2,30 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,86 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,79 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,05 (2H, с), 7,05-7,16 (5H, м), 7,59-7,64 (2H, м), 8,24 (3H, уш.с).

**Пример 367**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-3-карбоксамид

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-3-карбоксамид (172 мг, выход 66%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-3-карбонилхлорида (150 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,10 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,00-2,09 (2H, м), 2,11-2,31 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,44 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,59 (3H, с), 2,93 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,06 (2H, с), 3,85 (2H, с), 7,24 (4H, с), 8,35 (1H, с), 8,36 (3H, уш.с), 11,42 (1H, уш.с).

**Пример 368**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
2-фенил-1,3-тиазол-4-карбоксамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
2-фенил-1,3-тиазол-4-карбоксамида (155 мг, выход 57%) получали в виде белого  
порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и  
2-фенил-1,3-тиазол-4-карбонилхлорида (167 мг, 0,75 ммоль) способом подобно  
способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,29 (1H, м), 2,28 (3H, с), 2,61 (3H, с), 3,04 (2H, с), 3,85 (2H, с), 7,26 (4H, с), 7,53-7,55 (3H, м), 7,95-7,98 (2H, м), 8,35 (1H, с), 8,36 (3H, уш.с), 9,85 (1H, уш.с).

**Пример 369**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиразин-2-карбоксамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиразин-2-карбоксамида (157 мг, выход 63%) получали в  
виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и  
пиразин-2-карбонилхлорида (107 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу  
примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,28 (1H, м), 2,27 (3H, с), 2,63 (3H, с), 3,12 (2H, с), 3,85 (2H, с), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,46 (3H, уш.с), 8,70 (1H, с), 8,88 (1H, с), 9,08 (1H, с), 10,48 (1H, уш.с).

**Пример 370**

Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетил]оксиметил]бензойной кислоты

1) бн. Хлористоводородную кислоту (200 мл) добавляли к  
трет-бутил{[5-(цианометил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамату (16 г, 37 ммоль) и смесь перемешивали  
при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь промывали смешанным растворителем  
тетрагидрофуран-толуол (1:2) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток  
растворяли в воде и подщелачивали добавлением 4н. водного раствора гидроксида  
натрия. Полученный подщелоченный раствор промывали этилацетатом и  
концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли

тетрагидрофуран (100 мл) и воду (50 мл) и смесь энергично перемешивали. Добавляли по каплям ди-трет-бутилдикарбонат (8,5 мл, 37 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавляли к реакционной смеси 1н.

5 хлористоводородную кислоту для подкисления водного слоя и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из смеси гексан-этилацетат с получением  
 10 [5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]уксусной кислоты (13 г, выход 80%) в виде белого порошка.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09 (9H, с), 1,39 (9H, с), 2,43 (3H, с), 2,82 (3H, д, J=20 Гц), 3,34 (2H, уш.с), 3,43 (2H, уш.с), 4,05-4,25 (2H, м), 4,35-4,50 (1H, м), 6,97 (2H, дд, J=7,5, 24 Гц), 7,26 (2H, дд, J=7,5, 29 Гц).

15 2) Смесь  
 [5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]уксусной кислоты (0,50 г, 1,1 ммоль), триэтиламина (0,17 мл, 1,3 ммоль) и тетрагидрофурана (20 мл) охлаждали льдом и добавляли по каплям раствор 2,4,6-трихлорбензоилхлорид (0,31 г, 1,3 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл).  
 20 Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и к раствору добавляли 2-оксо-2-фенилэтил-4-(гидроксиметил)бензоат (0,37 г, 1,4 ммоль) и  
 25 4-диметиламинопиридин (0,17 г, 1,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали последовательно 0,1М водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.  
 30 Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением  
 2-оксо-2-фенилэтил-4-[[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетил}окси]метил]бензоата (0,63 г,  
 35 выход 80%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 1,37 (9H, с), 2,39 (3H, с), 2,49 (3H, с), 2,84 (2H, с), 3,43 (2H, с), 4,08 (2H, д, J=4,0 Гц), 4,15-4,25 (1H, м), 5,11 (2H, с), 5,59 (2H, с), 6,94 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,45-7,55 (2H, м), 7,60-7,70 (1H, м), 7,95-8,00 (2H, м), 8,11 (2H, д, J=8,3 Гц).

40 3)  
 2-Оксо-2-фенилэтил-4-[[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетил}окси]метил]бензоат (0,61 г, 0,88 ммоль) растворяли в этилацетате (2 мл) и воде (2 мл), к полученному раствору  
 45 последовательно добавляли уксусную кислоту (5 мл) и порошок цинка (0,42 г, 6,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.  
 50 Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и дополнительно перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат с получением  
 4-[[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]ацетил}окси)метил]бензойной кислоты (0,29 г, выход 48%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, c), 1,36 (9H, c), 2,38 (3H, c), 2,47 (3H, c), 2,88 (2H, c), 3,43 (2H, c), 4,10 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,15-4,25 (1H, м), 5,11 (2H, c), 6,94 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,07 (2H, д, J=8,1 Гц).

4) Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетил}окси)метил]бензойной кислоты (0,22 г, выход 92,4%) получали в виде бледно-желтого порошка из 4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетил}окси)метил]бензойной кислоты (0,25 г, 0,44 ммоль) способом подобно способу примера 276-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (9H, c), 2,37 (3H, c), 2,73 (3H, уш.с), 3,00-3,30 (2H, м), 3,57 (2H, уш.с), 3,82 (2H, уш.с), 5,11 (2H, c), 7,09 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,28 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,94 (2H, д, J=8,2 Гц), 8,19 (3H, уш.с).

**Пример 371**

Дигидрохлорид

2-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]фуран-3-карбоновой кислоты 1) [3-(Метоксикарбонил)-2-фурил]метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (320 мг, выход 47%) получали в виде бесцветного масла из 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (0,50 г, 1,22 ммоль) и метил-2-(бромметил)фуран-3-карбоксилата (266 мг, 1,22 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, c), 2,15-2,26 (1H, м), 2,37 (3H, c), 2,55 (3H, c), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,82 (3H, c), 4,09-4,13 (2H, м), 4,19 (1H, уш.с), 5,27 (2H, c), 6,68 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,00 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,11 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,31 (1H, д, J=1,9 Гц).

2)

2-[(5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]фуран-3-карбоновую кислоту (310 мг, выход 99%) получали в виде бесцветного масла из [3-(метоксикарбонил)-2-фурил]метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (320 мг, 0,581 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, c), 2,13-2,22 (1H, м), 2,37 (3H, c), 2,55 (3H, c), 2,80 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,09-4,16 (2H, м), 4,23 (1H, уш.с), 5,27 (2H, c), 6,72 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,13 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,34 (1H, д, J=1,9 Гц).

3) Дигидрохлорид

2-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]фуран-3-карбоновой кислоты (241 мг, выход 81%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из 2-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбонил}окси)метил]фуран-3-карбоновой кислоты (310 мг, 0,577 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,25 (1H, м), 2,35 (3H, c), 2,53 (3H,

уш.с), 2,90 (2Н, уш.с), 3,80 (2Н, д, J=5,1 Гц), 5,26 (2Н, с), 6,71 (1Н, д, J=1,9 Гц), 7,12 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,19 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,72 (1Н, д, J=1,9 Гц), 8,32 (3Н, уш.с).

### Пример 372

Дигидрохлорид

5 4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси)метил]-3-нитробензойной кислоты  
1)

4-(Метоксикарбонил)-2-нитробензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-  
10 6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (1,91 г, выход 63%) получали в виде бесцветного масла из 5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,91 г, 4,63 ммоль) и метил-4-(гидроксиметил)-3-нитробензоата (978 мг, 4,63 ммоль) способом подобно способу примера 247-1).

15 <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9Н, с), 2,18-2,28 (1Н, м), 2,34 (3Н, с), 2,57 (3Н, с), 2,79 (2Н, д, J=7,4 Гц), 3,99 (3Н, с), 4,10-4,17 (2Н, м), 4,23 (1Н, уш.с), 5,41 (2Н, с), 7,03-7,09 (3Н, м), 7,13 (2Н, д, J=7,9 Гц), 8,08 (1Н, дд, J=8,1, 1,5 Гц), 8,68 (1Н, д, J=1,5 Гц).  
2)

20 4-[(5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси)метил]-3-нитробензойную кислоту (300 мг, выход 93%) получали в виде бесцветного масла из 4-(метоксикарбонил)-2-нитробензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-  
25 6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (0,33 г, 0,545 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9Н, с), 2,18-2,34 (4Н, м), 2,59 (3Н, с), 2,83 (2Н, д, J=6,8 Гц), 4,10-4,18 (2Н, м), 4,26 (1Н, уш.с), 5,42 (2Н, с), 7,02-7,20 (5Н, м), 8,12-  
8,16 (1Н, м), 8,73 (1Н, с).

30 3) Дигидрохлорид

4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси)метил]-3-нитробензойной кислоты (247 мг, выход 86%) получали в виде белого твердого вещества из  
35 4-[(5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)карбонил]окси)метил]-3-нитробензойной кислоты (300 мг, 0,507 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6Н, д, J=6,8 Гц), 2,16-2,25 (1Н, м), 2,29 (3Н, с), 2,60 (3Н, уш.с), 2,94-3,00 (2Н, м), 3,81 (2Н, д, J=5,5 Гц), 5,42 (2Н, с), 7,17 (4Н, с), 7,24 (1Н, д, J=8,1 Гц), 8,13 (1Н, дд, J=8,1, 1,7 Гц), 8,39 (3Н, уш.с), 8,48 (1Н, д, J=1,7 Гц).

### Пример 373

Дигидрохлорид

метил-3-[[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
45 6-неопентилпиридин-3-ил]метокси]-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата  
1)

Этил-3-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
6-неопентилпиридин-3-ил]метокси]-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат (2,34 г, выход 81%) получали в виде бесцветного масла из  
50 трет-бутил[[5-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил]карбамата (2,09 г, 5,07 ммоль) и этил-3-гидрокси-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (863 мг, 5,07 ммоль) способом

подобно способу примера 183-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03 (9H, c), 1,26-1,28 (3H, м), 1,37 (9H, c), 2,36 (3H, c), 2,66 (3H, c), 2,86 (2H, c), 3,68 (3H, c), 4,13 (1H, уш.с), 4,23 (2H, кв,  $J=7,1$  Гц), 4,90 (2H, c), 7,11 (2H, д,  $J=8,3$  Гц), 7,16 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,62 (1H, c).

2)

3- $\{[5-\{[(\text{трет-Бутоксикарбонил)амино}]метил\}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси\}-1-метил-1\text{H}$ -пиразол-4-карбоновую кислоту (2,22 г, выход 99%) получали в виде бесцветного масла из

этил-3- $\{[5-\{[(\text{трет-бутоксикарбонил)амино}]метил\}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси\}-1-метил-1\text{H}$ -пиразол-4-карбоксилата (2,34 г, 4,14 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,04 (9H, c), 1,37 (9H, c), 2,35 (3H, c), 2,66 (3H, c), 2,88 (2H, c), 3,70 (3H, c), 4,09-4,18 (2H, м), 4,24 (1H, уш.с), 4,95 (2H, c), 7,08 (2H, д,  $J=7,5$  Гц), 7,18 (2H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,68 (1H, c).

3)

Метил-3- $\{[5-\{[(\text{трет-бутоксикарбонил)амино}]метил\}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси\}-1-метил-1\text{H}$ -пиразол-4-карбоксилат (480 мг, выход 91%) получали в виде бесцветного масла из

3- $\{[5-\{[(\text{трет-бутоксикарбонил)амино}]метил\}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси\}-1-метил-1\text{H}$ -пиразол-4-карбоновой кислоты (0,51 г, 0,950 ммоль) способом подобно способу примера 305-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03 (9H, c), 1,37 (9H, c), 2,36 (3H, c), 2,66 (3H, c), 2,86 (2H, c), 3,68 (3H, c), 3,76 (3H, c), 4,09-4,17 (2H, м), 4,19 (1H, уш.с), 4,90 (2H, c), 7,10 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,16 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,62 (1H, c).

4) Дигидрохлорид

метил-3- $\{[5-(\text{аминометил})-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси\}-1-метил-1\text{H}$ -пиразол-4-карбоксилата (349 мг, выход 76%) получали в виде белого твердого вещества из

метил-3- $\{[5-\{[(\text{трет-бутоксикарбонил)амино}]метил\}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси\}-1-метил-1\text{H}$ -пиразол-4-карбоксилата (480 мг, 0,872 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,05 (9H, c), 2,38 (3H, c), 2,91 (3H, уш.с), 3,28 (2H, уш.с), 3,65 (3H, c), 3,66 (3H, c), 3,89 (2H, уш.с), 4,90 (2H, c), 7,27 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,33 (2H, д,  $J=8,1$  Гц), 8,09 (1H, c), 8,32 (3H, уш.с).

**Пример 374**

Дигидрохлорид

3- $\{[5-(\text{аминометил})-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси\}-1-метил-1\text{H}$ -пиразол-4-карбоновой кислоты

Дигидрохлорид

3- $\{[5-(\text{аминометил})-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси\}-1-метил-1\text{H}$ -пиразол-4-карбоновой кислоты (210 мг, выход 76%) получали в виде белого твердого вещества из 3- $\{[5-\{[(\text{трет-бутоксикарбонил)амино}]метил\}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси\}-1-метил-1\text{H}$ -пиразол-4-карбоновой кислоты (0,29 г, 0,540 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,04 (9H, c), 2,38 (3H, c), 2,87 (3H, уш.с), 3,23 (2H, уш.с), 3,64 (3H, c), 3,89 (2H, уш.с), 4,86 (2H, c), 7,27 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,33 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 8,00 (1H, c), 8,26 (3H, уш.с).

