



(19) **UA** (11) **81 271** (13) **C2**  
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200504328, 11.11.2003

(24) Дата начала действия патента: 25.12.2007

(30) Приоритет: 12.11.2002 SE 0203348-8  
12.02.2003 SE 0300388-6  
22.07.2003 SE 0302120-1

(46) Дата публикации: 25.12.2008A61P 29/00  
20060101CFI20070115BMUA C07D  
213/64 20060101ALI20070115RMUA  
C07D 213/82  
20060101ALI20070115RMUA C07D  
239/557 20060101ALI20070115RMUA  
C07D 241/24  
20060101ALI20070115RMUA C07D  
413/12 20060101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:  
PCT/SE2003/001739, 20031111

(72) Изобретатель:

Блад Гокан, SE,  
Клингстедт Томас, SE,  
Ларссон Йоаким, SE,  
Лавитц Каролина, SE,  
Леписте Матти, SE,  
Ленн Ганс, SE,  
Никитидис Грегориос, SE

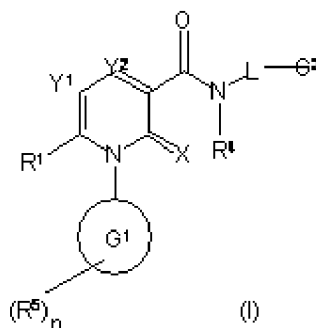
(73) Патентовладелец:

АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ПИРИДОНА КАК ИНГИБИТОРЫ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЭЛАСТАЗЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Изобретение касается соединений формулы (I), где R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, X, L, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и n определены в описании, и их оптических изомеров, рацематов и таутомеров и их фармацевтически приемлемых солей, способа их получения, композиций, которые их содержат, и их применения в терапии. Соединения являются ингибиторами нейтрофильной эластазы.



Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 21, 25.12.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **81 271** (13) **C2**  
 (51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
 PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: a200504328, 11.11.2003  
 (24) Effective date for property rights: 25.12.2007  
 (30) Priority: 12.11.2002 SE 0203348-8  
 12.02.2003 SE 0300388-6  
 22.07.2003 SE 0302120-1

(46) Publication date: 25.12.2008A61P 29/00  
 20060101CFI20070115RMUA C07D  
 213/64 20060101ALI20070115RMUA  
 C07D 213/82  
 20060101ALI20070115RMUA C07D  
 239/557 20060101ALI20070115RMUA  
 C07D 241/24  
 20060101ALI20070115RMUA C07D  
 413/12 20060101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:  
 PCT/SE2003/001739, 20031111

(72) Inventor:  
 Bladh Haakan, SE,  
 Klingstedt Tomas, SE,  
 Larsson Joakim, SE,  
 Lawitz Karolina, SE,  
 Lepistoe Matti, SE,  
 Loenn Hans, SE,  
 Nikitidis Grigorios, SE  
 (73) Proprietor:  
 ASTRAZENECA AB, SE

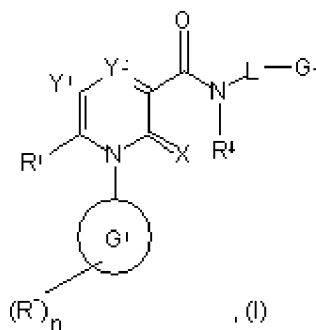
(54) 2-PYRIDONE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF NEUTROPHILE ELASTASE, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED THEREON

(57) Abstract:

There are provided novel compounds of formula (I) wherein R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, X, L, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>

R<sub>2</sub><sup>1</sup>, R<sub>2</sub><sup>4</sup>, R<sub>2</sub><sup>5</sup>, G<sub>2</sub><sup>1</sup>, G<sub>2</sub><sup>2</sup>, X, L, Y<sub>2</sub><sup>1</sup>, Y<sub>2</sub><sup>2</sup>

and n are as defined in the Specification and optical isomers, racemates and tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof; together with processes for their preparation, compositions containing them and their use in therapy. The compounds are inhibitors of neutrophil elastase.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 21, 25.12.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 81 271 C2

UA 81 271 C2



(19) **UA** (11) **81 271** (13) **C2**  
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
а200504328, 11.11.2003

(24) Дата набуття чинності: 25.12.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 12.11.2002 SE 0203348-8  
12.02.2003 SE 0300388-6  
22.07.2003 SE 0302120-1

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (декларційного патенту): 25.12.2008А61Р 29/00  
20060101CFI20070115RMUA C07D 213/64 20060101ALI20070115RMUA C07D 213/82  
20060101ALI20070115RMUA C07D 239/557 20060101ALI20070115RMUA C07D 241/24  
20060101ALI20070115RMUA C07D 413/12 20060101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:  
РСТ/SE2003/001739, 20031111

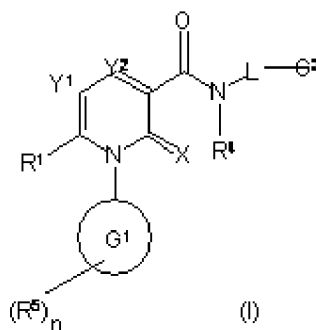
(72) Винахідник(и):  
Блад Гокан, SE,  
Клінгстедт Томас, SE,  
Ларссон Йоакім, SE,  
Лавітц Кароліна, SE,  
Лепісте Матті, SE,  
Ленн Ганс, SE,  
Нікітідіс Γреγοριос, SE

(73) Власник(и):  
АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ПОХІДНІ 2-ПИРИДОНУ ЯК ІНГІБІТОРИ НЕЙТРОФІЛЬНОЇ ЕЛАСТАЗИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(57) Реферат:

Винахід стосується сполук формули (I), де R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, X, L, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> та n визначено в описі, та їх оптичних ізомерів, рацематів та таутомерів і їх фармацевтично прийнятних солей, способу їх отримання, композицій, що їх містять, та їх застосування у терапії. Сполуки є інгібіторами нейтрофільної еластази.



UA 81271 C2

UA 81271 C2

## Опис винаходу

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

Еластази, можливо, є найдеструктивнішими ферментами в організмі, що мають здатність розкласти практично усі компоненти сполучної тканини. Нерегульоване протеолітичне розкладання еластазами залучено у ряд патологічних станів. Нейтрофільна еластаза людини (НЕП), член хімотрипсинової надродини серинових протеаз представляє фермент розміром 33кДа, збережений у азурофільних гранулах нейтрофілів. У нейтрофілах концентрація НЕ перевищує 5мМ, а її загальну клітинну кількість оцінено як 3пг. При активації НЕ швидко вивільняється з гранул в екстрацелюлярний простір з деякою порцією, що залишається зв'язаною з мембраною нейтрофільної плазми [Дивись Kawabat et al. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10]. Головною інтрацелюлярною фізіологічною функцією НЕ є розкладання чужинних органічних молекул, фагоцитованих нейтрофілами, оскільки головною ціллю для екстраце-люлярної еластази є еластин [Janoff та Scherer, 196S, J. Exp. Med. 128, 1137-1155]. НЕ є унікальною у порівнянні з іншими протеазами (наприклад, протеїназа 3) тим, що має здатність розкласти майже усі екстрацелюлярні матриксні білки та ключові білки плазми [Дивись Kawabat et al., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451,1-10]. Вона розкладає велике число екстрацелюлярних білків матриксу, як-то еластин. Тип 3 та тип 4 колагени ламінін, фібронектин, цитокіни тощо [Ohbayashi, N., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980]. НЕ є головним загальним медіатором багатьох патологічних змін, що спостерігають у хронічних легневих хворобах, залучаючи епітеліальні пошкодження [Stocldley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113].

Деструктивну роль НЕ встановлено майже 40 років тому, коли Laurell та Eriksson розкрили асоціацію хронічної обструкції потоку повітря та емфіземи з нестачею сироваточного А<sub>1</sub>-антитрипсину [Laurell and Ericsson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140]. Тоді визначено, що А<sub>1</sub>-антитрипсин є найважливішим ендogenous інгібітором НЕ людини. Дисбаланс між НЕ людини та ендogenous антипротеазою, можна вважати, викликає надлишок НЕ людини у легневих тканинах, котрий вважають головним патогенним фактором росту у хронічній обструктивній хворобі легенів (COPD), Надлишкова НЕ людини виявляє показний деструктивний профіль та активно приймає участь у руйнуванні нормальної легеневої структури, а потім незворотно збільшення респіраторного повітряного просвіту, що спостерігають головним чином при емфіземі. Відбувається збільшення притоку нейтрофілів у легені, котрий асоційований зі збільшеним навантаженням легенів еластазою та емфіземою у дефіцитних стосовно інгібітору А<sub>1</sub>-протеїнази мишей [Cavarra et al., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280]. Особи з вищими рівнями комплексу НЕ-інгібітор а<sub>1</sub>-протеази у бронхоалвеолярній промивальній рідині виявляють значно прискорене зниження функцій легенів порівняно з особами з нижчими рівнями [Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267]. Вливання НЕ людини через трахею у щурів викликає гепорагію легенів, накопичення нейтрофілів протягом гострої фази та емфізематозні зміни протягом хронічної фази [Karakı et al., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500]. Дослідженнями показано, що гостру фазу легеневої емфіземи та гепорагію легенів, викликані НЕ у хом'яків, можна інгібувати попереднім лікуванням інгібіторами НЕ [Fujie et al., 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167].

Нейтрофіл-домінуюче запалення дихальних шляхів та слизова обструкція дихальних шляхів є головними патологічними особливостями COPD, залучаючи кистозний фіброз та хронічний бронхіт. НЕ послаблює продукування муцину, призводячи до слизової обструкції дихальних шляхів. НЕ, як розкрито, збільшує експресію головного гена респіраторного муцину, MUC5AC [Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir; Cell Biol., 26, 447-452]. Застосування аерозолу НЕ до морських свинок дає екстенсивне епітеліальне пошкодження протягом 20 хвилин контакту [Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411]. Крім того НЕ зменшує циліарну частоту респіраторного епітелію людини in vitro [Smallman et al., 1984, Thorax, 39, 663-667], котра є сумісною зі зменшеною мукоциліарний кліренс, що спостерігають у пацієнтів з COPD [Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130]. Вливання НЕ у дихальні шляхи викликає гіперплазію слизових залоз у хом'яків [Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366]. НЕ також залучено у гіперсекрецію слизу при астмі. У моделі гострої астми у сенсibilізованих алергеном морських свинок інгібітор НЕ попереджує дегрануляцію бокаловидних клітин та гіперсекрецію слизу. [Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196].