**Пример 375**

## Дигидрохлорид

3-{{5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил}метокси}-  
1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамида

1)

трет-Бутил{[5-({[4-(аминокарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]окси}метил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамат (110 мг, выход 18%)  
получали в виде бесцветного масла из

3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
6-неопентилпиридин-3-ил}метокси}-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,60  
г, 1,12 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,04 (9Н, с), 1,37 (9Н, с), 2,37 (3Н, с), 2,64 (3Н, с), 2,87 (2Н, с), 3,69  
(3Н, с), 4,11-4,16 (2Н, м), 4,97 (2Н, с), 5,24 (1Н, уш.с), 6,43 (1Н, уш.с), 7,01 (2Н, д, J=7,7  
Гц), 7,20 (2Н, д, J=8,3 Гц), 7,69 (1Н, с).

2) Дигидрохлорид

3-{{5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил}метокси}-  
1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамида (70,3 мг, выход 67%) получали в виде белого

твёрдого вещества из

трет-бутил{[5-({[4-(аминокарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]окси}метил)-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (110 мг, 0,205 ммоль)  
способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,04 (9Н, с), 2,38 (3Н, с), 2,91 (3Н, уш.с), 3,25 (2Н, уш.с), 3,63  
(3Н, с), 3,88 (2Н, уш.с), 4,92 (2Н, с), 6,35 (1Н, уш.с), 7,09 (1Н, уш.с), 7,27 (2Н, д, J=7,0 Гц),  
7,34 (2Н, д, J=7,5 Гц), 7,91 (1Н, с), 8,29 (3Н, уш.с).

**Пример 376**

## Дигидрохлорид

{2-[[{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил]окси]метил}фенил}уксусной кислоты

1)

2-(2-Этокси-2-оксоэтил)бензил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-

6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (980 мг, выход 70%) получали в виде  
бесцветного масла из 5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (1,00 г, 2,42 ммоль) и  
этил[2-(бромметил)фенил]ацетата (624 мг, 2,42 ммоль) способом подобно способу  
примера 169-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6Н, д, J=6,8 Гц), 1,20 (3Н, т, J=7,2 Гц), 1,38 (9Н, с), 2,15-2,26  
(1Н, м), 2,35 (3Н, с), 2,51 (3Н, с), 2,77 (2Н, д, J=7,4 Гц), 3,51 (2Н, с), 4,02-4,09 (2Н, м), 4,09-  
4,13 (2Н, м), 4,19 (1Н, уш.с), 5,02 (2Н, с), 6,99 (2Н, д, J=8,3 Гц), 7,06-7,08 (3Н, м), 7,16-7,21  
(2Н, м), 7,26-7,31 (1Н, м).

2)

{2-[[{5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил]окси]метил}фенил}уксусную кислоту (600 мг,  
выход 62%) получали в виде бесцветного масла из

2-(2-этокси-2-оксоэтил)бензил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-  
6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (980 мг, 1,71 ммоль) способом  
подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (6Н, д, J=6,8 Гц), 1,37 (9Н, с), 2,10-2,21 (1Н, м), 2,34 (3Н, с),

2,49 (3H, c), 2,76 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,53 (2H, c), 4,05-4,13 (2H, м), 4,29 (1H, уш.с), 5,01 (2H, c), 6,98 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,02-7,11 (3H, м), 7,18-7,32 (3H, м).

3) Дигидрохлорид

5 {2-[[{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил]окси]метил]фенил}уксусной кислоты (125 мг, выход 62%) получали в виде белого твердого вещества из

10 {2-[[{5-[[{трет-бутоксикарбонил}амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил]окси]метил]фенил}уксусной кислоты (210 мг, 0,374 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,16-2,28 (1H, м), 2,36 (3H, c), 2,88 (2H, уш.с), 3,47 (2H, c), 3,81 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,99 (2H, c), 6,98 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,13-7,32 (7H, м), 8,27 (3H, уш.с).

15 **Пример 377**

Дигидрохлорид 2-(2-амино-2-оксоэтил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината

1)

2-(2-Амино-2-оксоэтил)бензил-5-[[{трет-бутоксикарбонил}амино]метил]-

20 6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотинат (323 мг, выход 83%) получали в виде бесцветного масла из

25 {2-[[{5-[[{трет-бутоксикарбонил}амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}карбонил]окси]метил]фенил}уксусной кислоты (0,39 г, 0,695 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, c), 2,13-2,26 (1H, м), 2,35 (3H, c), 2,50 (3H, c), 2,76 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,47 (2H, c), 4,06-4,13 (2H, м), 4,24 (1H, уш.с), 5,01 (2H, c), 6,99 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,06-7,10 (3H, м), 7,19-7,35 (3H, м).

2) Дигидрохлорид

30 2-(2-амино-2-оксоэтил)бензил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотината (209 мг, выход 68%) получали в виде белого твердого вещества из

2-(2-амино-2-оксоэтил)бензил-5-[[{трет-бутоксикарбонил}амино]метил]-

35 6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотината (323 мг, 0,577 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,25 (1H, м), 2,36 (3H, c), 2,55 (3H, c), 2,93 (2H, уш.с), 3,32 (2H, c), 3,82 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,08 (2H, c), 6,94 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,14-7,30 (7H, м), 7,51 (1H, уш.с), 8,35 (3H, уш.с).

40 **Пример 378**

Дигидрохлорид

метил-3-[[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]етокси}тиофен-2-карбоксилата

45 1)

Метил-3-[[5-[[{трет-бутоксикарбонил}амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}тиофен-2-карбоксилат (460 мг, выход 68%) получали в виде бесцветного масла из

50 трет-бутил[[5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,50 г, 1,25 ммоль) и

метил-3-гидрокситиофен-2-карбоксилата (0,20 г, 1,25 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).



<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,39 (9H, с), 2,18-2,27 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,72 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,80 (3H, с), 4,06-4,11 (2H, м), 4,20 (1H, уш.с), 4,79 (2H, с), 6,50 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,06 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,18 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,29 (1H, д, J=5,5 Гц).

2) Дигидрохлорид метил-3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}тиофен-2-карбоксилата (126 мг, выход 84%) получали в виде белого твердого вещества из метил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}тиофен-2-карбоксилата (158 мг, 0,293 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,4 Гц), 2,15-2,28 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,88 (3H, с), 3,11 (2H, уш.с), 3,71 (3H, с), 3,82 (2H, с), 4,87 (2H, с), 6,86 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,21-7,34 (4H, м), 7,77 (1H, д, J=5,5 Гц), 8,36 (3H, уш.с).

### Пример 379

#### Дигидрохлорид

метил-4-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилата

#### 1)

Этил-4-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат (910 мг, выход 96%) получали в виде бесцветного масла из

трет-бутил{{5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (0,66 г, 1,66 ммоль) и этил-4-гидрокси-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилата (0,31 г, 1,66 ммоль) способом подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,28 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,39 (9H, с), 2,17-2,26 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,08 (2H, д, J=4,5 Гц), 4,25 (2H, кв, J=7,0 Гц), 5,13 (2H, с), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,9 Гц).

#### 2)

4-{{5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (750 мг, выход 87%) получали в виде бесцветного масла из этил-4-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилата (910 мг, 1,60 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,18-2,30 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,81 (3H, уш.с), 2,95 (2H, д, J=7,0 Гц), 4,09-4,15 (2H, м), 4,31 (1H, уш.с), 5,22 (2H, с), 7,05 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,22 (2H, д, J=7,9 Гц).

#### 3)

Метил-4-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат (420 мг, выход 77%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества из 4-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (530 мг, 0,982 ммоль) способом подобно способу примера 305-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,15-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,68 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,79 (3H, с), 4,08 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,21 (1H,

уш.с), 5,14 (2H, с), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,9 Гц).

4) Дигидрохлорид

метил-4-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-  
2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилата (342 мг, выход 85%) получали в виде

бледно-желтого твердого вещества из

метил-4-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилата (420 мг,  
0,759 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,13-2,28 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,55 (3H,  
с), 2,93 (3H, уш.с), 3,13 (2H, уш.с), 3,70 (3H, с), 3,80 (2H, уш.с), 5,17 (2H, с), 7,20-7,26 (2H,  
м), 7,31 (2H, д, J=7,4 Гц), 8,38 (3H, уш.с).

**Пример 380**

Дигидрохлорид

4-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-  
2-метил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты

Дигидрохлорид

4-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-  
2-метил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (145 мг, выход 69%) получали в виде белого

твердого вещества из

4-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (220  
мг, 0,408 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,28 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,53 (3H,  
с), 2,90 (3H, уш.с), 3,10 (2H, уш.с), 3,75-3,85 (2H, м), 5,11 (2H, с), 7,25 (2H, д, J=6,4 Гц),  
7,32 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,15-8,42 (3H, м).

**Пример 381**

Дигидрохлорид

3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-  
1-(карбоксиметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты

1)

Этил-1-ацетил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1H-пирозол-4-карбоксилат (1,12 г, выход 77%)

получали в виде белого твердого вещества из

трет-бутил{{5-(гидроксиметил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамата (1,00 г, 2,51 ммоль) и

этил-1-ацетил-3-гидрокси-1H-пирозол-4-карбоксилата (597 мг, 3,01 ммоль) способом  
подобно способу примера 214-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,31 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,39 (9H, с), 2,14-2,27  
(1H, м), 2,36 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=7,4 Гц), 4,09 (2H, д, J=5,1 Гц),  
4,20 (1H, уш.с), 4,28 (2H, кв, J=7,1 Гц), 5,01 (2H, с), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,9  
Гц), 8,49 (1H, с).

2) К раствору

этил-1-ацетил-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1H-пирозол-4-карбоксилата (0,86 г, 1,49 ммоль)

в смеси тетрагидрофуран (10 мл)-метанол (5 мл) добавляли насыщенный водный  
раствор гидрокарбоната натрия (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом,

промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением  
 5 этил-3-{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1Н-пиразол-4-карбоксилата (798 мг, выход 99%)  
 в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,91 (3Н, д, J=6,6 Гц), 0,97 (3Н, д, J=6,6 Гц), 1,24-1,29 (3Н, м), 1,40-1,46 (9Н, м), 2,19-2,28 (1Н, м), 2,36 (3Н, уш.с), 2,65-2,78 (5Н, м), 3,87-4,04 (2Н, м), 4,08-  
 10 4,35 (5Н, м), 4,87 (1Н, уш.с), 6,91-7,01 (2Н, м), 7,07-7,15 (2Н, м), 7,84 (1Н, с).

3) К раствору

этил-3-{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1,09 г, 2,03 ммоль)  
 15 в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 98 мг, 2,44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин.

Добавляли к реакционной смеси трет-бутилбромацетат (0,36 мл, 2,44 ммоль) и смесь перемешивали при нагревании при 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и сушили над  
 20 безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-3-{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)-  
 25 1Н-пиразол-4-карбоксилата (960 мг, выход 72%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,28 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,39 (9Н, с), 1,44 (9Н, с), 2,14-2,25 (1Н, м), 2,36 (3Н, с), 2,66 (3Н, с), 2,76 (2Н, д, J=7,4 Гц), 4,08 (2Н, д, J=4,9 Гц), 4,17-4,27 (3Н, м), 4,52 (2Н, с), 4,91 (2Н, с), 7,09 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,16 (2Н, д, J=8,1 Гц),  
 30 7,73 (1Н, с).

4) К смешанному раствору

этил-3-{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)-  
 35 1Н-пиразол-4-карбоксилата (960 мг, 1,48 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (15 мл)-метанол (10 мл) добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (10 мл) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и подкисляли 0,5н.

хлористоводородной кислотой. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.  
 40 Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 3-{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-(карбоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (838 мг, выход 99%) в виде масла. Из полученного масла (107 мг, 0,189  
 45 ммоль) получали в виде белого твердого вещества дигидрохлорид 3-{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-(карбоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (58,2 мг, выход 59%) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,28 (1Н, м), 2,38 (3Н, с), 2,82 (3Н, уш.с), 3,04 (2Н, уш.с), 3,76-3,86 (2Н, м), 4,77 (2Н, с), 4,86 (2Н, с), 7,26 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,32 (2Н, д, J=7,9 Гц), 8,04 (1Н, с), 8,27 (3Н, уш.с).

**Пример 382**

## Дигидрохлорид

метил-3-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата

1)

5 Метил-3-{{[5-{{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (560 мг, 0,636 ммоль) получали в виде бесцветного масла из

10 3-{{[5-{{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-(карбоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (870 мг, 1,48 ммоль) способом подобно способу примера 305-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9Н, с), 2,15-2,25 (1Н, м), 2,36 (3Н, с), 2,66 (3Н, с), 2,76 (2Н, д, J=7,2 Гц), 3,76 (3Н, с), 3,77 (3Н, с), 4,08 (2Н, д, J=4,7 Гц), 4,22 (1Н, уш.с), 4,65 (2Н, с), 4,91 (2Н, с), 7,08 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,16 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,74 (1Н, с).

2) Дигидрохлорид

метил-3-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (59,8 мг, выход 63%) получали в виде белого твердого вещества из метил-3-{{[5-{{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (98,7 мг, 0,166 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

25 <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6Н, д, J=6,6 Гц), 2,15-2,28 (1Н, м), 2,37 (3Н, с), 2,74 (3Н, уш.с), 2,94 (2Н, уш.с), 3,67 (3Н, с), 3,68 (3Н, с), 4,86 (2Н, с), 4,91 (2Н, с), 7,23 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,29 (2Н, д, J=8,1 Гц), 8,09-8,19 (4Н, м).

**Пример 383**

Дигидрохлорид

30 [3-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-4-(метоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил]уксусной кислоты

1) К раствору

метил-3-{{[5-{{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (0,46 г, 0,775 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли 0,5н.

40 хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением [3-{{[5-{{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-4-(метоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил]уксусной кислоты (450 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла.

45 <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9Н, с), 2,21-2,34 (1Н, м), 2,43 (3Н, с), 3,02-3,26 (5Н, м), 3,76 (3Н, с), 4,13-4,19 (2Н, м), 4,62 (2Н, с), 4,99-5,11 (2Н, м), 7,12 (2Н, д, J=7,0 Гц), 7,30 (2Н, д, J=7,5 Гц), 7,68-7,75 (1Н, м).

2) Дигидрохлорид

50 [3-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-4-(метоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил]уксусной кислоты (42,4 мг, выход 44%) получали в виде белого твердого вещества из

[3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-4-(метоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил}уксусной кислоты (100 мг, 0,172 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,28 (1Н, м), 2,38 (3Н, с), 2,85 (3Н, уш.с), 3,07 (2Н, уш.с), 3,68 (3Н, с), 3,75-3,85 (2Н, м), 4,78 (2Н, с), 4,90 (2Н, с), 7,25 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,31 (2Н, д, J=7,9 Гц), 8,12 (1Н, с), 8,31 (3Н, уш.с).

**Пример 384**

Дигидрохлорид

метил-3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-(2-амино-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата  
1)

Метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-

6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-

1Н-пиразол-4-карбоксилат (150 мг, выход 37%) получали в виде белого твердого вещества из

[3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-4-(метоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил}уксусной кислоты (400 мг, 0,689 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9Н, с), 2,18-2,29 (1Н, м), 2,36 (3Н, с), 2,68 (3Н, с), 2,77 (2Н, д, J=7,4 Гц), 3,78 (3Н, с), 4,08 (2Н, д, J=5,1 Гц), 4,22 (1Н, уш.с), 4,54 (2Н, с), 4,94 (2Н, с), 7,09 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,16 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,74 (1Н, с).

2) Дигидрохлорид

метил-3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-1-(2-амино-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (141 мг, выход 98%) получали в виде белого твердого вещества из

метил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-3-{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-

6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метокси}-

1Н-пиразол-4-карбоксилата (150 мг, 0,259 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,27 (1Н, м), 2,39 (3Н, с), 2,86 (3Н, уш.с), 3,09 (2Н, уш.с), 3,67 (3Н, с), 3,81 (2Н, д, J=4,7 Гц), 4,58 (2Н, с), 4,89 (2Н, с), 7,26 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,32 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,58 (1Н, с), 8,33 (3Н, уш.с).

**Пример 385**

Дигидрохлорид

Н-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]терефталамида  
1)

трет-Бутил{{5-{{4-(аминокарбонил)бензоил}амино}-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил}метил}карбамат (248 мг, выход 98%) получали в виде белого порошка из

4-({5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил}амино}карбонил)бензойной кислоты (260 мг, 0,48 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9Н, с), 2,15-2,29 (1Н, м), 2,34 (3Н, с), 2,50 (3Н, с), 2,79 (2Н, уш.с), 4,13 (2Н, уш.с), 4,37 (1Н, уш.с), 5,84 (1Н, уш.с), 6,33 (1Н, уш.с), 7,05 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,19 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,37 (1Н, уш.с), 7,47 (2Н, д, J=8,1 Гц), 7,73 (2Н, д, J=8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]терефталамида (233 мг, выход 99%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-{[4-(аминокарбонил)бензоил]амино}-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (248 мг, 0,47 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,19-2,31 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,61 (3H, с), 3,05 (2H, уш.с), 3,85 (2H, уш.с), 7,25 (4H, с), 7,51 (1H, уш.с), 7,68 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,89 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,09 (1H, уш.с), 8,37 (3H, уш.с), 10,16 (1H, уш.с).

**Пример 386**

Дигидрохлорид

этил-1-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилпиперидин-4-карбоксилата

1)

Этил-1-([5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилпиперидин-4-карбоксилат получали в виде масла из

5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и этилизонипекотата (314 мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

ЕІМС(M+1):567

2) Дигидрохлорид

этил-1-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилпиперидин-4-карбоксилата (324 мг, выход 69%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,3 Гц), 1,20 (3H, т, J=6,9 Гц), 1,54-1,59 (2H, м), 2,10-2,28 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,36-2,46 (1H, м), 2,62-2,76 (4H, м), 3,09 (2H, уш.с), 3,74-3,82 (4H, м), 4,07 (2H, кв, J=6,9 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,5 Гц), 8,17 (1H, уш.с), 8,45 (3H, уш.с).

**Пример 387**

Дигидрохлорид

этил-2-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбониламино]-1,3-оксазол-4-карбоксилата

1)

Этил-2-([5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбониламино]-1,3-оксазол-4-карбоксилат получали в виде масла из

5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и

этил-2-амино-1,3-оксазол-4-карбоксилата (312 мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

ЕІМС(M+1):566

2) Дигидрохлорид

этил-2-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбониламино]-1,3-оксазол-4-карбоксилата (224 мг, выход 48%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,13-2,26 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,63 (3H, с), 3,06 (2H, уш.с), 3,82 (2H, с), 4,27 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,15-7,29 (4H, м), 8,44 (3H, уш.с), 8,45 (1H, с), 9,32 (1H, уш.с), 11,14 (1H, уш.с).

5 **Пример 388**

Дигидрохлорид

этил-2-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)амино]карбонил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксилата  
1)

10 Этил-2-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)амино]карбонил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксилат  
получали в виде масла из

5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-

15 (4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и

этил-2-амино-1,3-тиазол-4-карбоксилата (344 мг, 2,0 ммоль) способом подобно  
способу примера 95-1).

ЕІМС(M+1):582

2) Дигидрохлорид

20 этил-2-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)амино]карбонил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксилата (282  
мг, выход 51%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной  
выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,27 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,11-2,30 (1H, м),  
2,35 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,06 (2H, уш.с), 3,81 (2H, с), 4,24 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,21 (2H, д, J=  
7,8 Гц), 7,30 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,91 (1H, с), 8,42 (3H, с), 8,76 (1H, уш.с), 11,21 (1H, уш.с).

**Пример 389**

Дигидрохлорид

30 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
4-фенилпиперидин-1-карбоксамид  
1)

трет-Бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

35 {[(4-фенилпиперидин-1-ил)карбонил]амино} пиридин-3-ил)метил]карбамат получали в  
виде масла из

5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и 4-фенилпиперидина (322  
мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

40 ЕІМС(M+1):571

2) Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
4-фенилпиперидин-1-карбоксамид (240 мг, выход 44%) получали в виде белого

45 порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно  
способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,54-1,58 (2H, м), 2,14-2,26 (1H, м), 2,26  
(3H, с), 2,50 (3H, с), 2,58-2,75 (5H, м), 3,12 (2H, уш.с), 3,82 (2H, уш.с), 3,95-3,99 (2H, м),  
50 7,11-7,37 (9H, м), 8,19 (1H, уш.с), 8,44 (1H, уш.с).

**Пример 390**

Дигидрохлорид

метил-1-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино } карбонил)пирролидин-2-карбоксилата  
1)

Метил-1-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино } карбонил)пирролидин-2-карбоксилат получали в  
5 виде масла из

5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и сложного метилового  
эфира DL-пролина (286 мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

10 EIMS(M+1):539

2) Дигидрохлорид

метил-1-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино } карбонил)пирролидин-2-карбоксилата (400 мг,  
15 выход 78%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной  
выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,80 (3H, уш.с), 2,04-2,09 (1H, м), 2,11-  
2,23 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,63 (2H, с), 3,07 (4H, уш.с), 3,59 (3H, с), 3,86 (2H, уш.с), 4,11-  
4,17 (1H, м), 4,11-4,17 (1H, м), 7,21 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,32 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,93 (1H, уш.с),  
20 8,39 (3H, уш.с).

**Пример 391**

Дигидрохлорид

этил-1-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
25 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино } карбонил)пиперидин-3-карбоксилата  
1)

Этил-1-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино } карбонил)пиперидин-3-карбоксилат получали в  
30 виде масла из

5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и  
этил-3-пиперидинкарбоксилата (314 мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу  
примера 95-1).

35 EIMS(M+1):567

2) Дигидрохлорид

этил-1-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино } карбонил)пиперидин-3-карбоксилата (256 мг,  
40 выход 48%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной  
выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,19 (3H, т, J=6,9 Гц), 1,39-1,46 (2H, м),  
1,78 (2H, уш.с), 2,16-2,23 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,57 (2H, с), 3,03 (2H, с), 3,66-3,72 (1H, м),  
3,82 (2H, уш.с), 4,05 (2H, кв, J=6,9 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,11  
45 (1H, уш.с), 8,29 (3H, уш.с).

**Пример 392**

Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
50 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,3(2H,5H)-диона  
1)

трет-Бутил{[5-(1,3-диоксогексагидроимидазо[1,5-а]пиридин-2(3H)-ил)-  
2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат получали в виде  
масла из



5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и этил-2-пиперидинкарбоксилата (314 мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

5 EIMS(M+1):553

2) Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

10 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]тетрагидроимидазо[1,5-а]пиридин-1,3(2Н,5Н)-диона (282 мг, выход 57%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,6 Гц), 1,20-1,35 (1Н, м), 1,36-1,50 (1Н, м), 1,59-1,65 (1Н, м), 1,79 (1Н, уш.с), 1,99 (1Н, уш.с), 2,22-2,31 (1Н, м), 2,32 (6Н, с), 2,35 (3Н, с), 15 2,70-2,74 (1Н, м), 2,82 (2Н, д, J=6,9 Гц), 3,72-3,78 (4Н, м), 7,05-7,09 (2Н, м), 7,10-7,27 (2Н, м), 8,13 (3Н, уш.с).

**Пример 393**

Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

20 10,10а-дигидроимидазо[1,5-б]изохинолин-1,3(2Н,5Н)-диона

1)

25 трет-Бутил{[5-(1,3-диоксо-1,5,10,10а-тетрагидроимидазо[1,5-б]изохинолин-2(3Н)-ил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат получали в виде масла из

5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и

этил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксилата (410 мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

30 EIMS(M+1):569

2) Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

10,10а-дигидроимидазо[1,5-б]изохинолин-1,3(2Н,5Н)-диона (368 мг, выход 68%)

35 получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6Н, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,34 (1Н, м), 2,30 (3Н, с), 2,34 (3Н, с), 2,34 (2Н, д, J=7,2 Гц), 2,95 (1Н, дд, J=9,9, 17,1 Гц), 3,16 (1Н, дд, J=4,8, 15,6 Гц), 3,78 (2Н, м), 4,06 (1Н, дд, J=9,9, 4,8 Гц), 4,08 (1Н, д, J=17,1 Гц), 4,79 (1Н, д, J=15,6 Гц), 7,07-7,31 (8Н, м), 8,18 (3Н, уш.с).

**Пример 394**

Дигидрохлорид

метил-2-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

45 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)бензоата

Дигидрохлорид

метил-2-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)бензоата (230 мг, выход 89%) получали в виде белого порошка из

50 трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

метил-2-(хлоркарбонил)бензоата (149 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,27 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,95 (2H, уш.с), 3,77 (3H, с), 3,79 (2H, уш.с), 6,58 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,23 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,34 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,49 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,53 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,70 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,25 (3H, уш.с), 10,03 (1H, уш.с).

**Пример 395**

Дигидрохлорид

2-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензойной кислоты

1) 2-([5-((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензойную кислоту (247 мг, выход 98%) получали в виде белого порошка из метил-2-([5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензоата (260 мг, 0,48 ммоль) способом подобно способу примера 36-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,92 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,04-2,18 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,82 (2H, уш.с), 4,09 (3H, уш.с), 6,17 (1H, уш.с), 6,91 (1H, уш.с), 7,09 (2H, уш.с), 7,25-7,27 (3H, м), 7,37 (1H, уш.с), 7,88 (1H, уш.с).

2) Дигидрохлорид

2-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензойной кислоты (220 мг, выход 94%) получали в виде белого порошка из

2-([5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензойной кислоты (247 мг, 0,47 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,26 (1H, м), 2,43 (3H, с), 2,74 (3H, с), 3,05 (2H, уш.с), 3,86 (2H, уш.с), 6,38 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,37 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,41 (1H, т, J=6,9 Гц), 7,49 (1H, т, J=6,9 Гц), 7,76 (1H, д, J=6,9 Гц), 8,35 (3H, уш.с), 10,02 (1H, уш.с).

**Пример 396**

Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона

1) трет-Бутил{[5-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (221 мг, выход 94%) получали в виде белого порошка из

2-([5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино)карбонилбензойной кислоты (260 мг, 0,48 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,02 (3H, с), 2,21-2,31 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,83 (2H, д, J=7,5 Гц), 4,20 (2H, д, J=5,4 Гц), 4,30 (1H, уш.с), 6,98 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,67-7,72 (2H, м), 7,75-7,79 (2H, м).

2) Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (213 мг, выход 99%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил} карбамата (221 мг, 0,45 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,19 (3H, с), 2,19-2,32 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,83 (2H, д, J=6,3 Гц), 3,69 (2H, уш.с), 7,05 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,13 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,85 (4H, уш.с), 8,03 (3H, уш.с).

**Пример 397**

Дигидрохлорид

метил-3-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино} карбонил)окси]бензоата  
1)

Метил-3-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино} карбонил)окси]бензоат получали в виде масла  
из

5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и метил-3-гидроксibenзоата (304 мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

ЕИМС(M+1):562

2) Дигидрохлорид

метил-3-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино} карбонил)окси]бензоата (172 мг, выход 32%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,28 (1H, м), 2,44 (3H, с), 2,67 (3H, с), 3,02 (2H, с), 3,85 (2H, с), 3,89 (3H, с), 7,26 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,36 (1H, с), 7,39 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,53 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,80 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,37 (3H, уш.с), 9,75 (1H, уш.с).