НЕ, як також показано, грає роль у патогенезі легеневого фіброзу. Комплекс НЕ:інгібітор А<sub>1</sub>-протеназа є збільшеним у сироватці пацієнтів з легневим фіброзом, котрий корелює з клінічними параметрами у цих пацієнтів [Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125]. У мишачих моделях легеневого фіброзу людини інгібітор НЕ зменшує індукований блеоміцином легневий фіброз [Tasaka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265]. Крім того дослідниками показано, що дефіцитні стосовно НЕ миші є резистентними до індукваного блеоміцином легеневого фіброзу [Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S]. Рівні НЕ у плазмі виявлено підвищеними у пацієнтів з прогресуючим ARDS, залучаючи важливості НЕ у ранньому патогенезі хвороби ARDS. [Donnelly et al., 1995, Am. J. Res. Crit Care Med., 151, 428-1433]. Антипротеази та НЕ у комплексі з антипротеазою є збільшеними у зоні раку легенів [Merchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629]. Сучасними дослідженнями показано, що поліморфізм у промотерному регіоні гена НЕ є асоційованим з розвиненням раку легенів [Taniguchi et al., 2002, Clin. Pak Res., 8, 1115-1120].

Гострі поранення легенів, викликані ендотоксином у експериментальних тварин є асоційованими з підвищеними рівнями НЕ [Kawabata, et al., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018]. Гострі запалення легенів, викликані інтратрахеальними ін'єкціями ліпополісахариду у миші, як показано, підвищують активність НЕ у бронхоалвеолярній промивальній рідині, і значно інгібуються інгібітором НЕ [Fujie et al., 1999, Eur. J.

Pharmacol., 374, 117-125; Yasui, et al., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299]. HE також грає важливу роль у індукваному нейтрофілами збільшення здатності до проникнення легеневих мікросудин, що спостерігають у моделі гострого поранення легенів, викликаного фактором некрозу пухлин А (TNFA) та форбол-міристат-ацетатом (PMA) в ізольованих обприсканих легенях кроля [Miyazaki et al., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94].

Роль HE також запропоновано у індукваному монокротоліном потовщенні стінок легеневих судин та серцевій гіпертрофії [Molteni et al., 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419]. Інгібітор серинової еластази обертає індуквані монокроталіном легенева гіпертензію та реконструкцію у легеневих артеріях щурів [Cowan et al., 2000, Nature Medicine, 6, 698-702]. Сучасними дослідженнями показано, що серинова еластаза, що є HE або судиною еластазою є важливою у індукваній сигаретним димом мускуляризації невеликих легеневих артерій у морських свинок [Wright et al., 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960].

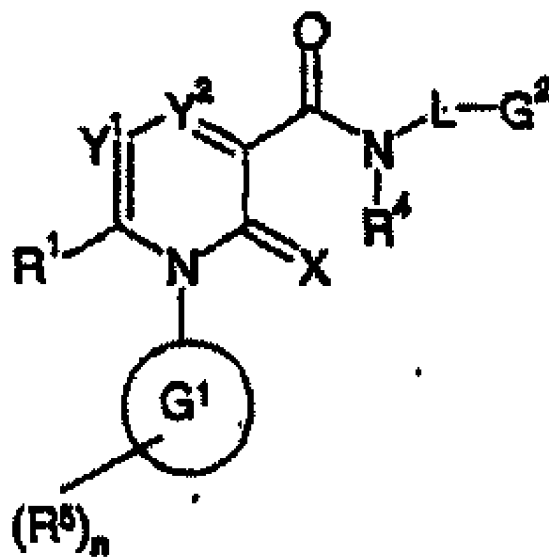
HE грає ключову роль у експериментальних церебральних ішемічних пошкодженнях [Shimakura et al., 2000, Brain Research, 858, 55-60], ішемічно-реперфузійних пошкодженнях легенів [Kishima et al., 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918] та міокардальній ішемії у серці щура [Tiefenbacher et al., 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570]. Рівні HE людини у плазм є значно збільшеними вище нормальних при запальних хворобах кишечника, наприклад, хворобі Крона та виразковому коліті [Adeyemi et al., 1985, Gut, 26, 1306-1311]. На додаток, HE має також, як припускають, залучено у патогенезі ревматоїдного артриту [Adeyemi et al., 1986, Rheumatol. Int., 6, 57]. Розвиток індукваного колагеном артриту у мишей пригнічують інгібітором HE [Kakimoto et al., 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32].

Відтак, HE людини відома як одна з найдеструктивніших серинових протеаз і її залучено у різних запальних хворобах. Важливим ендogenous інгібітором HE людини є А<sub>1</sub>-антитрипсин. Дисбаланс між HE людини та антипротеазою, можна вважати, призводить до підвищення надлишку HE людини, призводячи до нерегульованого руйнування тканин. Баланс протеаза/антипротеаза можна порушити зменшену придатність А<sub>1</sub>-антитрипсину через інактивацію окисниками, як-то сигаретним димом, або у результаті генетичної нездатності, отримуючи достатні сироваточні рівні. HE людини залучено у стимулювання або загострення ряду хвороб, як-то легенева емфізема, легеневий фіброз, респіраторний дистрес-синдром дорослих (ARDS), ішемічне реперфузійне поранення, ревматоїдний артрит та легенева гіпертензія.

[WO 02/053543] розкриває похідні піридону, що мають афінність стосовно канабіоїдного рецептору типу 2.

Представлений винахід стосується нових похідних 2-піридону, що є інгібіторами нейтрофільної еластази людини та гомологічних серинових протеаз, як-то протеаза 3 чи панкреатична еластаза, а тому є корисним у терапії.

Представлений винахід стосується сполуки формули (I)



(I)

де

X представляє O чи S;

Y<sup>1</sup> представляє N чи CR<sup>2</sup>, а коли R<sup>1</sup> представляє OH, Y<sup>1</sup> може також представляти у таутомерній формі NR<sup>6</sup>;

Y<sup>2</sup> представляє CR<sup>3</sup>, а коли Y<sup>1</sup> представляє CR<sup>2</sup>, Y<sup>2</sup> може також представляти N;

R<sup>1</sup> представляє N чи C<sub>1-6</sub>алкіл; вказаний алкіл, як варіант, замінено одним чи більше замісниками,

незалежно вибраними з групи: галоген, CN, CHO, OR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup> та SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

а коли Y<sup>1</sup> представляє N, R<sup>1</sup> може також представляти OH;

5 R<sup>7</sup> представляє H, C<sub>1-6</sub>алкіл або феніл; вказаний феніл, як варіант, крім того заміщено замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл та C<sub>1-6</sub>алкокси;

R<sup>2</sup> представляє H, галоген або C<sub>1-6</sub>алкіл; R<sup>3</sup> представляє N або F;

10 G<sup>1</sup> представляє феніл або п'яти- або шести-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибраними з O, S та N; або G<sup>1</sup> представляє п'яти- або шестичленний насичений частково ненасичений циклоалкільне кільце; або G<sup>1</sup> представляє п'яти- або шестичленне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один гетероатом, вибраний з O, S та NR<sup>13</sup>, де R<sup>13</sup> представляє N або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>5</sup> представляє H, галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, CN, C<sub>1-6</sub>алкоксил, NO<sub>2</sub>, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений одним або більше атомами F або C<sub>1-6</sub>алкоксил, заміщений одним або більше атомами F;

15 R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup> незалежно представляють N або C<sub>1-6</sub>алкіл; вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено одним або більше атомами F;

n дорівнює цілому числу 1,2 або 3, а коли n представляє 2 або 3, кожену групу R<sup>5</sup> вибрано незалежно;

20 R<sup>4</sup> та R<sup>6</sup> незалежно представляють N або C<sub>1-6</sub>алкіл; вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено замісником, вибраним з групи: OH або C<sub>1-6</sub>алкоксил;

або R<sup>4</sup> та L об'єднано разом так, що група -NR<sup>4</sup>L представляє 5-7-членне азациклічне кільце, що як варіант, містить ще один гетероатом, вибраний з O, S та NR<sup>16</sup>;

L представляє зв'язок, O, NR<sup>29</sup> або C<sub>1-6</sub>алкіл; вказаний алкіл, як варіант, містить гетероатом, вибраний з O, S та NR<sup>16</sup>; та, як варіант, вказаний алкіл крім того заміщено замісником, вибраним з групи: OH або OMe;

25 G<sup>2</sup> представляє моноциклічну кільцеву систему, вибрану з групи:

i) феніл або феноксил,

ii) 5 або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,

iii) C<sub>3-6</sub>насичений чи частково ненасичений циклоалкіл, або

30 iv) C<sub>4-7</sub>насичене чи частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)<sub>p</sub> та NR<sup>17</sup> та, як варіант, крім того містить карбонільну групу; або

G<sup>2</sup> представляє дициклічну кільцеву систему, у котрій кожне з двох кілець незалежно вибрано з групи:

i) феніл,

ii) 5 або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,

iii) C<sub>3-6</sub>насичений чи частково ненасичений циклоалкіл, або

35 iv) C<sub>4-7</sub>насичене чи частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)<sub>p</sub> та NR<sup>17</sup> та, як варіант, крім того містить карбонільну групу;

а два кільця конденсовані разом, або з'єднані разом безпосередньо, або відокремлені зв'язувальною групою, вибраною з O, S(O)<sub>q</sub> або CH<sub>2</sub>,

40 вказана моноциклічна або дициклічна кільцева система, як варіант, крім того заміщена одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з групи: CN, OH, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксил, галоген, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, NO<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>R<sup>38</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C(S)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, SC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>31</sup>C(=NH)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>5</sub>R<sup>25</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, C<sub>1-3</sub>алкоксил, заміщений одним або більше атомами F, та C<sub>1-3</sub>алкіл, заміщений SO<sub>2</sub>R<sup>39</sup> або одним або більше атомами F;

45 або

коли L не представляє зв'язок, G<sup>2</sup> може також представляти H;

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

50 R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> незалежно представляють H, C<sub>1-6</sub>алкіл, форміл або C<sub>2-6</sub>алканоліл; вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено фенілом, як варіант, заміщеним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксил або SO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>;

або група NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> разом представляє 5-7-членне азациклічне кільце, що містить, як варіант, ще один гетероатом, вибраний з O, S та NR<sup>28</sup>;

55 R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> незалежно представляють H, C<sub>1-6</sub>алкіл, форміл, C<sub>2-6</sub>алканоліл, S(O)<sub>t</sub>R<sup>32</sup> або SO<sub>2</sub>NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>; вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено замісником, вибраним з групи: галоген, CN, C<sub>1-4</sub>алкоксил або CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>;

R<sup>25</sup> представляє H, C<sub>1-6</sub>алкіл або C<sub>3-6</sub>циклоалкіл; вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено одним або більше замісниками, вибраними незалежно з групи: OH, CIM, CONR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>37</sup>, OCOR<sup>40</sup>, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, C<sub>4-7</sub>насичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)<sub>p</sub> та

60 NR<sup>43</sup>, та феніл або 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить один-три гетероатоми, незалежно вибраними з O, S та N; вказане ароматичне кільце, як варіант, крім того заміщено одним або більше замісниками, вибраними незалежно з групи: галоген, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкоксил, OH, CONR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>46</sup>, S(O)<sub>5</sub>R<sup>47</sup> та NHCOCH<sub>3</sub>;

65 R<sup>26</sup> та R<sup>27</sup> незалежно представляють H, C<sub>1-6</sub>алкіл, форміл або C<sub>2-6</sub>алканоліл;

R<sup>32</sup> представляє H, C<sub>1-6</sub>алкіл або C<sub>3-6</sub>циклоалкіл;

R<sup>38</sup> представляє Н, С<sub>1-6</sub>алкіл або феніл; вказаний феніл, як варіант, крім того заміщено замісником, вибраним з групи: галоген, С<sub>1-6</sub>алкіл або С<sub>1-6</sub>алкоксил;

5 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup> та R<sup>47</sup> незалежно представляють N або С<sub>1-6</sub>алкіл;

та їх фармацевтично прийнятні солі, за умови, що відмовлено від наступних сполук:

N-бензил-5,6-диметил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

N-(2-фенетил)-5,6-диметил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

10 N-(2-гідроксіетил)-2,4-діоксо-3-феніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід;

N-[2-(диметиламіно)етил]-2,4-діоксо-3-феніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід;

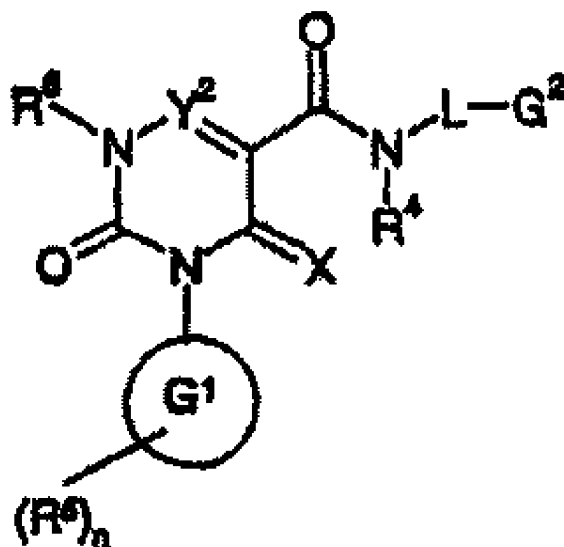
4-[2-[[[1,2-дигідро-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-3-піридиніл]карбоніл]аміно]етил]-бензойна кислота; та

4-[2-[[[1-циклогексил-1,2-дигідро-2-оксо-3-піридиніл]карбоніл]аміно]етил]-бензойна кислота.

Сполуки формули (I) можуть існувати у формі енантіомерів. Слід розуміти, що усі енантіомери, діастереомери, рацемати або їх суміші включено у рамки винаходу.

15 Сполуки формули (I) можуть існувати у формі різних таутомерів. Наприклад, сполуки формули (I), де R<sup>1</sup> представляє ОН, а Y<sup>1</sup> представляє N, є таутомерами сполук формули (Ia), де R<sup>6</sup> представляє Н.

(Ia)



(Ia)

Усі можливі таутомери та їх суміші включено у рамки винаходу. Сполуки формули (Ia), де R<sup>6</sup> представляє N чи заміщений, як варіант, С<sub>1-6</sub>алкіл, таким чином залучено у рамки винаходу.

Якщо не визначено інше, термін "С<sub>1-6</sub>алкіл", що представлено тут, означає лінійний або розгалужений алкіл, що має від 1 до 6 атомів карбону. Приклади таких груп охоплюють метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил та втор-бутил. Терміни "С<sub>1-3</sub>алкіл" та "С<sub>1-4</sub>алкіл" слід інтерпретувати аналогічно.

Приклади "С<sub>1-3</sub>алкілу, заміщеного одним або більше атомами F", охоплюють флуорметил, трифлуорметил, 2,2,2-трифлуоретил та 3,3,3-трифлуорпропіл.

Якщо не визначено інше, термін "С<sub>1-6</sub>алкокси", що представлено тут, означає оксигеновий замісник, що приєднано до лінійного або розгалуженого алкілу, що має від 1 до 6 атомів карбону. Приклади таких груп охоплюють метоксил, етоксил, н-пропоксил, і-пропоксил, н-бутоксил, і-бутоксил та втор-бутоксил. Терміни "С<sub>1-3</sub>алкоксил" та "С<sub>1-4</sub>алкоксил" слід інтерпретувати аналогічно.

55 Приклади "С<sub>1-3</sub>алкоксилів, заміщених одним або більше атомами F", охоплюють флуорметоксил, трифлуорметоксил, 2,2,2-трифлуоретоксил та 3,3,3-трифлуорпропоксил.

Якщо не визначено інше, термін "С<sub>2-6</sub>алканоїл", що представлено тут, означає лінійний або розгалужений алкіл, що має від 1 до 5 атоми карбону, приєднаний до молекули через карбоніл. Приклади таких груп охоплюють ацетил, пропіоніл та півалоїл.

60 Якщо не визначено інше, термін "галоген", що представлено тут, означає флуор, хлор, бром та йод.

Приклади п'яти- або шести-членного гетероароматичного кільця, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з О, S та N, охоплюють фуран, тіофен, пірол, оксазол, оксадіазол, ізоксазол, імідазол, тіазол, триазол, тіадіазол, піридин, піримідин та піразин.

Якщо не визначено інше, термін "С<sub>3-6</sub>насичений чи частково ненасичений циклоалкіл", що представлено тут, означає 3-6-членне неароматичне карбоциклічне кільце, що як варіант, має один або більше подвійних зв'язків. Приклади охоплюють циклопропіл, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил та циклогексеніл. Термін "п'яти- або

шести-членне насичене чи частково ненасичене циклоалкільне кільце" слід інтерпретувати аналогічно.

Якщо не визначено інше, термін "C<sub>4-7</sub>насичене чи частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)<sub>p</sub> та NR<sup>17</sup> та, як варіант, крім того містить карбоніл", що представлено тут, означає 4-7-членне неароматичне гетероциклічне кільце, що як варіант, має один або більше подвійних зв'язків та, як варіант, містить карбоніл. Приклади охоплюють тетрагідрофуран, тіолан 1,1-діоксид, тетрагідропіран, 4-оксо-4H-піран, піролідин, піролін, імідазолідин, 1,3-діоксолан, піперидин, піперазин, морфолін, пергідроазепін, піролідон та піперидон. Термін "п'яти- або шести-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один гетероатом, вибраний з O, S та NR<sup>13</sup>" слід інтерпретувати аналогічно.

Приклади "5-7-членного азаціклічного кільця, що як варіант, містить ще один гетероатом, вибраний з O, S та NR<sup>16</sup>" охоплюють піролідин, піперидин, морфолін, тіоморфолін та піперазин.

У визначенні L, "C<sub>1-6</sub>алкіл; вказаний алкіл, як варіант, містить гетероатом, вибраний з O, S та NR<sup>16</sup>" охоплює лінійний або розгалужений ланцюг з 1-6 атомів карбону, у котрому будь-які два атоми карбону є, як варіант, відокремленими O, S або NR<sup>16</sup>. Визначення відтак охоплює, наприклад, метилен, етилен, пропілен, гексаметилен, етилетилен, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S- та -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>.

Приклади дициклічних кільцевих систем, у котрих два кільця є конденсованими разом або з'єднані разом безпосередньо або відокремлені зв'язувальною групою, вибраною з O, S(O)- або CH<sub>2</sub>, охоплюють дифеніл, тієнілфеніл, піразолілфеніл, феноксифеніл, нафтил, інданіл, хіноліл, тетрагідрохіноліл, бензофураніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, бензофураніл, бензотієніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хроманіл, інденіл, хіназоліл, хіноксаліл, хроманіл, ізохроманіл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, хінуклідил, тетрагідронафтил, дигідробензофураніл, морфолін-4-ілфеніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієніл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл та 3,4-дигідроізохроманіл.

Приклади дициклічних кільцевих систем, у котрих два кільця відокремлені зв'язувальною групою S(O)<sub>q</sub>, охоплюють 4-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл, 4-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл, 4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл, 4-(піролідин-1-ілсульфоніл)феніл, 4-(4-піридинілсульфоніл)феніл, 4-(фенілсульфоніл)феніл, 4-(тіазолілсульфоніл)феніл, 4-(піримідин-2-ілсульфоніл)феніл, 4-(імідазолілсульфоніл)феніл, 4-(триазолілсульфоніл)феніл та 4-(оксазолілсульфоніл)феніл.

В одному втіленні R<sup>5</sup> представляє H, галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, CN, C<sub>1-6</sub>алкоксил, C<sub>1-3</sub>алкіл, заміщений одним або більше атомами F або C<sub>1-3</sub>алкоксил, заміщений одним або більше атомами F. У ще одному втіленні, R<sup>5</sup> представляє галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, CN, C<sub>1-6</sub>алкокси або C<sub>1-3</sub>алкіл, заміщений одним або більше атомами F. У ще одному втіленні, R<sup>5</sup> представляє галоген, CH<sub>3</sub>, CN, OCH<sub>3</sub> або CF<sub>3</sub>.

В одному втіленні n дорівнює цілому числу 1 або 2. У ще одному втіленні, n дорівнює цілому числу 1.

В одному втіленні R<sup>5</sup> представляє галоген, CN або CF<sub>3</sub>; n дорівнює цілому числу 1; а G<sup>1</sup> представляє феніл.

Згідно з одним аспектом, представлений винахід стосується сполуки формули (I), де X представляє O; Y<sup>1</sup> представляє CR<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> представляє CR<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> представляє, як варіант, заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл; G<sup>1</sup> представляє феніл або п'яти- або шести-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; R<sup>4</sup> представляє H; L представляє C<sub>1-6</sub>алкіл; а G<sup>2</sup> представляє, як варіант, заміщену моноциклічну кільцеву систему, вибрану з групи:

- i) феніл,
- ii) 5 або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один - три гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,
- iii) C<sub>3-6</sub>насичений чи частково ненасичений циклоалкіл, або
- iv) C<sub>4-7</sub>насичене чи частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)<sub>p</sub> та NR<sup>17</sup>, та як варіант, крім того містить карбоніл.