**Пример 398**

Дигидрохлорид

метил-4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино} карбонил)окси]бензоата  
1)

Метил-4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино} карбонил)окси]бензоат получали в виде масла  
из

5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и метил-4-гидроксibenзоата (304 мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

ЕИМС(M+1):562

2) Дигидрохлорид

метил-4-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино} карбонил)окси]бензоата (182 мг, выход 34%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,29 (1H, м), 2,43 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,93 (2H, уш.с), 3,84 (2H, с), 3,85 (3H, с), 7,00 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,39 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,96 (2H, т, J=8,7 Гц), 8,29 (3H, уш.с), 9,71 (1H, уш.с).

**Пример 399**

Дигидрохлорид

метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбамата  
1)

5 Метил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбамат получали в виде масла из 5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и метанола (62 мг, 2,0 ммоль)  
10 способом подобно способу примера 95-1).

EIMS(M+1):443

2) Дигидрохлорид

метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбамата  
15 (330 мг, выход 80%) получали в виде белого порошка из масла, полученного на описанной выше стадии 1), способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,18 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,63 (3H, с), 3,11 (2H, с), 3,48 (3H, с), 3,82 (2H, с), 7,18 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,33 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,44 (3H, уш.с), 9,03 (1H, уш.с).

**Пример 400**

Дигидрохлорид

этил{3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
2,4-диоксоимидазолидин-1-ил}ацетата  
1)

25 Диэтил-2,2'-[{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}амино}карбонил)имино]диацетат получали в виде белых кристаллов (260 мг, выход 43%) из  
30 5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновой кислоты (412 мг, 1,0 ммоль) и диэтил-2,2'-иминодиацетата (380 мг, 2,0 ммоль) способом подобно способу примера 95-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,24 (6H, т, J=6,9 Гц), 1,38 (9H, с), 2,09-2,24  
35 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,49 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,87 (4H, с), 4,12 (4H, кв, J=6,9 Гц), 4,23 (1H, уш.с), 6,33 (1H, уш.с), 7,04 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,25 (2H, д, J=7,8 Гц).

2) Дигидрохлорид

этил{3-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-  
40 2,4-диоксоимидазолидин-1-ил}ацетата (240 мг, выход 98%) получали в виде белого порошка из  
диэтил-2,2'-[{{5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}амино}карбонил)имино]диацетата (260 мг, 0,43 ммоль)  
способом подобно способу примера 2-3).

45 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,19 (6H, т, J=7,2 Гц), 2,22-2,35 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,86 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,74-3,80 (3H, м), 4,02-4,17 (5H, м), 7,04-7,11 (2H, м), 7,21-7,27 (2H, м), 8,25 (3H, уш.с).

**Пример 401**

Дигидрохлорид

50 этил-6-({5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил}амино}карбонил)пиридин-2-карбоксилата  
Дигидрохлорид

этил-6-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)пиридин-2-карбоксилата (230 мг, выход 89%) получали в виде белого порошка из трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

этил-6-(хлоркарбонил)пиридин-2-карбоксилата (149 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,35 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,11-2,28 (1H, м), 2,27 (3H, с), 2,60 (3H, с), 3,05 (2H, уш.с), 3,84 (2H, уш.с), 4,37 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,22 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,21-8,31 (3H, м), 8,38 (3H, уш.с), 9,90 (1H, уш.с).

#### Пример 402

Дигидрохлорид

6-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)пиридин-2-карбоновой кислоты

1)

6-({[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)пиридин-2-карбоновую кислоту (247 мг, выход 98%) получали в виде белого порошка из

этил-6-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)пиридин-2-карбоксилата (260 мг, 0,48 ммоль) способом подобно способу примера 36-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,14-2,26 (1H, м), 2,28 (3H, с), 2,52 (3H, с), 2,84 (2H, уш.с), 4,15 (2H, с), 4,42 (1H, уш.с), 7,01 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,10 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,99 (1H, уш.с), 8,21-8,31 (2H, м), 9,36 (1H, уш.с).

2) Дигидрохлорид

6-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)пиридин-2-карбоновой кислоты (221 мг, выход 94%) получали в виде белого порошка из

6-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)пиридин-2-карбоновой кислоты (247 мг, 0,47 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,29 (1H, м), 2,25 (3H, с), 2,60 (3H, с), 3,04 (2H, уш.с), 3,85 (2H, уш.с), 7,19 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,17-8,26 (3H, м), 8,37 (3H, уш.с), 10,67 (1H, уш.с).

#### Пример 403

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиридин-2,6-дикарбоксамида

1)

трет-Бутил{[5-({[6-(аминокарбонил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (221 мг, выход 94%) получали в виде белого порошка из

6-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]амино}карбонил)пиридин-2-карбоновой кислоты (260 мг, 0,48 ммоль) способом подобно способу примера 3-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,39 (9H, с), 2,18-2,29 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,79 (2H, д, J=7,5 Гц), 4,15 (2H, уш.с), 4,29 (1H, уш.с), 5,53 (1H, уш.с), 6,75

(1H, уш.с), 7,07 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,02 (1H, т, J=7,8 Гц), 8,29 (1H, дд, J=1,2, 7,8 Гц), 8,31 (1H, дд, J=1,2, 7,8 Гц), 8,74 (1H, с).

2) Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

5 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]пиридин-2,6-дикарбоксамида (206 мг, выход 94%)

получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-({[6-(аминокарбонил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-

2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (221 мг, 0,45

10 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,12-2,28 (1H, м), 2,25 (3H, с), 2,63 (3H, с), 3,07 (2H, уш.с), 3,86 (2H, уш.с), 7,19 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,28 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,76 (1H, с), 8,08-8,20 (3H, м), 8,43 (3H, уш.с), 8,80 (1H, с), 10,77 (1H, уш.с).

15 **Пример 404**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

1-бензил-4-метокси-1H-пиразол-3-карбоксамида

Дигидрохлорид

20 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

1-бензил-4-метокси-1H-пиразол-3-карбоксамида (230 мг, выход 81%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

25 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

1-бензил-4-метокси-1H-пиразол-3-карбонилхлорида (188 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,26 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,91 (2H, уш.с), 3,67 (3H, с), 3,81 (2H, уш.с), 5,15 (2H, с), 7,16-7,39 (9H, м), 8,11 (1H, с), 8,21 (3H, уш.с).

30 **Пример 405**

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

35 1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоксамида

Дигидрохлорид

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-

1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоксамида (235 мг, выход 97%) получали в виде белого порошка из

40 трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (192 мг, 0,5 ммоль) и

1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбонилхлорида (118 мг, 0,75 ммоль) способом подобно способу примера 223.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,18-2,25 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,33 (3H, с), 2,53 (2H, уш.с), 3,73 (3H, с), 3,82 (2H, уш.с), 6,38 (1H, с), 7,20 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,31 (3H, с), 9,58 (1H, уш.с).

45 **Пример 406**

Дигидрохлорид

50 [5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]уксусной кислоты

Дигидрохлорид

[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]уксусной

кислоты (0,56 г, выход 94%) получали в виде белого порошка из [5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]уксусной кислоты (0,63 г, 1,43 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (9H, c), 2,41 (3H, c), 2,73 (3H, уш.с), 3,19 (2H, уш.с), 3,35-3,45 (2H, м), 3,75-3,90 (2H, м), 7,16 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,38 (2H, д, J=7,4 Гц), 8,16 (3H, уш.с).

**Пример 407**

Дигидрохлорид (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетата

1)

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетат (0,091 г, выход 28%)

получали в виде белого порошка из

[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]уксусной кислоты (0,63 г, 1,43 ммоль) способом подобно способу примера 176-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, c), 1,37 (9H, c), 2,14 (3H, c), 2,40 (3H, c), 2,48 (3H, c), 2,83 (2H, c), 3,39 (2H, c), 4,09 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,10-4,25 (1H, м), 4,76 (2H, c), 6,94 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,21 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетата (0,085 г, выход 99%) получали в виде

бледно-желтого порошка из

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]ацетата (0,090 г, 0,16 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (9H, c), 2,14 (3H, c), 2,38 (3H, c), 2,71 (3H, уш.с), 3,13 (2H, уш.с), 3,52 (2H, уш.с), 3,73 (2H, уш.с), 4,92 (2H, c), 7,10 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,5 Гц), 8,15 (3H, уш.с).

**Пример 408**

Метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-(метоксиметил)-4-(4-метилфенил)никотинат

1) Смесь метил-4-метоксиацетата (5,85 г, 40 ммоль), ацетата аммония (15,4 г, 200 ммоль), уксусной кислоты (2,3 мл, 40 ммоль) и толуола (100 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником, используя ловушку Дина-Старка, в течение 10 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, промывали ее насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением метил-3-амино-4-метоксибут-2-еноата в виде неочищенного продукта (5,8 г).

Метил-5-циано-6-изобутил-2-(метоксиметил)-4-(4-метилфенил)-

1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (7,8 г, выход 55%) получали в виде бледно-желтого порошка из неочищенного продукта (5,8 г), 5-метил-3-оксогексаннитрила (5,7 г, чистота 87,5%, 40 ммоль) и п-толуальдегида (4,8 г, 40 ммоль) способом подобно способу примера 1-2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, дд, J=6,6, 12,8 Гц), 1,80-2,00 (1H, м), 2,20-2,40 (2H, м), 2,31 (3H, c), 3,48 (3H, c), 3,57 (3H, c), 4,56 (1H, c), 4,64 (1H, д, J=16,4 Гц), 4,73 (1H, д, J=16,4 Гц), 7,05-7,15 (5H, м).

2) Метил-5-циано-6-изобутил-2-(метоксиметил)-4-(4-метилфенил)никотинат (7,5 г,

выход 99%) получали в виде белого порошка из метил-5-циано-6-изобутил-2-(метоксиметил)-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (7,7 г, 22 ммоль) способом подобно способу примера 23-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,20-2,35 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,97 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,37 (3H, с), 3,59 (3H, с), 4,71 (2H, с), 7,15-7,35 (4H, м).

3)

Метил-5-(аминометил)-6-изобутил-2-(метоксиметил)-4-(4-метилфенил)никотинат (7,1 г, выход 93%) получали в виде бледно-желтого масла из метил-5-циано-6-изобутил-2-(метоксиметил)-4-(4-метилфенил)никотината (7,4 г, 21 ммоль) способом подобно способу примера 1-4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,22 (2H, уш.с), 2,15-2,30 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,82 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,36 (3H, с), 3,49 (3H, с), 3,67 (2H, с), 4,65 (2H, с), 7,11 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц).

#### Пример 409

Тригидрохлорид

{6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(пиридин-2-илтио)метил]пиридин-3-ил}метиламина

1)

трет-Бутил({6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(пиридин-2-илтио)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамат (480 мг, выход 78%) получали в виде порошка из

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метилметансульфоната (600 мг, 1,2 ммоль) и 2-меркаптопиридина (145 мг, 1,3 ммоль) способом подобно способу примера 33-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 1,37 (9H, с), 2,35 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,83 (2H, с), 4,08 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,14 (2H, с), 4,19 (1H, с), 6,91-6,95 (1H, м), 7,03-7,06 (3H, м), 7,17 (2H, д, J=7,91 Гц), 7,39-7,45 (1H, м), 8,31 (1H, д, J=4,1 Гц).

2) Тригидрохлорид

{6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-

[(пиридин-2-илтио)метил]пиридин-3-ил}метиламина (167 мг, выход 82%) получали в виде порошка из

трет-бутил({6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(пиридин-2-илтио)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамата (200 мг, 0,395 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (9H, с), 2,36 (3H, с), 2,90 (3H, с), 3,28 (2H, с), 3,83 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,19 (2H, с), 7,11-7,16 (1H, м), 7,23-7,33 (5H, м), 7,62-7,67 (1H, м), 8,31 (3H, уш.с), 8,33-8,34 (1H, м).

#### Пример 410

Дигидрохлорид

{6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(1H-1,2,4-триазол-3-илтио)метил]пиридин-3-ил}метиламина

1)

трет-Бутил({6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(4H-1,2,4-триазол-3-илтио)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамат (455 мг, выход 2%) получали в виде порошка из

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-



6-неопентилпиридин-3-ил]метилметансульфоната (600 мг, 1,2 ммоль) и 3-меркапто-1,2,4-триазола (131 мг, 1,3 ммоль) способом подобно способу примера 33-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (9H, c), 1,37 (9H, c), 2,37 (3H, c), 2,64 (3H, c), 2,83 (2H, c), 4,08 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,12 (2H, c), 4,22 (1H, c), 7,04 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,20 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,02 (1H, c).

2) Дигидрохлорид

{6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(1H-1,2,4-триазол-3-илтио)метил]пиридин-3-ил}метиламина (160 мг, выход 85%) получали в виде порошка из

трет-бутил({6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(4H-1,2,4-триазол-3-илтио)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамата (200 мг, 0,403 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (9H, c), 2,39 (3H, c), 2,86 (3H, c), 3,21 (2H, c), 3,81 (2H, д, J=4,1 Гц), 4,08 (2H, c), 7,24 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,35 (2H, m, J=8,0 Гц), 8,23 (3H, уш.с), 8,45 (1H, c).