В іншому аспекті представлений винахід стосується сполук формули (I), де X представляє O, Y<sup>1</sup> представляє CR<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> представляє CR<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкіл; R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>, кожний, представляють H; G<sup>1</sup> представляє феніл або п'яти- або шести-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; R<sup>4</sup> представляє H; L представляє C<sub>1-6</sub>алкіл; а G<sup>2</sup> представляє, як варіант, заміщену моноциклічну кільцеву систему, вибрану з групи:

- i) феніл,
- ii) 5 або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,
- iii) C<sub>3-6</sub>насичений чи частково ненасичений циклоалкіл, або
- iv) C<sub>4-7</sub>насичене чи частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)<sub>p</sub> та NR<sup>17</sup>, та як варіант, крім того містить карбоніл.

В іншому аспекті представлений винахід стосується сполуки формули (I), де X представляє O; Y<sup>1</sup> представляє N або NR<sup>6</sup>, а R<sup>1</sup> представляє OH або її таутомеру; Y<sup>2</sup> представляє CR<sup>3</sup>; G<sup>1</sup> представляє феніл або п'яти- або шести-членне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N; R<sup>4</sup> представляє H; L представляє C<sub>1-6</sub>алкіл; а G<sup>2</sup> представляє, як варіант, заміщену моноциклічну кільцеву систему, вибрану з групи:

- i) феніл,
- ii) 5 або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один - три гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,
- iii) C<sub>3-6</sub>насичений чи частково ненасичений циклоалкіл, або



iv) C<sub>4-7</sub>насичене чи частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)<sub>p</sub> та NR<sup>17</sup>, та як варіант, крім того містить карбоніл.

В іншому аспекті представлений винахід стосується сполуки формули (I), де X представляє O; Y<sup>1</sup> представляє CR<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> представляє CR<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкіл; R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>, кожний, представляють H; G<sup>1</sup> представляє феніл або піридил; R<sup>4</sup> представляє H; L представляє C<sub>1-6</sub>алкіл; а G<sup>2</sup> представляє, як варіант, заміщений феніл.

В іншому аспекті представлений винахід стосується сполуки формули (I), де X представляє O; Y<sup>1</sup> представляє CR<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> представляє CR<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкіл; R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>, кожний, представляють H; G<sup>1</sup> представляє феніл або піридил; R<sup>4</sup> представляє H; L представляє метилен; а G<sup>2</sup> представляє, як варіант, заміщений феніл.

В одному втіленні X у формулі (I) представляє O.

В одному втіленні винахід розкриває сполуки формули (I), у котрих Y<sup>1</sup> представляє CR<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> представляє CR<sup>3</sup>. У ще одному втіленні, винахід розкриває сполуки формули (I), у котрих Y<sup>1</sup> представляє CR<sup>2</sup>, Y<sup>2</sup> представляє CR<sup>3</sup>, а R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>, кожний, представляють H.

У ще одному втіленні, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>, кожний, представляють N. У ще одному втіленні, R<sup>1</sup> представляє OH у таутомерній формі, а Y<sup>1</sup> представляє NR<sup>6</sup>.

В одному втіленні R<sup>1</sup> представляє, як варіант, заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл. У ще одному втіленні, R<sup>1</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкіл, особливо метил.

В одному втіленні G<sup>1</sup> представляє феніл або п'яти- або шестичленне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N. У ще одному втіленні, G<sup>1</sup> у формулі (I) представляє феніл або піридил. У ще одному втіленні, G у формулі (I) представляє феніл У ще одному втіленні, G<sup>1</sup> у формулі (I) представляє феніл, а (R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> представляє CF<sub>3</sub> у 3-позиції.

В одному втіленні R<sup>4</sup> представляє H.

В одному втіленні L представляє C<sub>1-6</sub>алкіл. У ще одному втіленні, L представляє -CH<sub>2</sub>. У ще одному втіленні, L представляє NR<sup>29</sup> та R<sup>29</sup> представляє N.

В одному втіленні G<sup>2</sup> представляє, як варіант, заміщену моноциклічну кільцеву систему, вибрану з групи:

i) феніл,

ii) 5 або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N,

iii) C<sub>3-6</sub>насичений чи частково ненасичений циклоалкіл, або

iv) C<sub>4-7</sub>насичене чи частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з O, S(O)<sub>p</sub> та NR<sup>17</sup>, та як варіант, крім того містить карбоніл.

У ще одному втіленні, G<sup>2</sup> представляє, як варіант, заміщений феніл. В іншому втіленні G<sup>2</sup> представляє феніл, заміщений OSO<sub>2</sub>R<sup>38</sup>, S(O)<sub>S</sub>R<sup>25</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> (де щонайменше один з R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> та представляє S(O)<sub>t</sub>R<sup>32</sup> або SO<sub>2</sub>NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>) або C<sub>1-3</sub>алкіл, заміщений SO<sub>2</sub>R<sup>39</sup>.

В іншому аспекті винахід конкретно стосується одної або більше сполук, які описано тут у прикладах, в їх несольовій формі або їх фармацевтично прийнятних солей.

Конкретні сполуки охоплюють:

N-(4-хлорбензил)-1-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

6-метил-N-(4-морфолін-4-ілбензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

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

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

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

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

N-(4-хлорбензил)-1-(2-флуор-5-метилфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

N-(3-хлорбензил)-1-(2-флуор-5-метилфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1-(2-флуор-5-метилфеніл)-N-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

N-(4-метоксибензил)-1-(3-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

N-(3-хлорбензил)-1-(3-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

N-(4-хлорбензил)-1-(3-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

N-[4-(аміноссульфоніл)бензил]-1-(3-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

N-(4-хлорбензил)-1-(3-хлор-4-метилфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1-(3-хлор-4-метилфеніл)-N-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

N-(4-хлорбензил)-1-(2,3-диметилфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

N-(4-хлорбензил)-1-(3-хлор-4-флуорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1-(3-хлор-4-флуорфеніл)-N-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

N-(4-хлорбензил)-1-(3-етилфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1-(3-бромфеніл)-N-(4-хлорбензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1-(3-бромфеніл)-N-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

N-{2,3-дигідро-1-бензофуран-5-ілметил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;





- 5 N-(2-етоксибензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-N-(3-метилбензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуоріетил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(4-флуорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(1,3-бензодіоксол-6-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(2,4-дихлорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-N-(2-метилбензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(3,4-дифлуорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(2-флуорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
10 N-(2-хлор-4-флуорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(3,4-дихлорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-N-[(5-метил-2-фурил)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- Мід  
15 N-(2,3-диметоксибензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-[1-(4-хлорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(2,5-дифлуорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
метил 4-[[[6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл)аміно]метил]бензоат  
6-метил-2-оксо-N-(4-феноксibenзил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
20 N-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-N-[(5-метил-1,3-оксазол-3-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- Мід  
25 D N-[(2,5-диметил-3-фурил)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(3-фурилметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-(4-тієн-2-ілбензил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-[2-(1,3-бензодіоксол-5-іл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 30 ід 6-метил-2-оксо-N-(2-тієн-2-ілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-[2-(4-трет-бутилфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-N-[2-(4-метилфеніл)етил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-[2-[4-(аміносультфоніл)феніл]етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 35 самід 6-метил-2-оксо-N-[(1R)-1-фенілетил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
3-[[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-6-метил-1-[3-(трифлуорметил)феніл]піридин-2(1H)-он  
N-[(4-ціаноциклогексил)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
3-[[4-(4-флуорфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-6-метил-1-[3-(трифлуорметил)феніл]піридин-2(1H)-он  
40 N-[2-(4'-флуор-1,1'-дифеніл-4-іл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(2-гідрокси-1-фенілетил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-[(2R)-2-фенілциклопропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-[1-(4-хлорбензил)піперидин-4-іл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 45 Мід 6-метил-N-(2-морфолін-4-ілетил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-[2-(4-хлорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(2-гідрокси-2-фенілетил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-циклопентил-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
50 N-[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(3,5-диметоксибензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(4-гідроксициклогексил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-(2-піридин-2-ілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-1H-1,2,4-триазол-3-іл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
55 N-[1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- амід 3-[[3-(3,4-дихлорфенокси)піролідин-1-іл]карбоніл]-6-метил-1-[3-(трифлуорметил)феніл]піридин-2(1H)-он  
6-метил-2-оксо-N-(піридин-3-ілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(2-метоксіетил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
60 N-(2-гідроксіпропіл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
етил 4-[[[6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат  
N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(4-хлорбензил)-1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
65 N-(4-хлорбензил)-6'-метил-2-оксо-2H-1,2-дипіридин-3-карбоксамід  
N-(4ніетоксибензил)-1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід







- самід  
 N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-6-[(метилтіо)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 5 N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-6-[[4-(метилсульфоніл)бензил]аміно]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-6-(морфолін-4-ілметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 10 6-(ціанометил)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 6-ізопропіл-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 N-[4-(етилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 N-[3-хлор-4-(метилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 15 амід  
 6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметил-феніл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти  
 4-циклопропансульфоніл-бензиламід  
 N-[3-метокси-4-(метилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 20 N-[3-бром-4-(метилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 N-[3-Ціано-4-(метилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 6-метил-N-[3-метил-4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 25 6-метил-N-[4-(метилтіо)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 N-[4-(бензилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 6-метил-2-оксо-N-[4-(пропілсульфоніл)бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 30 N-[4-(бутилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 N-[4-(ізобутилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- д  
 N-[4-(втор-бутилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 35 N-[4-(ізопропілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 6-метил-N-{4-[(3-метилбутил)сульфоніл]бензил}-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 N-{4-[(циклопропілметил)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 40 6-метил-2-оксо-N-{4-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)сульфоніл]-бензил}-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 N-{4-[(2-гідроксіетил)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 45 N-{4-[(ціанометил)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 N-{4-[(2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 N-{4-[(4-ціанобензил)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 50 N-{4-[(2-ціаноетил)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 N-{4-[(3-гідроксіпропіл)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 55 N-{4-[[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 3-[[4-[[[6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]сульфоніл]пропаноат  
 2-[[4-[[[6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]сульфоніл]етилацетат
- 60 N-{4-[(3-ціанобензил)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 метил  
 3-[[4-[[[6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл]аміно]метил]феніл]сульфоніл]пропаноат
- 65 6-метил-N-(4-[[2-метил-1,3-тіазол-4-іл]метил]сульфоніл)бензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигі



- дроїридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-{4-[(піридин-4-ілметил)сульфоніл]бензил}-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідроїридин-3-карбоксамід
- 5 N-{4-[(3-ціанопропіл)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідроїридин-3-карбоксамід  
N-(4-[(3,5-диметилізокетзол-4-іл)метил]сульфоніл)бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідроїридин-3-карбоксамід  
N-(4-[(4-ацетиламіно)бензил]сульфоніл)бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідроїридин-3-карбоксамід
- 10 ин-3-карбоксамід  
6-метил-N-[4-[(2-[(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил)сульфоніл]бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідроїридин-3-карбоксамід  
6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)феноксид]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідроїридин-3-карбоксамід
- 15 6-метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідроїридин-3-карбонової кислоти (4-бром-феноксид)-амід  
6-метил-2-оксо-N-феноксид-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідроїридин-3-карбоксамід  
N-(4-амінобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропролін-3-карбоксамід  
6-метил-N-{4-[(метилсульфоніл)аміно]бензил}-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідроїридин-3-карбоксамід
- 20 N-{4-[біс(метилсульфоніл)аміно]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідроїридин-3-карбоксамід  
N-[[4-[(диметиламіно)сульфоніл]аміно]феніл]метил]-1,2-дигідро-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід  
6-метил-N-{4-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил}-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідроїридин-3-карбоксамід
- 25 N-[[4-[бутил(метилсульфоніл)аміно]феніл]метил]-1,2-дигідро-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід  
1,2-дигідро-6-метил-N-[[4-[(1-метилетил)(метилсульфоніл)аміно]феніл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід  
N-{4-[(2-метоксидетил)(метилсульфоніл)аміно]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 30 N-{4-[(2-ціаноетил)(метилсульфоніл)аміно]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-{4-[етил(метилсульфоніл)аміно]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 35 1,2-дигідро-6-метил-N-[[4-[(метилсульфоніл)пропіламіно]-феніл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід  
N-[[4-[(3-аміно-3-оксопропіл)(метилсульфоніл)аміно]феніл]метил]-1,2-дигідро-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід  
1,2-дигідро-6-метил-N-[[4-[(метилсульфоніл)оксид]феніл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід
- 40 2-пропансульфонової кислоти  
4-[[[1,2-дигідро-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридиніл]карбоніл]аміно]метил]феніл-естер  
N-[[1,1-діоксидо-2,3-дитідро-1-бензотієн-5-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 45 N-[[1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метил]-5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
5-йод-N-{4-[ізопропіл(метилсульфоніл)аміно]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 50 1,2-дигідро-6-метил-N-[[4-[(метилсульфоніл)метил]феніл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід  
6-хлор-5-метил-4-(3-метилфеніл-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-3-оксо-3,4-дигідропіразин-2-карбоксамід  
5-бром-6-(дифлуорметил)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 55 6-(дифлуорметил)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-N-[3-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 60 6-метил-N'-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідразид  
N'-(4-бромфеніл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідразид  
N-[[5-метоксид-4-оксо-4Н-піран-2-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 65 N-(4-ціанобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-[[3-(4-метоксифеніл)ізоксазол-5-іл]метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-

- карбоксамід  
N'-(4-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідрозид  
6-метил-2-оксо-N-[(1-феніл-1H-піразол-4-іл)метил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 5 мід  
N-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-N-[(1-(3-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 10 N'-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідрозид  
6-метил-2-оксо-N-[2-(тетрагідро-2H-гідідропіридин-3-карбоксамід  
N-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.
- 15 ід  
N-(4-бензилморфолін-2-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ід  
6-метил-N-[3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіл]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
метил
- 20 2-[[[6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл]аміно]метил]-3-фуроат  
6-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 25 мід  
N-(3-азепан-1-ілпропіл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-(3-піперидин-1-ілпропіл)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-[3-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)пропіл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 30 N-[3-(2-етилпіперидин-1-іл)пропіл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-N-[2-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)етил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 35 N-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(4-(ацетиламіно)бензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-[3-(1H-піразол-1-іл)пропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-(піридин-2-ілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-N-[(1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 40 6-метил-N'-(4-метилфеніл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідрозид  
6-метил-N-[3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-[3-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразол-4-іл)пропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
етил
- 45 5-метил-4-[[[6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл]аміно]метил]-2-фуроат  
'  
N-[(6-флуор-4H-1,3-бензодіоксин-8-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
6-метил-2-оксо-N-(2-піридин-3-ілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-[(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 50 6-метил-2-оксо-N-(2-піридин-4-ілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.  
N'-(4-флуорфеніл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідрозид  
6-метил-N-[(1-метил-1H-пірол-2-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 55 Д  
6-метил-2-оксо-N'-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідрозид  
N-[(1-етил-5-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.  
6-метил-N-[2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)етил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 60 N-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-(1-бензотієн-3-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 65 N-[2-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
N-[2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ксамід

N-(3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карб

оксамід

N-[(2R)-1-етилпіролідін-2-іл]метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

6-метил-2-оксо-N-[(2R)-тетрагідрофуран-2-тметил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

5-хлор-N-[4-[(диметиламіно)сульфоніл]бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

5-хлор-6-метил-2-оксо-N-[4-(піперазин-1-ілсульфоніл)бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

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

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

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

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

5-хлор-6-метил-2-оксо-N-[4-(піролідін-1-ілсульфоніл)бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

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

N-[4-(ізолротіл(ульфоніл)бензил]-5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

1,2-дигідро-6-метил-N-[[4-[(метилсульфоніл)окси]феніл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід

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

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

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

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

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

N-[4-(1H-імідазол-2-ілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

6-метил-N-[4-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)сульфоніл]бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

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

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

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

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

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Представлений винахід охоплює сполуки формули (I) у формі солей, зокрема кислотно-адитивних солей. Придатні солі охоплюють утворені з органічних та неорганічних кислот. Такі кислотно-адитивні солі звичайно повинні бути фармацевтично прийнятними, хоча солі фармацевтично неприйнятних кислот можна застосовувати для отримання та очистки сполук винаходу. Відтак, кращі солі утворені з хлоридної, бромідної, сульфатної, фосфатної, лимонної, винної, молочної, піровиноградної, оцтової, бурштинової, фумарової, малеїнової, метансульфонової та бензенсульфонової кислот.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується способу отримання сполуки формули (I), котрий містить реакцію сполуки формули (II)

5

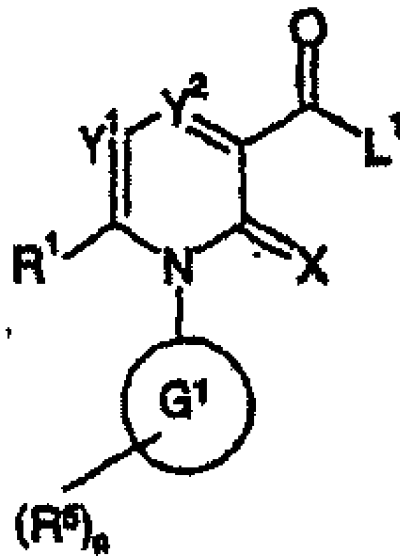
(II)

10

15

20

25



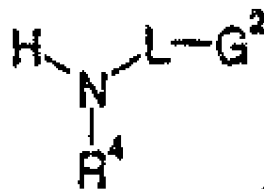
30

де R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, X, G<sup>1</sup> та n визначено у формулі (I), а L представляє відщеплювану групу, з аміном формули (III) або його сіллю

35

(III)

40



45

(III)

де R<sup>4</sup>, G<sup>2</sup> та L визначено у формулі (I),

50

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

55

Спосіб здійснюють при придатній температурі, загалом між 0°C та точкою кипіння розчиннику, у придатному розчиннику, як-то дихлорметан або N-метилпіролідинон. Спосіб, як варіант, проводять у присутності основи та/або реагенту сполучення, як-то HATU, HOAT, HOBT або DEEA. Придатні відщеплювані групи L охоплюють OH та галоген, особливо OH.

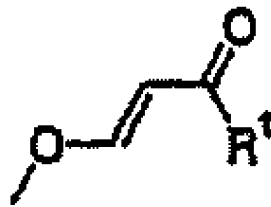
60

Сполуки формули (II), де Y<sup>1</sup> представляє CR<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> представляє CR<sup>3</sup>, L<sup>1</sup> представляє OH, а R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> представляють гідроген, можна отримувати конденсуванням сполуки формули (IV)

65

(IV)

5



10

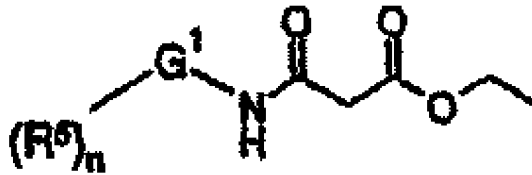
де R<sup>1</sup> визначено у формулі (I), зі сполукою формули (V)

15

(IV)

(V)

20



25

(V)

30

де G<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> та n визначено у формулі (I), у присутності придатної основи, як-то натрій метоксид, у придатному розчиннику, як-то етанол, а потім гідролізом із застосуванням придатної основи, як-то натрій гідроксид.

35

Загалом, сполуки формул (IV), а (V) є відомими або їх можна отримувати способами, що відомі фахівцям. Наприклад, сполуки формули (IV) можна отримувати способами [S.M Brombridge et al., Syntlietic Communications, 1993, 23, 487-494], а сполуки формули (V) можна отримувати способами Іg чи [V. Ukrainets et al., Tetrahedron, 1994, 50, 10331-10338].

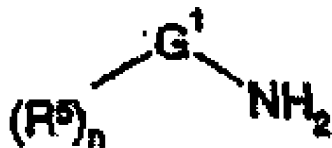
40

Сполуки формули (II), де Y<sup>1</sup> представляє CR<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> представляє CR<sup>3</sup>, L<sup>1</sup> представляє OH, а R<sup>1</sup> представляє гідроген

можна отримувати реакцією сполуки формули (VI)

(VI)

45



50

(VI)

55

де G<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> та n визначено у формулі (I), зі сполукою формули (VII)

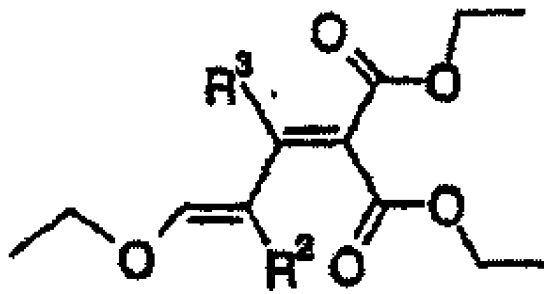
60

65

(VII)

5

10



15

(VII)

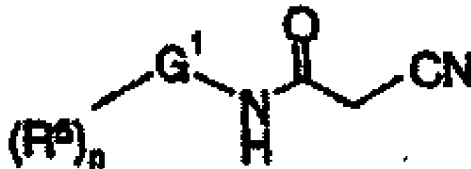
де  $R^2$  або  $R^3$  визначено у формулі (I), при придатній температурі, як-то  $160^\circ\text{C}$ ,  
а потім стимульованим основою циклізуванням та кислотним гідролізом. Сполуки формули (VII) можна отримувати згідно [з US 3,838,155].

Сполуки формули (II), де  $Y^1$  представляє  $\text{CR}^2$ ;  $Y^2$  представляє  $\text{CR}^3$ ,  $L^1$  представляє  $\text{OH}$ ,  $R^1$  представляє метил, а  $R^2$  та  $R^3$  представляють гідроген, можна отримувати конденсуванням сполуки формули (VIII)

25

(VIII)

30



35

(VIII)

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

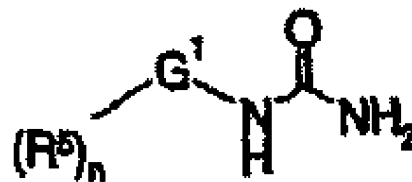
Сполуки формули (II), де  $R^1$  представляє  $\text{OH}$ ,  $Y^1$  представляє нітроген.

а  $Y^2$  представляє  $\text{CR}^3$ , можуть бути отриманими конденсуванням сполуки формули (IX)

45

(IX)

50



55

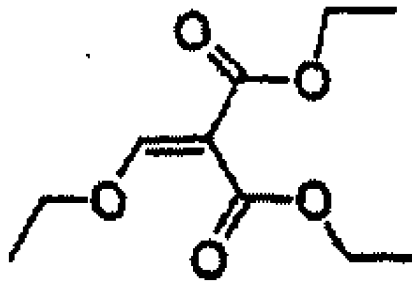
(IX)

де  $G^1$ ,  $R^5$  та  $n$  визначено у формулі (I), зі сполукою формули (X)

65

5

10



15

(X)

20

у присутності придатної основи, як-то натрій етоксид, при придатній температурі у придатному розчиннику, як-то етанол.

Сполуку формули (X) можна отримувати з відповідного ізоціанатного похідного обробкою аміаком в ацетонітрилі.

25

Солі сполук формули (I) можна отримувати реакцією вільної основи або солі, енантіомеру, таутомеру або її захищеного похідного з одним або більше еквівалентами підходящої кислоти. Реакцію можна проводити у розчиннику або середовищі, у якому сіль нерозчинна, або у розчиннику, у котрому сіль розчинна, а потім видаляти розчинник під вакуумом або сублимацією. Придатні розчинники охоплюють, наприклад, воду, діоксан, етанол, 2-пропанол, тетрагідрофуран або діетиловий етер, їх або суміші. Реакцію можна проводити способом обміну або на іонообмінній смолі.

30

Сполуки формули (I) та їх інтермедіати можна отримувати як такі або у захищеній формі. Захист та зняття захисту функціональних груп, наприклад, [описано у 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), та 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wilts, Wiley-Interscience (1999)].

35

Сполуки винаходу та інтермедіати можна виділяти з їх реакційну суміші, та якщо необхідно, крім того очищати застосуванням стандартних способів.

40

Сполуки формули (I) можуть існувати у енантіомерній або діастереоізомерній формах або як їх суміші, усі вони залучено у рамки винаходу. Різні оптичні ізомери можна виділяти розділенням рацемічної суміші сполук застосуванням звичайних способів, наприклад, фракційної перекристалізації або ВЕРХ. Альтернативно, індивідуальні енантіомери можна виробляти реакцією підходящого оптично активного вихідного матеріалу в умовах реакції, що не викликають рацемізації.

45

Інтермедіати можуть також існувати у енантіомерній формі та їх можна застосовувати як очищені енантіомери, діастереомери, рацемати або їх суміші.

Згідно з наступним аспектом винаходу ми пропонуємо сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування як медикаменту.

50

Сполуки формули (I), та їх фармацевтично прийнятні солі, корисні, оскільки вони мають фармакологічну активність стосовно тварин. Сполуки формули (I) мають активність як фармацевтичні, зокрема як модулятори нейтрофільної еластази людини та гомологічних серин-протеаз, як-то протеїназа 3 та панкреатична еластаза, та як такі, можна чекати, є корисними у терапії. Сполуки формули (I) є особливо корисними як інгібітори нейтрофільної еластази людини. Їх можна таким чином застосовувати у лікуванні або профілактиці запальних хвороб та станів.

55

Прикладами цих станів є: респіраторний дистрес-синдром дорослих (ARDS), кистозний фіброз, легенева емфізем, хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD), ішемічно-реперфузійне поранення. Сполуки цього винаходу можуть також бути корисними у модуляції ендогенних та/або екзогенних біологічних подразників, котрі викликають та/або посилюють атеросклероз, діабет, інфаркт міокарду; розлади печінки, залучаючи, але без обмеження цироз, системний червоний вовчак, запальну хворобу лімфоїдного походження, залучаючи, але без обмеження Т-лімфоцити, В-лімфоцити, тимоцити; ауто-імунні хвороби, кістковий мозок; запалення суглобів (особливо ревматоїдний артрит, остеоартрит та подагра); запалення шлунково-кишкового тракту (особливо запальна хвороба кишечника, виразковий коліт, панкреатит та гастрит); запалення шкіри (особливо псоріаз, екзема, дерматит); у метастазі або інвазії пухлин; у лікуванні, асоційованому з нерегульованим розкладанням екстрацелюлярного матриксу, як-то остеоартрит; при хворобі з резорбцією кісток (як-то остеопороз та хвороба Педжета); хвороби, асоційована з аномальним ангіогенезом; посилена реконструкція колагену, асоційована з діабетом, хвороба зубів (як-то гінгівіт), покриття виразками роговиці, покриття виразками шкіри, стани після операції (як-то анастомоз ободової кишки), загоєння дермальних поранень; демієлінувальні хвороби центральної та периферійної нервової системи (як-то розсіяний склероз); пов'язані з віком захворювання, як-то деменція, запальні хвороби серцево-судинного походження; грануломатозні хвороби; хвороби нирок, залучаючи, але без

65

обмеження нефрит та поліартеріт; рак; легенеvu гіпертензію, дія отрути, контакти шкіри, укуси комах, укуси; астма; риніт; прогресування НТВ-хвороби; для мінімізації ефектів відторгнення органів при їх трансплантації, залучаючи, але без обмеження органи людини; та замісна терапія інгібіторами протеїнази.

Відтак, інший аспект винаходу стосується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, у виробництві медикаменту для лікування або профілактики хвороб або станів, у котрих корисним є інгібування активності нейтрофільної еластази; та способу лікування, або зменшення ризику, хвороб або станів, у котрих корисним є інгібування активності нейтрофільної еластази, котрий містить застосування до особи, що потерпає від вказаної хвороби або стану або при її ризику, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті представлений винахід стосується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, у виробництві медикаменту для лікування або профілактики запальних хвороб або станів; та способу лікування, або зменшення ризику, запальних хвороб або станів, котрий містить застосування до особи, що потерпає від або при ризику вказаної хвороби або стану, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Зокрема, сполуки цього винаходу можна застосовувати у лікуванні респіраторного дистрес-синдрому дорослих (ARDS), кистозного фіброзу, легеневої емфіземи, хронічної обструктивної хвороби легенів (COPD), легеневої гіпертензії, астми, риніту, ішемічно-реперфузійного поранення, ревматоїдного артриту, остеоартриту, раку, атеросклерозу та поранення шлункової слизової.

Профілактика, як очікують, є особливо важливою для лікування особи, що потерпіли від попередніх випадків, або інакше, як вважають, мають збільшений ризик розглянутих хвороби або стану. Особи при ризику розвитку конкретної хвороби або стану загалом охоплюють тих, хто має родинну історію хвороби або стану, або тих, кого ідентифіковано генетичним тестуванням або скринінгом, як особливо сприйнятливих стосовно розвитку хвороби або стану.

Для вищенаведених терапевтичних показань, доза сполуки для застосування залежатиме від застосовуваної сполуки, хвороби, що лікують, режиму застосування, віку, маси та статі пацієнту. Такі фактори може визначати лікар. Однак, загалом задовільні результати отримують, коли сполуки застосовують до людини кожного тижня дозування у кількості 0,1мг/кг -100мг/кг (виміряно як активний інгредієнт).

Сполуки формули (I) можна застосовувати як такі, або у формі підхожих фармацевтичних композицій, що містять сполуку винаходу у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем, ад'ювантом або носієм. Особливо кращими є композиції, що не містять матеріал, здатний викликати шкідливі реакції, наприклад, алергічні реакції. Звичайні способи вибору та отримання придатних фармацевтичних композицій описано у, [наприклад, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988].

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

Ми також пропонуємо спосіб отримання таких фармацевтичних композицій, що містить змішування інгредієнтів.

Сполуки можна вживати місцево, наприклад, до легенів та/або дихальних шляхів, у формі розчинів, суспензій, НФА-аерозолів або сухих композицій порошку, наприклад, композицій у інгаляторі, відомому як Turbuhaler®; або системно, наприклад, пероральним застосуванням у формі таблеток, пілюль, капсул, сиропів, порошоків або гранул; або парентеральним застосуванням, наприклад, у формі стерильних парентеральних розчинів або суспензій; або ректальним застосуванням, наприклад, у формі супозиторіїв.

Сухі композиції порошку та НФА-аерозолі під тиском сполук винаходу можна вживати пероральною або назальною інгаляцією. Для інгаляції сполуку бажано мілко подрібнювати. Мілко подрібнена сполук переважно має середній діаметр менше 10 мкм, і її можна суспендувати у суміші пропеленту за допомогою диспергатору, як-то C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>жирна кислота або її сіль (наприклад, олеїнова кислота), жовчна сіль, фосфоліпід, алкіл сахарид, перфлуорована або поліетоксильована ПАВ, або іншого фармацевтично прийнятного диспергатору.

Сполуки винаходу можна також вживати за допомогою інгалятора сухого порошку. Інгалятор може бути одинично- або багатодозовим інгалятором, і може приводитися у дію вдихом.

Одною можливістю є змішування мілко подрібненої сполуки з речовиною носія, наприклад, моно-, ди- або полісахаридом, солодким спиртом, або іншим поліолом. Придатними носіями є сахари, наприклад, лактоза, глюкоза, рафіноза, мелецитоза, лактитол, маніт, трегалоза, сахароза, мальтітол та крохмаль. Альтернативно мілко подрібнена сполука може бути покритою іншою речовиною. Порошкова суміш можна також бути диспергованою у тверді желатинові капсули, кожна з яких містить потрібну дозу активної сполуки.

Іншою можливістю є спосіб мілко подрібнювати порошок у сфери, котрі розпилюються при інгаляції. Цей сферонізований порошок можна затарювати у резервуар для ліків багатодозового інгалятора, що відомий, наприклад, як Turbuhaler®, у котрому дозувальний елемент вимірює потрібну дозу, котру тоді інгалюють у пацієнта. З цієї системи активна сполука, з речовиною носія або без неї, доставляється до пацієнта.