#### Пример 411

Тригидрохлорид

[5-[(1H-имидазол-2-илтио)метил]-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метиламина

1)

трет-Бутил{[5-[(1H-имидазол-2-илтио)метил]-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамат (373 мг, выход 75%) получали в виде порошка из

[5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метилметансульфоната (500 мг, 1,0 ммоль) и 2-меркаптоимидазола (110 мг, 1,1 ммоль) способом подобно способу примера 33-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (9H, c), 1,37 (9H, c), 2,41 (3H, c), 2,55 (3H, c), 2,82 (2H, c), 3,94 (2H, c), 4,06 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,20 (1H, c), 6,94 (1H, уш.с), 7,01 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,06 (1H, уш.с), 7,23 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Тригидрохлорид

[5-[(1H-имидазол-2-илтио)метил]-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метиламина (160 мг, выход 79%) получали в виде порошка из

трет-бутил{[5-[(1H-имидазол-2-илтио)метил]-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (200 мг, 0,404 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (9H, c), 2,40 (3H, c), 2,67 (3H, c), 3,07 (2H, уш.с), 3,74 (2H, уш.с), 4,17 (2H, c), 7,18 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,33 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,70 (2H, c), 8,26 (3H, уш.с).

#### Пример 412

Тригидрохлорид

{6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(пиримидин-2-илтио)метил]пиридин-3-ил}метиламина

1)

трет-Бутил({6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-[(пиримидин-2-илтио)метил]пиридин-3-ил}метил)карбамат (380 мг, выход 77%) получали в виде порошка из

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метилметансульфоната (500 мг, 1,0 ммоль) и 2-меркаптопиримидина (123 мг, 1,1 ммоль) способом подобно способу примера 33-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 1,37 (9H, с), 2,35 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,83 (2H, с), 4,08 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,14 (2H, с), 4,19 (1H, уш.с), 6,92 (1H, т, J=4,9 Гц), 7,06 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,18 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,43 (2H, д, J=4,9 Гц).

2) Тригидрохлорид

{6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-

[(пиримидин-2-илтио)метил]пиридин-3-ил}метиламина (180 мг, выход 88%) получали в виде порошка из

трет-бутил{6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентил-5-

[(пиримидин-2-илтио)метил]пиридин-3-ил}метилкарбамата (200 мг, 0,395 ммоль)

способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 2,35 (3H, с), 2,85 (3H, с), 3,17 (2H, уш.с), 3,80 (2H, с), 4,18 (2H, с), 7,21-7,13 (5H, м), 8,22 (3H, уш.с), 8,57 (2H, д, J=4,9 Гц).

#### Пример 413

Тригидрохлорид

[5-{{(5-метокси-1H-бензимидазол-2-ил)тио}метил}-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метиламина

1)

трет-Бутил{[5-{{(5-метокси-1H-бензимидазол-2-ил)тио}метил}-6-метил-4-

(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамат (530 мг, выход 92%)

получали в виде порошка из

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метилметансульфоната (500 мг, 1,0 ммоль) и

5-метокси-2-бензимидазолтиола (198 мг, 1,1 ммоль) способом подобно способу примера 33-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 1,37 (9H, с), 2,33 (3H, с), 2,64 (3H, с), 2,83 (2H, с), 3,82 (3H, с), 4,07 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,22 (2H, с), 4,25 (1H, с), 6,77-6,84 (2H, м), 7,01 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,14-7,16 (3H, м), 7,49 (1H, д, J=8,9 Гц).

2) Тригидрохлорид

[5-{{(5-метокси-1H-бензимидазол-2-ил)тио}метил}-6-метил-4-(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метиламина (194 мг, выход 91%) получали в виде порошка

из

трет-бутил{[5-{{(5-метокси-1H-бензимидазол-2-ил)тио}метил}-6-метил-4-

(4-метилфенил)-2-неопентилпиридин-3-ил]метил}карбамата (200 мг, 0,365 ммоль)

способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (9H, с), 2,30 (3H, с), 2,83 (3H, с), 3,12 (2H, уш.с), 3,77 (2H, с), 3,81 (3H, с), 4,37 (2H, с), 6,94-7,02 (2H, м), 7,20-7,27 (4H, м), 7,46 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,23 (3H, уш.с).

#### Пример 414

Дигидрохлорид

метил-3-{{[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}-1H-пиразол-5-карбоксилата

1)

Метил-3-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-

6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}-1H-пиразол-5-карбоксилат (800 мг, выход 52%)

получали в виде порошка из  
 [5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
 6-неопентилпиридин-3-ил]метилметансульфоната (1,4 г, 2,85 ммоль) и  
 метил-3-гидрокси-1Н-пиразол-5-карбоксилата (426 мг, 3,0 ммоль) способом подобно  
 5 способу примера 33-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (9Н, с), 1,37 (9Н, с), 2,36 (3Н, с), 2,62 (3Н, с), 2,86 (2Н, с), 3,89  
 (3Н, с), 4,13 (2Н, д, J=4,5 Гц), 4,20 (1Н, уш.с), 4,84 (2Н, с), 6,13 (1Н, с), 7,04 (2Н, д, J=7,8  
 Гц), 7,16 (2Н, д, J=7,8 Гц), 9,89 (1Н, уш.с).

2) Дигидрохлорид

метил-3-{{[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
 6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}-1Н-пиразол-5-карбоксилата (142 мг, выход 75%)  
 получали в виде порошка из

метил-3-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
 6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}-1Н-пиразол-5-карбоксилата (200 мг, 0,373 ммоль)  
 15 способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (9Н, с), 2,37 (3Н, с), 2,84 (3Н, с), 3,23 (2Н, уш.с), 3,81 (3Н,  
 20 с), 3,87 (2Н, уш.с), 4,83 (2Н, с), 6,17 (1Н, с), 7,25 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,33 (1Н, д, J=7,9 Гц),  
 8,29 (3Н, уш.с).

#### Пример 415

Дигидрохлорид

3-{{[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}-  
 1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты

1)

3-{{[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
 6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (914 мг,  
 выход 81%) получали в виде белого твердого вещества из  
 30 метил-3-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
 6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}-1Н-пиразол-5-карбоксилата (1,16 г, 2,16 ммоль)  
 способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (9Н, с), 1,34 (9Н, с), 2,32 (3Н, с), 2,53 (3Н, с), 2,69 (2Н, с),  
 35 3,87 (2Н, д, J=3,2 Гц), 4,73 (2Н, с), 6,06 (1Н, с), 6,83 (1Н, т, J=4,1 Гц), 7,13-7,21 (4Н, м),  
 12,91 (1Н, с).

2) Дигидрохлорид

3-{{[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}-  
 1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (180 мг, выход 95%) получали в виде белого  
 40 порошка из

3-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
 6-неопентилпиридин-3-ил]метокси}-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (200 мг, 0,383  
 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (9Н, с), 2,37 (3Н, с), 2,51 (3Н, с), 2,78 (2Н, с), 3,85 (2Н, с),  
 45 4,80 (2Н, с), 6,09 (1Н, с), 7,23 (2Н, д, J=7,9 Гц), 7,32 (2Н, д, J=7,9 Гц), 8,16 (3Н, уш.с).

#### Пример 416

Дигидрохлорид

4-(метоксикарбонил)бензил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
 6-неопентилникотината

1) 4-(Метоксикарбонил)бензил-5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)-6-неопентилникотинат (7,36 г, выход 70%) получали в виде белого

твёрдого вещества из

5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновой кислоты (7,8 г, 18,3 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (9H, c), 1,36 (9H, c), 2,35 (3H, c), 2,53 (3H, c), 2,87 (2H, c), 3,93 (3H, c), 4,17 (2H, c), 4,98 (2H, c), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,09 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,11 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,93 (2H, д, J=8,2 Гц).

2) Дигидрохлорид

4-(метоксикарбонил)бензил-5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (181 мг, выход 95%) получали в виде белого порошка из 4-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (200 мг, 0,348 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (9H, c), 2,33 (3H, c), 2,51 (3H, c), 2,90 (2H, c), 3,83 (2H, c), 3,86 (3H, c), 5,07 (2H, c), 7,12-7,21 (6H, м), 7,87 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,13 (3H, уш.с).

**Пример 417**

Дигидрохлорид

4-[[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]бензойной кислоты

1)

4-[[5-[[трет-Бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]бензойную кислоту (1,68 г, выход 86%) получали в виде белого твёрдого вещества из 4-(метоксикарбонил)бензил-5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотината (2,0 г, 3,48 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (9H, c), 1,37 (9H, c), 2,35 (3H, c), 2,55 (3H, c), 2,89 (2H, c), 4,16-4,20 (3H, м), 5,01 (2H, c), 7,02-7,13 (6H, м), 7,99 (2H, д, J=8,3 Гц).

2) Дигидрохлорид

4-[[5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]бензойной кислоты (150 мг, выход 79%) получали в виде белого порошка из

4-[[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилпиридин-3-ил]карбонил]окси]метил]бензойной кислоты (200 мг, 0,357 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (9H, c), 2,34 (3H, c), 2,51 (3H, c), 2,90 (2H, c), 3,84 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,06 (2H, c), 7,10-7,18 (6H, м), 7,85 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,11 (3H, уш.с).

**Пример 418**

Дигидрохлорид

4-(трифторметил)бензил[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата

1)

4-(Трифторметил)бензил[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетат (350 мг, выход 85%) получали в виде белого порошка из

[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (300 мг, 0,703 ммоль) и 1-(бромметил)-

4-(трифторметил)бензола (250 мг, 1,05 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,37 (9H, с), 2,11-2,29 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,48 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=6,6 Гц), 3,42 (2H, с), 4,03 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 5,09 (2H, с), 6,91 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,14 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,60 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид

4-(трифторметил)бензил[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата (283 мг, выход 66%) получали в виде белого порошка из

4-(трифторметил)бензил[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-

6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата (330 мг, 0,564 ммоль)

способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,09-2,25 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,77 (3H, с), 3,12 (2H,с), 3,77 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,14 (2H, с), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,47 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,76 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,35 (3H, уш.с).

#### Пример 419

Дигидрохлорид

4-фторбензил[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата

1)

4-Фторбензил[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетат (325 мг, выход 86%) получали в виде белого порошка из

[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (300 мг, 0,703 ммоль) и 1-(бромметил)-

4-фторбензола (198 мг, 1,05 ммоль) способом подобно способу примера 169-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,11-2,26 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,46 (3H, с), 2,74 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,38 (2H, с), 4,02 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 5,00 (2H, с), 6,90 (2H, д, J=7,9 Гц), 6,88-7,07 (2H, м), 7,14 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,15-7,25 (2H, м).

2) Дигидрохлорид

4-фторбензил[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата (234 мг, выход 82%) получали в виде белого порошка из

4-фторбензил[5-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетата (300 мг, 0,561 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,12-2,26 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,84 (3H, с), 3,26 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,79 (2H, д, J=4,5 Гц), 5,03 (2H, с), 7,12 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,17-7,39 (6H, м), 8,57 (3H, уш.с).

#### Пример 420

Дигидрохлорид

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-ил]метил} амина

1)

трет-Бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-ил]метил} карбамат (120 мг, выход 36%)

получали в виде белого порошка из  
 [5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (300 мг, 0,703 ммоль) и  
 пирролидина (440 мг, 2,11 ммоль) способом подобно способу примера 311-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,37 (9H, с), 2,12-2,25 (1H, м), 2,39 (3H, с),  
 2,55 (3H, с), 2,74 (2H, д, J=7,4 Гц), 2,86-2,97 (4H, м), 3,28 (2H, с), 3,36 (2H, т, J=6,5 Гц),  
 4,03 (2H, д, J=4,7 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 7,01 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,21 (2H, д, J=7,9 Гц).

2) Дигидрохлорид

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-  
 (2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-ил]метил}амина (62,4 мг, выход 66%)  
 получали в виде белого порошка из трет-бутил{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-  
 5-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (100 мг, 0,208 ммоль)  
 способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,26 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,80 (3H,  
 с), 2,88 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,12-3,29 (4H, м), 3,42 (2H, с), 3,81 (2H, с), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц),  
 7,38 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,43 (3H, уш.с).

**Пример 421**

Дигидрохлорид

этил-1-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}пиперидин-4-карбоксилата  
 1)

Этил-1-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}пиперидин-4-карбоксилат (330 мг, выход 50%)  
 получали в виде белого порошка из

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (500 мг, 1,17 ммоль) и  
 этилпиперидин-4-карбоксилата (553 мг, 3,52 ммоль) способом подобно способу  
 примера 311-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,27 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,37 (9H, с), 1,54 (1H,  
 дд, J=13,2, 9,8 Гц), 1,64-1,75 (1H, м), 1,87 (1H, дд, J=13,2, 2,6 Гц), 2,12-2,27 (1H, м), 2,38  
 (3H, с), 2,49 (3H, с), 2,74 (2H, д, J=7,2 Гц), 2,81-3,01 (3H, м), 3,30 (2H, с), 3,49-3,60 (1H, м),  
 4,15 (2H, кв, J=7,2 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 6,98 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,1 Гц).

2) Дигидрохлорид

этил-1-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}пиперидин-4-карбоксилата (8,2 мг, выход 43%)  
 получали в виде белого порошка из этил-1-{{[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-  
 6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}пиперидин-4-карбоксилата  
 (20 мг, 0,0354 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

EIMS(M+1):466.

**Пример 422**

Дигидрохлорид

1-{{[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}пиперидин-4-карбоновой кислоты  
 1)

1-{{[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-  
 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}пиперидин-4-карбоновую кислоту (240 мг,  
 выход 87%) получали в виде белого порошка из

этил-1- $\{[5-\{[(\text{трет-бутоксикарбонил)амино}]метил\}-6\text{-изобутил-2-метил-4-}$   
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}пиперидин-4-карбоксилата (290 мг, 0,513 ммоль)  
способом подобно способу примера 9-1).