Для перорального застосування активну сполуку можна змішувати з ад'ювантом або носієм, як-то, лактоза, сахароза, сорбіт, маніт; крохмаль, наприклад, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль або амілопектин; похідне целюлози; зв'язуюче, наприклад, желатин або полівінілпіролідон; та/або зм'якувач, наприклад, магній стеарат, кальцій стеарат, полі-етиленгліколь, віск, парафін тощо, а тоді пресують у таблетки. Якщо потрібні покриті таблетки, серцевини, отримані як описано вище, можуть бути покритими концентрованим розчином цукру, котрий може містити, наприклад, гуміарабік, желатин, тальк, титан діоксид, тощо. Альтернативно, таблетки можуть бути покритими придатним полімером, розчиненим у легколетючому органічному розчиннику.



Для отримання м'яких желатинових капсул сполуку можна змішувати, наприклад, з рослинною олією або поліетиленгліколем. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули сполуки із застосуванням вищеповідомлених ексципієнтів для таблеток. Також рідкі або напівтверді композиції ліків можна затарювати у

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

Сполуки винаходу можна також вживати разом з іншими сполуками, застосовуваними для лікування вищезазначених станів.

Наступні приклади призначено для ілюстрації, але без обмеження, рамок винаходу.

Загальні способи

$^1\text{H}$  ЯМР та  $^{13}\text{C}$  ЯМР реєструють на приладі Varian Inova 400МГц або Varian Mercury-VX 300МГц. Центральні піки хлороформу- $d$  ( $\delta_{\text{H}}$  7,27млн $^{-1}$ ), диметилсульфоксид- $d_6$  ( $\delta_{\text{H}}$  2,50млн $^{-1}$ ), ацетонітрил- $d_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  1-95млн $^{-1}$ ) або метанол  $d_4$  ( $\delta_{\text{H}}$  3,31млн $^{-1}$ ) застосовані як внутрішні стандарти. Мас-спектри низького розділення отримують на системі Agilent 100 РХ-МС, оснащених іонізаційною камерою ХІАТ (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Хроматографію на колонці проводять із застосуванням силікагелю (0,040-0,063мм, Merck).

Якщо не визначено інше, вихідні матеріали комерційно доступні. Усі розчинники та комерційні реагенти є лабораторними та їх застосовано як отримано. Якщо не визначено інше, органічні розчини сушать застосуванням безводного натрій сульфату.

Якщо не визначено інше, для аналізу ВЕРХ та РХ-МС застосовано наступні способи:

РХ-МС-Спосіб А

Прилад - Agilent 1100; Колонка - Waters Symmetry 2,1 $\times$ 30мм; Mass ХІАТ; швидкість потоку - 0,7 мл/хвилини; довжина хвилі 254нм; Розчинник А: Вода+0,1% ТФОК; В: Ацетонітрил+0,1% ТФОК; Градієнт 15-95%/В 8 хвилини, 95% В 1 хвилини.

РХ-Спосіб В

Прилад - Agilent 1100; Колонка - KR $^{10}$ -5C $_{18}$  150 $\times$ 4,6мм; швидкість потоку - 1,0мл/хвилини; довжина хвилі 220нм; Розчинник А: Вода+0,1% ТФОК; В: Ацетонітрил+0,1% ТФОК; Градієнт 20-100%/В 8 хвилини, 100% В 2 хвилини.

Наступні скорочення застосовано:

ГБТУ О(Бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат

ГАТУ О-(7-Азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат

ГОБТ 1-Гідроксибензотриазол

ГОАТ 1-Гідрокси-7-азабензотриазол

ДІПЕ N,N-Діізопропілетиламін

N-МП 1-N-Метил-2-піролідинон

ТГФ Тетрагідрофуран

ТФОК Трифлуороцтова кислота

Приклад 1 N-(4-Хлорбензил)-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

а) Етил 3-[(4-хлорфеніл)аміно]-3-оксопропаноат

Заголовну сполуку отримують як описано по суті [L V. Ukrainets et al., Tetrahedron, 1994, 50, 10331-10338].

б) Етил 1-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

Суміш етил 3-[(4-хлорфеніл)аміно]-3- оксопропаноату (1г, 4ммоль), 4-метокси-3-бутен-2-ону (0,42г, 4,2ммоль) та натрій метоксиду (0,22г, 4,1ммоль) в етанолі (10мл) гріють до температури кипіння під зворотним холодильником протягом 5 годин. Після охолодження розчинник випарюють. Залишок хроматографують на діоксиді силіцію, застосовуючи гептан/етилацетат (1:1-1:5) як елюент, отримуючи заголовну сполуку (297мг, 25%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,17 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,13 (2H, d); 6,21 (1H, d); 4,34 (2H, q); 2,03 (3H, s); 1,35 (3H, t).

с) 1-(4-Хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Етил 1-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат (297мг, 1,0ммоль) розчиняють у суміші 1М розчину натрій гідроксиду (6мл) та ТГФ (5мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2,5 годин при кімнатній температурі, тоді підкислюють до рН2 застосуванням 5М хлоридної кислоти, а тоді екстрагують дихлорметан. Комбіновані органічні фази промивають водою, сушать, фільтрують та випарюють, отримуючи заголовну сполуку у (268мг, 100%).

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,51 (1H, d); 7,59 (2H, d); 7,18 (2H, d); 6,53 (1H, d); 2,15 (3H, s).

д) N-(4-Хлорбензил)-1-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Суміш 1-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (100мг, 0,38ммоль), ГБТУ (59мг, 0,42ммоль), ГОБТ (64мг, 0,42ммоль) та ДІПЕ (195мкл, 1,14ммоль) у N-МП (1мл) додають до 4-хлорбензиламіну (108мг, 0,76ммоль) у N-МП (0,5мл). Реакційну суміш перемішують протягом 18 годин. Розчинник випарюють та залишок очищають, застосовуючи препаративну ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (60мг, 41%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,91 (1H, brs); 8,54 (1H, d); 7,53 (2H, d); 7,24 (4H, s); 7,13 (2H, d); 6,42 (1H, d); 4,53 (2H, d); 2,07 (3H, s).

Застосовуючи загальний спосіб, описаний у прикладі 1, отримують сполуки прикладів 1,1-1,27:

## Приклад 1,1

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,96 (1H, t); 8,57 (1H, d); 7,85 (2H, d); 7,80 (1H, d); 7,73 (1H, t); 7,50 (3H, brd); 7,42 (1H, d); 6,46 (1H, d); 4,65 (2H, d); 3,00 (3H, s); 2,07 (3H, s).

## Приклад 1,2

6-Мети-N-(4-морфолін-4-ілбензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,69 (1H, bit); 8,38 (1H, d); 7,89-7,87 (2H, m); 7,79 (1H, t); 7,70 (1H, d); 7,15 (2H, d); 6,87 (2H, d); 6,62 (1H, d); 4,36 (2H, d); 3,72-3,69 (4H, m) 3,05-3,03; (4H, m); 2,00 (3H,s);

ХІАТ-МС m/z: 472[MH<sup>+</sup>].

## Приклад 1,3

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,00 (1H, s); 8,66 (1H, d); 7,92-7,85 (5H, m); 7,79 (1H, t); 7,56 (1H, s); 7,49 (1H, d); 6,55 (1H, d); 3,04 (3H, s); 2,13 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 451[MH<sup>+</sup>].

## Приклад 1,4

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,67 (1H, brs); 8,57 (1H, d); 7,78 (1H, d); 7,71 (1H, t); 7,49 (1H, s); 7,41 (1H, d); 7,21 (2H, brd); 6,72 (2H, brs); 6,43 (1H, d); 4,50 (2H, d); 2,91 (6H, s); 2,05 (3H, s).

## Приклад 1,5

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

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,89 (1H, brs); 8,37 (1H, d); 7,91 (1H, s); 7,89 (1H, d); 7,80 (1H, d); 7,75 (2H, d); 7,72 (1H, d); 7,45 (2H, d); 7,27 (2H, s); 6,62 (1H, d); 4,54 (2H, s); 2,02 (3H, s).

## Приклад 1,6

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,72 (1H, brs); 8,59 (1H, d); 7,79 (1H, d); 7,72 (1H, t); 7,49 (1H, s); 7,42 (1H, d); 7,24 (2H, d); 6,82 (2H, d); 6,44 (1H, d); 4,52 (2H, d); 3,76 (3H, s); 2,05 (3H, s).

Приклад 1,7 N-Бензил-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,85 (1H, brs); 8,62 (1H, d); 7,81 (1H, d); 7,74 (1H, t); 7,52 (1H, s); 7,44 (1H, d); 7,36-7,21 (5H, m); 6,47 (1H, d); 4,61 (2H, d); 2,08 (3H, s).

Приклад 1,8 N-(4-Хлорбензил)-1-(2-флуор-5-метилфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,48 (1H, d); 7,40-7,36 (1H, m); 7,30 (4H, s); 7,25 (1H, t); 7,19 (1H, dd); 6,62 (1H, d); 4,56 (2H, q); 2,39 (3H, s); 2,13 (3H, s).

Приклад 1,9 N-(3-хлорбензил)-1-(2-флуор-5-метилфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,48 (1H, d); 7,40-7,36 (1H, m); 7,33-7,32 (1H, m); 7,29-7,22 (4H, m); 7,20 (1H, dd); 6,62 (1H, d); 4,57 (2H, q); 2,39 (3H, s); 2,13 (3H, s).

## Приклад 1,10

1-(2-Флуор-5-метилфеніл)-N-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,48 (1H, d); 7,40-7,36 (1H, m); 7,27-7,21 (3H, m); 7,02 (1H, dd); 6,86 (2H, d); 6,62 (1H, d); 4,50 (2H, q); 3,75 (3H, s); 2,39 (3H, s); 2,12 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 381[MH<sup>+</sup>].

Приклад 1,11 N-(4-Метоксибензил)-1-[3-метоксифеніл]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,86 (1H, brs); 8,54 (1H, d); 7,45 (1H, t); 7,23 (2H, d); 7,04-7,01 (1H, m); 6,80 (2H, d); 6,78-6,75 (1H, m); 6,70 (1H, t); 6,39 (1H, d); 4,51 (2H, d); 3,82 (3H, s); 3,76 (3H, s); 2,09 (3H,s).

ХІАТ-МС m/z: 379 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 1,12 N-(3-Хлорбензил)-1-(3-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,00 (1H, brs); 8,55 (1H, d); 7,47 (1H, t); 7,30 (1H, brs); 7,19 (3H, brs); 7,05-7,01 (1H, m); 6,80-6,75 (1H, m); 6,72 (1H, t); 6,41 (1H, d); 4,55 (2H, d); 3,83 (3H, s); 2,11 (3H, s).