5  $^1\text{H-ЯМР (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 1,01 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,37 (9H, с), 1,48-1,62 (1H, м), 1,73 (1H, д, J=11,1 Гц), 1,89 (1H, д, J=10,6 Гц), 2,14-2,29 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,74 (3H, с), 2,77-3,00 (2H, м), 3,06 (2H, д, J=6,0 Гц), 3,42 (2H, с), 3,53 (1H, д, J=12,8 Гц), 4,10 (2H, д, J=5,09 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,26 (1H, д, J=12,6 Гц), 4,65 (1H, с), 7,01 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,27 (2H, д, J=7,5 Гц).

2) Дигидрохлорид

10 1- $\{[5\text{-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-}$   
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (220 мг, выход 100%) получали в виде белого порошка из  
1- $\{[5-\{[(\text{трет-бутоксикарбонил)амино}]метил\}-6\text{-изобутил-2-метил-4-}$   
15 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (230 мг, 0,428 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

EIMS(M+1):438

**Пример 423**

Дигидрохлорид

20 N-2-адамантил-2- $\{[5\text{-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-}$   
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетамида

1)

25 трет-Бутил $\{[5\text{-[2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил]-2-изобутил-6-метил-4-}$   
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамат (50 мг, выход 13%) получали в виде  
белого порошка из

$[5-\{[(\text{трет-бутоксикарбонил)амино}]метил\}-6\text{-изобутил-2-метил-4-}$   
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (300 мг, 0,703 ммоль) и  
2-адамантанамина (396 мг, 2,11 ммоль) способом подобно способу примера 311-1).

30  $^1\text{H-ЯМР (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 0,95 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 1,53-1,63 (2H, м), 1,67-1,84 (9H, м), 2,12-2,26 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,30 (2H, с), 3,97 (2H, д, J=8,1 Гц), 4,06 (2H, д, J=5,09 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,22 (1H, с), 5,45 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,96 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,22 (2H, д, J=7,9 Гц).

35 2) Дигидрохлорид

N-2-адамантил-2- $\{[5\text{-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-}$   
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетамида (45,1 мг, выход 100%) получали в виде белого порошка из

40 трет-бутил $\{[5\text{-[2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил]-2-изобутил-6-метил-4-}$   
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (48 мг, 0,0857 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

$^1\text{H-ЯМР (DMCO-d}_6\text{)}$   $\delta$ : 0,98 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,47 (2H, д, J=12,1 Гц), 1,63-1,94 (12H, м), 2,08-2,26 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,80 (3H, с), 3,22 (2H, д, J=5,84 Гц), 3,44 (2H, с), 3,81 (2H, с), 7,19 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,34 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,87 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,49 (3H, уш.с).

**Пример 424**

Дигидрохлорид

2- $\{[5\text{-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-}$   
45 (2-тиенилметил)ацетамида

1)

$[5-\{[(\text{трет-Бутоксикарбонил)амино}]метил\}-6\text{-изобутил-2-метил-4-}$   
(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусную кислоту (500 мг, 1,17 ммоль) и

тиофен-2-метиламин (133 мг, 1,17 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли при охлаждении льдом диэтилцианофосфонат (286 мг, 1,75 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор соли и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением

трет-бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{2-оксо-2-[(2-тиенилметил)амино]этил}пиридин-3-ил)метил]карбамата (493 мг, выход 81 %) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,11-2,27 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,76 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,30 (2H, с), 4,03 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,51 (2H, д, J=5,7 Гц), 6,85-7,00 (4H, м), 7,16 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,23 (1H, дд, J=5,1, 1,1 Гц).

#### 2) Дигидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-(2-тиенилметил)ацетамида (300 мг, выход 66%) получали в виде белого порошка из трет-бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{2-оксо-2-[(2-тиенилметил)амино]этил}пиридин-3-ил)метил]карбамата (480 мг, 0,92 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,12-2,33 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,47 (3H, с), 2,59 (2H, с), 3,28 (2H, с), 3,76 (2H, с), 4,37 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,89-6,94 (1H, м), 6,97 (1H, дд, J=5,0, 3,5 Гц), 7,43 (1H, дд, J=5,0, 1,2 Гц), 8,04 (3H, уш.с).

#### Пример 425

##### Тригидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-(пиридин-3-илметил)ацетамида

#### 1)

трет-Бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{2-оксо-2-[(пиридин-3-илметил)амино]этил}пиридин-3-ил)метил]карбамат (394 мг, выход 65%) получали в виде белого порошка из [5-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (500 мг, 1,17 ммоль) и 3-(аминометил)пиридина (133 мг, 1,17 ммоль) способом подобно способу примера 424-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,37 (9H, с), 2,14-2,29 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,02 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,35 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,47 (1H, с), 6,88 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,15 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,54 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,45 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,55 (1H, дд, J=4,7, 1,3 Гц).

#### 2) Тригидрохлорид

2-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-(пиридин-3-илметил)ацетамида (380 мг, выход 98%) получали в виде белого порошка из

трет-бутил[(2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-{2-оксо-2-[(пиридин-3-илметил)амино]этил}пиридин-3-ил)метил]карбамата (380 мг, 0,74 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,24 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,78 (3H,



с), 3,20 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,43 (2H, с), 4,37 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,00 (1H, дд, J=8,0, 5,6 Гц), 8,28 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,48 (3H, уш.с), 8,70-8,77 (1H, м), 8,80-8,85 (1H, м).

**Пример 426**

5

Дигидрохлорид

метил-4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)тиофен-3-карбоксилата  
1)

10

[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусную кислоту (500 мг, 1,17 ммоль), метил-4-аминотиофен-3-карбоксилат (184 мг, 1,17 ммоль) и гексафторфосфат

15

0-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (НАТУ, 1,0 г, 1,75 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор соли и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным

20

раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-4-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)тиофен-3-карбоксилата (440 мг, выход 66%) в виде белого порошка.

25

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,40 (9H, с), 2,24-2,33 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,52 (2H, с), 3,79 (3H, с), 4,06 (2H, д, J=4,1 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,95-7,98 (1H, м), 7,98-8,02 (1H, м).

2) Дигидрохлорид

30

метил-4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)тиофен-3-карбоксилата (161 мг, выход 65%) получали в виде белого порошка из метил-4-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)тиофен-3-карбоксилата (262 мг, 0,46 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

35

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,27 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,48 (3H, с), 2,80 (2H, с), 3,14 (2H, с), 3,76-3,86 (5H, м), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,32 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,80 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,26-8,45 (3H уш.с), 9,69 (s, 1H).

**Пример 427**

40

Дигидрохлорид

4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)тиофен-3-карбоновой кислоты  
1)

45

4-({[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)тиофен-3-карбоновую кислоту (183 мг, выход 67%) получали в виде белого порошка из метил-4-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)тиофен-3-карбоксилата (280 мг, 0,495 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

50

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,40 (9H, с), 2,11-2,24 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,52 (3H, с), 2,78 (2H, с), 3,49 (2H, с), 4,03 (2H, с), 4,20 (1H, уш.с), 6,98-7,25 (4H, м), 7,85-

8,05 (2H, м).

2) Дигидрохлорид

4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)тиофен-3-карбоновой кислоты (143 мг, выход 64%) получали в виде белого порошка из 4-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)тиофен-3-карбоновой кислоты (170 мг, 0,428 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,11-2,27 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,79 (2H, с), 3,14 (2H, с), 3,81 (2H, с), 7,17 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,79 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,29 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,33-8,44 (3H, с), 9,89 (1H, с).

**Пример 428**

Дигидрохлорид

метил-4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензоата  
1)

Метил-4-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензоат (442 мг, выход 67%) получали в виде белого порошка из

[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (500 мг, 1,17 ммоль) и метил-4-аминобензоата (177 мг, 1,17 ммоль) способом подобно способу примера 426-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38 (9H, с), 2,15-2,28 (1H, м), 2,63 (3H, с), 2,77 (2H, д, J=7,4 Гц), 3,47 (2H, с), 3,89 (3H, с), 4,06 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 7,01 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,23 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,42 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,97 (2H, д, J=8,7 Гц).

2) Дигидрохлорид

метил-4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензоата (142 мг, выход 97%) получали в виде белого порошка из

метил-4-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензоата (154 мг, 0,275 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,10-2,30 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,49 (3H, с), 2,71 (2H, с), 3,01 (2H, с), 3,77 (2H, с), 3,82 (3H, с), 7,17 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,62 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,90 (2H, д, J=8,9 Гц), 8,15 (3H, уш.с).

**Пример 429**

Дигидрохлорид

4-({[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензойной кислоты  
1)

4-({[5-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензойную кислоту (275 мг, выход 100%) получали в виде белого порошка из метил-4-({[5-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензоата (280 мг, 0,500 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,2 Гц), 1,37 (9H, с), 2,12-2,27 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,87 (3H, с), 3,19 (2H, с), 3,87 (2H, с), 4,15 (2H, д, J=6,2 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 7,10 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,68 (2H, д, J=8,5 Гц), 8,68 (2H, д, J=8,5 Гц).

2) Дигидрохлорид

4-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)бензойной кислоты (235 мг, выход 92%) получали в виде белого порошка из

4-([5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)бензойной кислоты (270 мг, 0,495 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,12-2,28 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,80 (2H, с), 3,15 (2H, с), 3,82 (2H, с), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,60 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,87 (2H, д, J=8,9 Гц), 8,35 (3H, уш.с).

**Пример 430**

Дигидрохлорид

этил-2-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксилата

1) Этил-2-([5-((бензилокси)карбонил)амино)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат (3,5 г, 10,9 ммоль) растворяли в 30% растворе (50 мл) бромистого водорода в уксусной кислоте и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Белый осадок собирали фильтрованием и растворяли в насыщенном водном растворе

гидрокарбоната натрия. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Нерастворимые вещества

отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

получением этил-2-(аминометил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (793 мг, выход 40%) в виде масла. Из масла (793 мг) и

[5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (454 мг, 1,07 ммоль) получали в виде белого порошка

этил-2-([5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат (649 мг, выход 100%) способом подобно способу примера 424-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,35-1,47 (12H, м), 2,13-2,28 (1H, м), 2,36 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,75 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,34 (2H, с), 4,03 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,20 (1H, уш.с), 4,43 (2H, кв, J=7,2 Гц), 4,66 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,93 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,14 (2H, д, J=7,9 Гц), 8,14 (1H, с).

2) Дигидрохлорид

этил-2-([5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксилата (138 мг, выход 81%) получали в виде белого порошка из

этил-2-([5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил)амино)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксилата (178 мг, 0,299 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,31 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,10-2,23 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,49 (3H, с), 2,77 (2H, с), 3,14 (2H, с), 3,41 (2H, с), 3,80 (2H, с), 4,31 (2H, кв, J=7,2 Гц), 4,51 (2H, д, J=5,8 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,36 (3H, уш.с), 8,91 (1H, с).

**Пример 431**

Дигидрохлорид

2-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)ацетил]аминометил]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты  
1)

2-[(5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)ацетил]аминометил]-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (438 мг, выход 100%) получали в виде белого порошка из этил-2-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)ацетил]аминометил]-1,3-тиазол-4-карбоксилата (460 мг, 0,773 ммоль) способом подобно способу примера 9-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,34 (9H, с), 2,09-2,26 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,40 (2H, с), 2,48 (3H, с), 3,24 (2H, с), 3,80 (2H, с), 4,20 (1H, уш.с), 4,48 (2H, д, J=5,8 Гц), 7,09 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,0 Гц), 8,39 (1H, с).

2) Дигидрохлорид

2-[(5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)ацетил]аминометил]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (235 мг, выход 91%) получали в виде белого порошка из 2-[(5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)ацетил]аминометил]-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (270 мг, 0,495 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,12-2,28 (1H, м), 2,37 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,80 (2H, с), 3,15 (2H, с), 3,82 (2H, с), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,60 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,87 (2H, д, J=8,9 Гц), 8,35 (3H, уш.с).

**Пример 432**

Дигидрохлорид

метил-1-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)ацетил]пролината  
1)

Метил-1-[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)ацетил]пролинат (456 мг, выход 72%) получали в виде белого порошка из

[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)уксусной кислоты (500 мг, 1,17 ммоль) и моногидрохлорида метилпролина (194 мг, 1,17 ммоль) способом подобно способу примера 426-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,37 (9H, с), 1,84-2,00 (3H, м), 2,05 (3H, с), 2,08-2,24 (2H, м), 2,75 (3H, с), 3,15-3,26 (2H, м), 3,48 (2H, с), 3,71 (3H, с), 4,11-4,21 (3H, м), 4,31-4,55 (2H, м), 7,02-7,15 (2H, м), 7,28-7,41 (2H, м).

2) Дигидрохлорид

метил-1-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)ацетил]пролината (277,5 мг, выход 64%) получали в виде белого порошка из

метил-1-[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил)ацетил]пролината (456 мг, 0,848 ммоль) способом подобно способу примера 2-3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,76-1,91 (3H, м), 2,04-2,24 (2H, м), 2,40

(3H, c), 2,65 (3H, c), 2,96 (2H, c), 3,17 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,42 (2H, c), 3,61 (3H, c), 3,77 (2H, c), 4,19-4,32 (2H, м), 7,15 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,37 (2H, д, J=7,4 Гц), 8,10 (3H, c).

#### Пример 433

Дигидрохлорид

5 N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-3-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида

К раствору

трет-бутил{[5-амино-2-изобутил-6-метил-4-  
10 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]метил}карбамата (383 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 3-цианобензоилхлорид (245 мг, 1,5 ммоль) и затем триэтиламин (280 мкл, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч. Добавляли к реакционной смеси насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным  
15 раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением масла. К раствору полученного масла в этаноле (5 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (192 мг, 3,0 ммоль) и карбонат натрия (420 мг, 4,0 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Добавляли к реакционной смеси дистиллированную воду (10 мл) и смесь экстрагировали  
20 этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением масла. К раствору полученного масла в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (324 мг, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Добавляли к реакционной смеси насыщенный водный раствор карбоната натрия (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния.  
25 Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением масла. К раствору полученного масла в этилацетате (2 мл) добавляли 4н. этилацетатный раствор хлористого водорода (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный  
30 остаток кристаллизовали из гексана с получением дигидрохлорида N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]-3-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида (115 мг, выход 21%) в виде белого порока.

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,21-2,29 (1H, м), 2,29 (3H, c), 2,50 (3H, c), 2,96 (2H, c), 3,82 (2H, c), 7,21 (4H, c), 7,62 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,79 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,93 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,25 (3H, уш.с), 10,13 (1H, уш.с), 13,12 (1H, уш.с).

#### Экспериментальный пример 1

45 Определение ингибирующей дипептидилпептидазу IV активности в плазме крысы  
Реакцию осуществляли по методу Raymond et al. (Diabetes, vol. 47, pp. 1253-1258, 1998), используя 96-луночный плоскодонный планшет при 30°C. К смеси воды (69 мкл), 1М трис-HCl буфера (10 мкл, pH 7,5) и 1 мМ водного раствора Gly-Pro-p-NA (100 мкл) добавляли N,N-диметилформамидный раствор (1 мкл), содержащий испытуемое  
50 соединение, получая в результате смешанный раствор. К полученному смешанному раствору добавляли плазму (20 мкл), приготовленную из крови крысы SD общепринятым способом, и начинали ферментативную реакцию при 30°C. Измеряли оптическую плотность после 0 ч и 1 ч, используя микропланшетное считывающее

устройство, при длине волны 405 нм и определяли приращение ( $\Delta OD_s$ ). В то же самое время определяли приращение ( $\Delta OD_c$ ) оптической плотности реакционной смеси без испытываемого соединения и приращение ( $\Delta OD_b$ ) оптической плотности реакционной смеси без испытываемого соединения и фермента и вычисляли процент ингибирования активности фермента дипептидилпептидазы IV по следующей формуле:

$$\{1 - [(\Delta OD_s - \Delta OD_b) / (\Delta OD_c - \Delta OD_b)]\} \times 100$$

Ингибирующая дипептидилпептидазу IV активность испытываемого соединения, выраженная в значении  $IC_{50}$  (нМ), показана в таблице 5.

Испытуемое соединение (пример №)	Значение $IC_{50}$ (нМ)
1	520

Как показано выше, соединение настоящего изобретения обладает высокой ингибирующей дипептидилпептидазу IV активностью и полезно в качестве средства для профилактики или лечения диабета и тому подобное.

#### Экспериментальный пример 2

Определение ингибирующей дипептидилпептидазу IV активности в плазме крысы

Ингибирующую дипептидилпептидазу IV активность испытываемого соединения определяли по методике экспериментального примера 1. Результаты показаны в таблице 6.

Испытуемое соединение (пример №)	Значение $IC_{50}$ (нМ)
13	25
22	12
26	5,1
40	56
170	100
210	12
267	7,4
305	3,5
312	20
336	19
350	15
421	16
422	7,3

Как показано выше, соединение настоящего изобретения обладает высокой ингибирующей дипептидилпептидазу IV активностью и, следовательно, полезно в качестве средства для профилактики или лечения диабета и тому подобное.

#### Пример 1 получения композиции (изготовление капсул)

1) соединение примера 1	30 мг
2) тонкий порошок целлюлозы	10 мг
3) лактоза	19 мг
4) стеарат магния	1 мг
Итого	60 мг

Компоненты 1), 2), 3) и 4) смешивают и заполняют смесью желатиновые капсулы.

#### Пример 2 получения композиции (изготовление таблеток)

1) соединение примера 1	30 мг
-------------------------	-------

2) лактоза	50 мг
3) кукурузный крахмал	15 мг
4) кальцийкарбоксиметилцеллюлоза	44 мг
5) стеарат магния	1 мг
Итого для 1000 таблеток	140 г

5

Все количество компонентов 1), 2) и 3) и 30 г компонента 4) смешивают с водой, сушат в вакууме и гранулируют. Гранулы смешивают с 14 г компонента 4) и 1 г компонента 5) и смесь прессуют в таблеточной машине, получая в результате 1000

10

Промышленная применимость

Соединение настоящего изобретения обладает высокой ингибирующей пептидазу активностью и полезно в качестве средства для профилактики или лечения диабета и тому подобное.

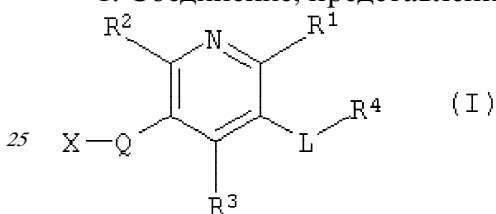
15

Данная заявка основана на поданных в Японии патентных заявках №№ 373776/2003, 30491/2004 и 165977/2004, содержания которых включены в данное описание посредством ссылки.

20

### Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой



25

где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой:

30

(1) C<sub>1-10</sub> алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы и C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы;

35

(2) C<sub>6-14</sub> арильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы; или

(3) C<sub>7-13</sub> аралкильную группу;

40

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub> арильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из C<sub>1-6</sub> алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, атома галогена, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы, карбоксильной группы, гидроксигруппы, C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена;

45

R<sup>4</sup> представляет собой аминогруппу;

L представляет собой C<sub>1-10</sub> алкиленовую группу;

Q представляет собой связь, C<sub>1-10</sub> алкиленовую группу или C<sub>2-10</sub> алкениленовую группу; и

50

X представляет собой:

(1) атом водорода;

(2) цианогруппу;

(3) (За) карбоксильную группу;

(3b) карбамоильную группу;

(3c)  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$ алкилкарбонилксигруппы;

(3d) ароматическую гетероцикл- $C_{1-6}$ алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы и  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы;

(3e) неароматическую гетероцикл- $C_{1-6}$ алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$ алкильной группой;

(3f)  $C_{7-13}$ аралкилоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы, атома галогена, цианогруппы, нитрогруппы,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы,  $C_{1-6}$ алкилсульфонильной группы и  $C_{1-6}$ алкильной группы ( $C_{1-6}$ алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы);

(3g) карбамоильную группу, моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$ алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{1-6}$ алкоксигруппы;

(3h) карбамоил- $C_{1-6}$ алкилкарбамоильную группу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$ алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена;

(3i)  $C_{1-6}$ алкоксикарбонил- $C_{1-6}$ алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$ алкильной группой;

(3j) моно- или ди- $C_{3-10}$ циклоалкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$ алкильной группой;

(3k)  $C_{7-13}$ аралкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$ алкильной группы;

(3l) ароматическую гетероцикл- $C_{1-6}$ алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы;

(3m)  $C_{1-6}$ алкилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы;

(3n)  $C_{6-14}$ арилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$ алкилсульфонильной группы;

(3o) азотсодержащую гетероцикл-карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной



группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3p)  $C_{6-14}$  арилазотсодержащую гетероциклил-карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена;

5 (3q)  $C_{7-13}$  аралкилазотсодержащую гетероциклил-карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена;

(3r) неароматическую гетероциклил-оксикарбонильную группу;

(3s) фосфоногруппу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

10 (3t) ароматическую гетероциклил- $C_{7-13}$  аралкилоксикарбонильную группу;

(3u)  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

15 (3v)  $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из аминогруппы, необязательно моно- или дизамещенной  $C_{1-6}$  алкильной группой, карбоксильной группы,

20  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы, неароматической гетероциклической группы и карбамоильной группы;

(3w) ароматическую гетероциклил-карбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

25 (4) (4a)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппу;

(4b)  $C_{1-10}$  алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

30 (4c)  $C_{6-14}$  арилоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкилтиогруппы, карбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы,  $C_{1-6}$  алкилсульфинильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы);

40 (4d) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы

( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной

45 группы), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4e) конденсированную ароматическую гетероциклилоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

50 (4f) ароматическую гетероциклил- $C_{1-6}$  алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы; или

- (4g) ароматическую гетероцикл- $C_{6-14}$ арилокси группу;
- (5) (5a)  $C_{1-6}$ алкилтио группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы;
- (5b)  $C_{6-14}$ арилтио группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$ алкилтио группы и карбамоильной группы, или
- (5c) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклтио группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;
- (6) (6a) аминогруппу;
- (6b)  $C_{1-6}$ алкоксикарбонил- $C_{1-10}$ алкиламино группу;
- (6c) карбокси- $C_{1-10}$ алкиламино группу;
- (6d)  $C_{7-13}$ аралкилоксикарбониламино группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;
- (6e) карбамоиламино группу;
- (6f) моно- или ди- $C_{1-6}$ алкилкарбамоиламино группу;
- (6g)  $C_{1-6}$ алкилсульфониламино группу;
- (6h)  $C_{6-14}$ арилсульфониламино группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$ алкилсульфонильной группой;
- (6i) ароматическую гетероцикл-сульфониламино группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы и моно- или ди-( $C_{1-6}$ алкилкарбонил)амино группы;
- (6j) моно- или ди-( $C_{1-6}$ алкилкарбонил)амино группу;
- (6k)  $C_{3-10}$ циклоалкилкарбониламино группу;
- (6l)  $C_{6-14}$ арилкарбониламино группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, необязательно галогенированной  $C_{1-6}$ алкильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы, неароматической гетероциклической группы и карбамоильной группы;
- (6m)  $C_{7-13}$ аралкилкарбониламино группу;
- (6n)  $C_{8-13}$ арилалкенилкарбониламино группу;
- (6o) ароматическую гетероцикл-карбониламино группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы,  $C_{6-14}$ арильной группы,  $C_{7-13}$ аралкильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;
- (6p) азотсодержащую гетероцикл-карбониламино группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы
- ( $C_{1-6}$ алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

- (6q)  $C_{6-14}$  арилазотсодержащую гетероциклил-карбониламиногруппу;
- (6r) тетрагидропиранилкарбониламиногруппу;
- (6s) 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуранилкарбониламиногруппу;
- 5 (6t)  $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группой;
- (6u)  $C_{6-14}$  арилоксикарбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной
- 10 группы и карбамоильной группы;
- (6v)  $C_{7-13}$  аралкилкарбамоиламиногруппу или
- (6w) ароматическую гетероциклил-карбамоиламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,
- 15  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы; или
- (7) (7a) тетразолил;
- (7b) оксоимидазолидинил;
- (7c) диоксоимидазолидинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы
- 20 и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;
- (7d) оксопиперазинил;
- (7e) диоксопиперазинил;
- (7f) оксодигидрооксадиазолил;
- 25 (7g) диоксоизоиндолил;
- (7h) оксазолил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группой;
- (7i) диоксооксазолидинил или диоксотиазолидинил, каждый из которых необязательно замещен  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3
- 30 заместителями, выбранными из карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;
- (7j) 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-ил или 4-оксо-2-тиоксо-1,3-оксазолидин-5-ил, каждый из которых необязательно замещен  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно
- 35 замещенной 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;
- (7k) 1,3(2H,5H)-диоксотетрагидроимидазо[1,5-a]пиридинил;
- (7l) 1,3(2H,5H)-диоксо-10,10a-дигидроимидазо[1,5-b]изохинолинил или
- 40 (7m)  $C_{6-14}$  арильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группой;
- при условии, что когда X представляет собой этоксикарбонильную группу, то Q представляет собой  $C_{1-10}$  алкиленовую группу или  $C_{2-10}$  алкениленовую группу, и что соединение не является
- 45 2,6-диизопропил-3-аминометил-4-(4-фторфенил)-5-пентилпиридином, или его соль.
2. Соединение по п.1, где X представляет собой
- (2) цианогруппу;
- (3) (3a) карбоксильную группу;
- 50 (3b) карбамоильную группу;
- (3c)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и

$C_{1-6}$  алкилкарбонилосигруппы;

(3d) ароматическую гетероциклическую алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3e) неароматическую гетероциклическую алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3f)  $C_{7-13}$  арилалкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, атома галогена, цианогруппы, нитрогруппы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы);

(3g) карбамоильную группу, моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы;

(3h) карбамоил- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена;

(3i)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3j) моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3k)  $C_{7-13}$  арилалкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы;

(3l) ароматическую гетероциклическую алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3m)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3n)  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы;

(3o) азотсодержащую гетероциклическую карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3p)  $C_{6-14}$  арилазотсодержащую гетероциклическую карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена;

(3q)  $C_{7-13}$  аралкилазотсодержащую гетероциклил-карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена;

(3r) неароматическую гетероциклил-оксикарбонильную группу;

(3s) фосфоногруппу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3t) ароматическую гетероциклил- $C_{7-13}$  аралкилоксикарбонильную группу;

(3u)  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(3v)  $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из аминогруппы, необязательно моно- или дизамещенной  $C_{1-6}$  алкильной группой, карбоксильной группы,

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы, неароматической гетероциклической группы и карбамоильной группы; или

(3w) ароматическую гетероциклил-карбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4) (4a)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппу;

(4b)  $C_{1-10}$  алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(4c)  $C_{6-14}$  арилоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкилтиогруппы, карбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы,  $C_{1-6}$  алкилсульфинильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы);

(4d) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы

( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4e) конденсированную ароматическую гетероциклилоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4f) ароматическую гетероциклил- $C_{1-6}$  алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы; или

(4g) ароматическую гетероциклил- $C_{6-14}$  арилоксигруппу;

(5) (5a)  $C_{1-6}$  алкилтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(5b)  $C_{6-14}$  арилтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы,

5  $C_{1-6}$  алкилтиогруппы и карбамоильной группы, или

(5c) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

10 или

(7) (7a) тетразолил;

(7b) оксоимидазолидинил;

(7c) диоксиимидазолидинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

15

(7d) оксопиперазинил;

(7e) диоксопиперазинил;

(7f) оксодигидрооксадиазолил;

20

(7g) диоксиизоиндолил;

(7h) оксазолил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группой;

(7i) диоксооксазолидинил или диоксотиазолидинил, каждый из которых необязательно замещен  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3

25 заместителями, выбранными из карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(7j) 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-ил или 4-оксо-2-тиоксо-1,3-оксазолидин-5-ил, каждый из которых необязательно замещен  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно

30 замещенной 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(7k) 1,3(2H,5H)-диоксотетрагидроимидазо[1,5-a]пиридинил;

(7l) 1,3(2H,5H)-диоксо-10,10a-дигидроимидазо[1,5-b]изохинолинил или

35 (7m)  $C_{6-14}$  арильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группой.

3. Соединение по п.1, где  $R^1$  и  $R^2$  являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой  $C_{1-10}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3

40 заместителями, выбранными из  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы.

4. Соединение по п.1, где R представляет собой  $C_{6-14}$  арильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной

45 группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и атома галогена.

5. Соединение по п.1, где Q представляет собой связь.

6. Соединение по п.1, где X представляет собой

(3) (3a) карбоксильную группу;

(3b) карбамоильную группу;

50

(3c)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и

$C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппы;

(3d) ароматическую гетероцикл- $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3e) неароматическую гетероцикл- $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3f)  $C_{7-13}$  аралкилоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, атома галогена, цианогруппы, нитрогруппы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы);

(3g) карбамоильную группу, моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы;

(3h) карбамоил- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена;

(3i)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3j) моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3k)  $C_{7-13}$  аралкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы;

(3l) ароматическую гетероцикл- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3m)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3n)  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы;

(3o) азотсодержащую гетероцикл-карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3p)  $C_{6-14}$  арилизотсодержащую гетероцикл-карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена;

(3q)  $C_{7-13}$  аралкилазотсодержащую гетероциклил-карбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена;

(3r) неароматическую гетероциклил-оксикарбонильную группу;

(3s) фосфоногруппу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3t) ароматическую гетероциклил- $C_{7-13}$  аралкилоксикарбонильную группу;

(3u)  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(3v)  $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из аминогруппы, необязательно моно- или дизамещенной  $C_{1-6}$  алкильной группой, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы, неароматической гетероциклической группы и карбамоильной группы; или

(3w) ароматическую гетероциклил-карбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4) (4a)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппу;

(4b)  $C_{1-10}$  алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(4c)  $C_{6-14}$  арилоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкилтиогруппы, карбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы,  $C_{1-6}$  алкилсульфинильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы);

(4d) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4e) конденсированную ароматическую гетероциклилоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4f) ароматическую гетероциклил- $C_{1-6}$  алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы; или

(4g) ароматическую гетероциклил- $C_{6-14}$  арилоксигруппу;

(5) (5a)  $C_{1-6}$  алкилтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;



- (5b)  $C_{6-14}$ арилтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$ алкилтиогруппы и карбамоильной группы, или
- 5 (5c) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы; или
- 10 (б) (ба) аминогруппу;  
 (6b)  $C_{1-6}$ алкоксикарбонил $C_{1-10}$ алкиламиногруппу;  
 (6c) карбокси $C_{1-10}$ алкиламиногруппу;  
 (6d)  $C_{7-13}$ аралкилоксикарбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3
- 15 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;  
 (6e) карбамоиламиногруппу;  
 (6f) моно- или ди $C_{1-6}$ алкилкарбамоиламиногруппу;
- 20 (6g)  $C_{1-6}$ алкилсульфониламиногруппу;  
 (6h)  $C_{6-14}$ арилсульфониламиногруппу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$ алкилсульфонильной группой;  
 (6i) ароматическую гетероцикл-сульфониламиногруппу, необязательно
- 25 замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы и моно- или ди( $C_{1-6}$ алкилкарбонил)аминогруппы;  
 (6j) моно- или ди( $C_{1-6}$ алкилкарбонил)аминогруппу;  
 (6k)  $C_{3-10}$ циклоалкилкарбониламиногруппу;
- 30 (6l)  $C_{6-14}$ арилкарбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, необязательно галогенированной  $C_{1-6}$ алкильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической
- 35 группы, неароматической гетероциклической группы и карбамоильной группы;  
 (6m)  $C_{7-13}$ аралкилкарбониламиногруппу;  
 (6n)  $C_{8-13}$ арилалкенилкарбониламиногруппу;  
 (6o) ароматическую гетероцикл-карбониламиногруппу, необязательно
- 40 замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы,  $C_{6-14}$ арильной группы,  $C_{7-13}$ аралкильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;  
 (6p) азотсодержащую гетероцикл-карбониламиногруппу, необязательно
- 45 замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкильной группы ( $C_{1-6}$ алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;
- 50 (6q)  $C_{6-14}$ арилазотсодержащую гетероцикл-карбониламиногруппу;  
 (6r) тетрагидропиранилкарбониламиногруппу;  
 (6s) 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуранилкарбониламиногруппу;

(6t) C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбониламиногруппу, необязательно замещенную

C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильной группой;

(6u) C<sub>6-14</sub>-арилоксикарбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3

5 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(6v) C<sub>7-13</sub>-аралкилкарбамоиламиногруппу; или

10 (6w) ароматическую гетероциклическую карбамоиламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы.

7. Соединение по п.1, где X представляет собой карбоксильную группу.

8. Соединение по п.1, которое представляет собой

15 5-(аминометил)-2-метил-4-(4-метилфенил)-6-неопентилникотиновую кислоту;

5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-(4-метилфенил)никотиновую кислоту;

метил-3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]метокси}-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат;

{[2-изобутил-6-метил-4-(4-метилфенил)-5-

20 (2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-3-ил]метил}амин;

метил-3-{{5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

(4-метилфенил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)бензоат;

N-[5-(аминометил)-6-изобутил-2-метил-4-

25 (4-метилфенил)пиридин-3-ил]изоксазол-4-карбоксамид

или его соль.

9. Средство для профилактики или лечения диабета, диабетических осложнений, нарушенной толерантности к глюкозе или ожирения, содержащее соединение по п.1 или его соль.

30 10. Ингибитор пептидазы, содержащий соединение по п.1 или его соль.

11. Ингибитор по п.10, где пептидаза представляет собой дипептидилдипептидазу-IV.

12. Применение соединения по п.1 или его соли для получения средства для профилактики или лечения диабета, диабетических осложнений, нарушенной

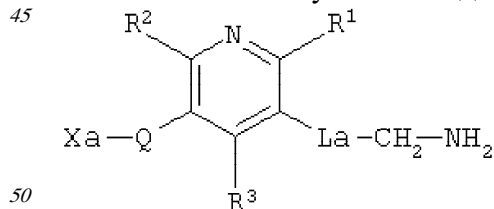
35 толерантности к глюкозе или ожирения.

13. Применение соединения по п.1 или его соли для получения ингибитора пептидазы.

40 14. Способ профилактики или лечения диабета, диабетических осложнений, нарушенной толерантности к глюкозе или ожирения у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по п.1 или его соли.

15. Способ ингибирования пептидазы у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по п.1 или его соли.

45 16. Способ получения соединения, представленного формулой



(I-a)

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и Q являются такими как определено в п.1;

La представляет собой связь или  $C_{1-9}$  алкиленовую группу; и

Xa представляет собой

(1) атом водорода;

(3) (3a) карбоксильную группу;

(3b) карбамоильную группу;

(3c)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3

заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и

$C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппы;

(3d) ароматическую гетероцикл- $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы и

$C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3e) неароматическую гетероцикл- $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3f)  $C_{7-13}$  аралкилоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, атома галогена, цианогруппы, нитрогруппы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1-3

заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы);

(3g) карбамоильную группу, моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы;

(3h) карбамоил- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена;

(3i)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3j) моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3k)  $C_{7-13}$  аралкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы;

(3l) ароматическую гетероцикл- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3m)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3n)  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы, карбоксильной группы,

карбамоильной группы, тиокарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы;

(3o) азотсодержащую гетероцикл-карбонильную группу, обязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(3p)  $C_{6-14}$  арилизотсодержащую гетероцикл-карбонильную группу, обязательно замещенную 1-3 атомами галогена;

(3q)  $C_{7-13}$  аралкилизотсодержащую гетероцикл-карбонильную группу, обязательно замещенную 1-3 атомами галогена;

(3r) неароматическую гетероцикл-оксикарбонильную группу;

(3s) фосфогруппу, обязательно моно- или дизамещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой;

(3t) ароматическую гетероцикл- $C_{7-13}$  аралкилоксикарбонильную группу;

(3u)  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, обязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(3v)  $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу, обязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из аминогруппы, обязательно моно- или дизамещенной  $C_{1-6}$  алкильной группой, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы, неароматической гетероциклической группы и карбамоильной группы; или

(3w) ароматическую гетероцикл-карбамоильную группу, обязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4) (4a)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппу;

(4b)  $C_{1-10}$  алкоксигруппу, обязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;

(4c)  $C_{6-14}$  арилоксигруппу, обязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкилтиогруппы, карбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы,  $C_{1-6}$  алкилсульфинильной группы и  $C_{1-6}$  алкильной группы ( $C_{1-6}$  алкильная группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы);

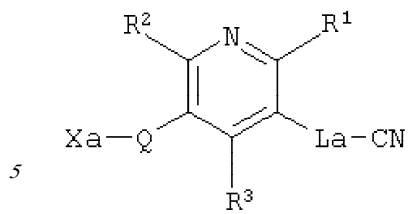
(4d) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклоксигруппу, обязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы

( $C_{1-6}$  алкильная группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы), карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;

(4e) конденсированную ароматическую гетероциклоксигруппу, обязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,

- $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;
- (4f) ароматическую гетероцикл- $C_{1-6}$  алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной
- 5 группы и карбамоильной группы; или
- (4g) ароматическую гетероцикл- $C_{1-6}$ -арилоксигруппу;
- (5) (5a)  $C_{1-6}$  алкилтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбамоильной группы и
- 10  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;
- (5b)  $C_{6-14}$  арилтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкилтиогруппы и карбамоильной группы, или
- 15 (5c) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклтиогруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;
- (6) (6a) аминогруппу;
- 20 (6b)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил- $C_{1-10}$  алкиламиногруппу;
- (6c) карбокси- $C_{1-10}$  алкиламиногруппу;
- (6d)  $C_{7-13}$  аралкилоксикарбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной
- 25 группы и карбамоильной группы;
- (6e) карбамоиламиногруппу;
- (6f) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоиламиногруппу;
- (6g)  $C_{1-6}$  алкилсульфониламиногруппу;
- 30 (6h)  $C_{6-14}$  арилсульфониламиногруппу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группой;
- (6i) ароматическую гетероцикл-сульфониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы и моно- или
- 35 ди-( $C_{1-6}$  алкилкарбонил)аминогруппы;
- (6j) моно- или ди-( $C_{1-6}$  алкилкарбонил)аминогруппу;
- (6k)  $C_{3-10}$  циклоалкилкарбониламиногруппу;
- (6l)  $C_{6-14}$  арилкарбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3
- 40 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, ароматической гетероциклической группы, неароматической гетероциклической группы и карбамоильной группы;
- 45 (6m)  $C_{7-13}$  аралкилкарбониламиногруппу;
- (6n)  $C_{8-13}$  арилалкенилкарбониламиногруппу;
- (6o) ароматическую гетероцикл-карбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы,
- 50  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-13}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;
- (6p) азотсодержащую гетероцикл-карбониламиногруппу, необязательно

- замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы  
 ( $C_{1-6}$  алкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы),
- 5 карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы;
- (6q)  $C_{6-14}$  арилазотсодержащую гетероциклил-карбонил аминокгруппу;
- (6r) тетрагидропиранилкарбониламиногруппу;
- (6s) 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуранилкарбониламиногруппу;
- 10 (6t)  $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группой;
- (6u)  $C_{6-14}$  арилоксикарбониламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной
- 15 группы и карбамоильной группы;
- (6v)  $C_{7-13}$  аралкилкарбамоиламиногруппу; или
- (6w) ароматическую гетероциклил-карбамоиламиногруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы,
- 20  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и карбамоильной группы; или
- (7) (7a) тетразолил;
- (7b) оксоимидазолидинил;
- (7c) диоксоимидазолидинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкильной группой,
- 25 необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;
- (7d) оксопиперазинил;
- (7e) диоксопиперазинил;
- (7f) оксодигидрооксадиазолил;
- 30 (7g) диоксоизоиндолил;
- (7h) оксазолил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группой;
- (7i) диоксооксазолидинил или диоксотиазолидинил, каждый из которых необязательно замещен  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно замещенной 1-3
- 35 заместителями, выбранными из карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;
- (7j) 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-ил или 4-оксо-2-тиоксо-1,3-оксазолидин-5-ил, каждый из которых необязательно замещен  $C_{1-6}$  алкильной группой, необязательно
- 40 замещенной 1-3 заместителями, выбранными из карбоксильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы;
- (7k) 1,3(2H,5H)-диоксотетрагидроимидазо[1,5-a]пиридинил;
- (7l) 1,3(2H,5H)-диоксо-10,10a-дигидроимидазо[1,5-b]изохинолинил или
- 45 (7m)  $C_{6-14}$  арильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группой;
- или его соли, включающий подвержение соединения, представленного формулой



(II)

10 где каждый символ является таким, как определено выше, или его соли реакции  
восстановления.

15

20

25

30

35

40

45

50