Приклад 1,13 N-(4-Хлорбензил)-1-(3-метоксифеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,00 (1H, brs); 8,56 (1H, d); 7,48 (1H, t); 7,28 (4H, s); 7,07-7,03 (1H, m); 6,81-6,77 (1H, m); 6,73 (1H, t); 6,41 (1H, d); 4,56 (2H, d); 3,85 (3H, s); 2,12 (3H, s).

Приклад 1,14 N-[4-(аміносульфоніл)бензил]-1-(3-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,99 (1H, t); 8,55 (1H, d); 7,84 (2H, d); 7,53-7,49 (2H, m); 7,46 (1H, d); 7,25-7,24 (1H, m); 7,14-7,10 (1H, m); 6,44 (1H, d); 4,72 (2H, brs); 4,64 (2H, d); 2,10 (3H, s).

Приклад 1,15 N-(4-Хлорбензил)-1-(3-хлор-4-метилфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,93 (1H, brs); 8,56 (1H, d); 7,44 (1H, d); 7,28 (4H, s); 7,24 (1H, d); 7,03 (1H, dd); 6,43 (1H, d); 4,56 (2H, d); 2,46 (3H, s); 2,12 (3H, s).

Приклад 1,16 1-(3-Хлор-4-метилфеніл)-N-[4-метоксибензил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,80 (1H, brs); 8,54 (1H, d); 7,40 (1H, d); 7,23 (2H, d); 7,20 (1H, d); 7,00 (1H, dd); 6,81 (2H, d); 6,39 (1H, d); 4,51 (2H, d); 3,76 (3H, s); 2,43 (3H, s); 2,09 (3H, s).

Приклад 1,17 N-(4-Хлорбензил)-1-[2,3-диметилфеніл]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,04 (1H, brs); 8,58 (1H, d); 7,31-7,24 (6H, m); 6,96-6,94 (1H, m); 6,45 (1H, d);

4,63-4,50 (2H, m); 2,38 (3H, s); 2,03 (3H, s); 1,95 (3H, s).

Приклад 1,18 N-(4-Хлорбензил)-1-(3-хлор-4-флуорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,83 (1H, brs); 8,57 (1H, d); 7,38-7,32 (2H, m); 7,27 (4H, s); 7,15-7,11 (1H, m); 6,45 (1H, d); 4,57 (2H, d); 2,12 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 405,1,407 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 1,19 1-(3-Хлор-4-флуорфеніл)-N-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,72 (1H, brs); 8,58 (1H, d); 7,39-7,31 (2H, m); 7,26 (2H, d); 7,14-7,10 (1H, m); 6,84 (2H, d); 6,43 (1H, d); 4,54 (2H, d); 3,79 (3H, s); 2,11 (3H, s).

10 Приклад 1,20 N-(4-Хлорбензил)-1-[3-етилфеніл]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,03 (1H, brs); 8,56 (1H, d); 7,49 (1H, t); 7,36 (1H, d); 7,28 (4H, s); 7,02 (2H, d); 6,42 (1H, d); 4,61450 (2H, m); 2,75 (2H, q); 2,09 (3H, s); 1,29 (3H, t).

Приклад 1,21 1-(3-Бромфеніл)-N-(4-хлорбензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,86 (1H, brs); 8,55 (1H, d); 7,67-7,64 (1H, m); 7,45 (1H, t); 7,39 (1H, t); 7,25 (4H, s); 7,17-7,15 (1H, m); 6,42 (1H, d); 4,54 (2H, d); 2,09 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 431,1, 433 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 1,22 1-(3-Бромфеніл)-N-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,74 (1H, brs); 8,55 (1H, d); 7,65-7,63 (1H, m); 7,44 (1H, t); 7,38 (1H, t); 7,23 (2H, d); 7,16-7,14 (1H, m); 6,81 (2H, d); 6,40 (1H, d); 4,52 (2H, d); 3,76 (3H, s); 2,07 (3H, s).

Приклад 1,23

N-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,70 (1H, brs); 8,59 (1H, d); 7,79 (1H, d); 7,73 (1H, t); 7,50 (1H, s); 7,43 (1H, d); 7,17 (1H, s); 7,05 (1H, d); 6,69 (1H, d); 6,44 (1H, d); 4,56-4,50 (4H, m); 3,16 (2H, t); 2,06 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 429 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 1,24

6-метил-2-оксо-N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,55 (1H, brs); 8,55 (1H, d); 7,82 (1H, d); 7,75 (1H, t); 7,52 (1H, s); 7,45 (1H, d); 6,45 (1H, d); 3,44-3,33 (6H, m); 2,38 (2H, t); 2,05-1,98 (2H, m); 2,08 (3H, s); 1,86-1,79 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z: 422 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 1,25

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,84 (1H, brs); 8,58 (1H, d); 7,81 (1H, d); 7,73 (1H, t); 7,51 (1H, s); 7,43 (1H, d); 7,41 (2H, d); 7,20 (2H, d); 6,46 (1H, d); 4,59449 (2H, m); 2,08 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 465,1,467 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 1,26 N-(4-Хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 407 [MH<sup>+</sup>].

40 Приклад 1,27 6-Метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 297 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 2 N-(4-Метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

а) 6-Метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрил

55 Суміш ціаноацетаніліду (0,80г, 5ммоль), 4-метокси-3-бутен-2-ону (1г, 10ммоль) та 1,4-діазадипіридин-2,6-діоксиду (0,55г, 5ммоль) у монометилетері діетиленгліколю гріють до 125°C протягом 5 годин. Реакційну суміш розподіляють між дихлорметаном (100мл) та 2М хлоридною кислотою (100мл). Органічний шар відокремлюють, промивають водою, сушать, фільтрують та випарюють. Залишок хроматографують на діоксиді силіцію, застосовуючи гептан/етилацетат (1:1) як елюент, отримуючи заголовну сполуку (660мг, 63%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (1H, d); 7,52 (3H, m); 7,17 (2H, dd); 6,22 (1H, d); 2,06 (3H, s).

50 б) 6-Метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрил

6-Метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрил (300мг, 1,4ммоль) розчиняють у 2,5М сульфатній кислоті (10мл). Суміш фіють до 100°C протягом 16 годин. Після охолодження розчин виливають у воду та підлужують 5М розчином натрій гідроксиду. Водну фазу промивають дихлорметаном, тоді підкислюють до pH2-3, застосовуючи 2М хлоридну кислоту. Підкислену водну фазу екстрагують дихлорметаном, сушать, фільтрують та випарюють, отримуючи заголовну сполуку: (300мг, 92%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 13,96 (1H, s); 8,50 (1H, d); 7,59 (3H, m); 7,23 (2H, dd); 6,53 (1H, d); 2,13 (3H, s).

с) N-[4-Метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

60 Заголовну сполуку отримують з 6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу та 4-метоксибензиламіну способом, аналогічним описаному у прикладі 1 етап (d).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,87 (1H, brs); 8,56 (1H, brd); 7,52 (3H, m); 7,23 (2H, d); 7,18 (2H, d); 6,79 (2H, d); 6,40 (1H, d); 4,51 (2H, d); 3,75 (3H, s); 2,04 (3H, s).

Сполуки прикладів 2,1-2,174 отримують способом, аналогічним описаному у прикладі 1 або 2.

Приклад 2,1 N-(4-Хлорбензил)-6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

65 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,96 (1H, s); 8,54 (1H, d); 7,54 (3H, m); 7,23 (4H, s); 7,18 (2H, d); 6,41 (1H, d); 4,54 (2H, d); 2,06 (3H, s).

Приклад 2,2 N-(4-Хлорбензил)-1-(3,5-диметилфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,01 (1H, brs); 8,52 (1H, d); 7,23 (4H, s); 7,11 (1H, s); 6,78 (2H, s); 6,38 (1H, d); 4,53 (2H, d); 2,36 (6H, s); 2,07 (3H, s).

5 Приклад 2,3

N-(4-(аміносультфоніл)бензил)-[3,5-диметилфеніл]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,14 (1H, bis); 8,51 (1H, d); 7,82 (2H, d); 7,45 (2H, d); 7,12 (1H, s); 6,79 (2H, s); 6,41 (1H, d); 4,72 (2H, s); 4,62 (2H, d); 2,36 (6H, s); 2,09 (3H, s).

Приклад 2,4 1-(3,5-Диметилфеніл)-N-(4-метоксибензил)-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.

10 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,90 (1H, brs); 8,54 (1H, d); 7,24 (2H, s); 7,11 (1H, s); 6,81 (2H, d); 6,79 (2H, s); 6,38 (1H, d); 4,52 (2H, d); 3,77 (3H, s); 2,37 (6H, s); 2,07 (3H, s).

Приклад 2,5 N-Бензил-1-(3,5-диметилфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 59,98 (1H, brs); 8,57 (1H, d); 7,36-7,19 (5H, m); 7,13 (1H, s); 6,82 (2H, s); 6,41 (1H, d); 4,61 (2H, d); 2,39 (6H, s); 2,10 (3H, s).

15 Приклад 2,6 N-(4-Хлорбензил)-6-метил-1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,46 (1H, d); 7,47 (1H, t); 7,36 (1H, d); 7,30 (4H, s); 7,10 (1H, s); 7,06 (1H, d); 6,60 (1H, d); 4,56 (2H, s); 2,42 (3H, s); 2,09 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 367 [MН<sup>+</sup>].

20 Приклад 2,7 N-(4-Метоксибензил)-6-метил-1-[3-метилфеніл]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,45 (1H, d); 7,44 (1H, t); 7,33 (1H, d); 7,22 (2H, d); 7,07 (1H, s); 7,03 (1H, d); 6,54 (2H, d); 6,58 (1H, d); 4,49 (2H, s); 3,74 (3H, s); 2,41 (3H, s); 2,07 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 363 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 2,8 N-(3-Хлорбензил)-6-метил-1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

25 1H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,46 (1H, d); 7,46 (1H, t); 7,35 (1H, d); 7,32-7,21 (4H, m); 7,10 (1H, s); 7,06 (1H, d); 6,60 (1H, d); 4,56 (2H, s); 2,42 (3H, s); 2,09 (3H, s).

Приклад 2,9 N-(4-Хлорбензил)-3-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,86 (1H, t); 8,35 (1H, d); 7,59-7,58 (3H, m); 7,39-7,29 (5H, m); 6,60 (1H, d); 4,46 (2H, d); 2,04 (3H, s).

30 ХІАТ-МС m/z 387,1,389 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 2,10 N-(3-Хлорбензил)-1-(3-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,88 (1H, t); 8,36 (1H, d); 7,59-7,58 (3H, m); 7,39-7,32 (4H, m); 7,25 (1H, d); 6,60 (1H, d); 4,48 (2H, d); 2,04 (3H, s).

35 ХІАТ-МС m/z: 387,1,389 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 2,11 1-(3-Хлорфеніл)-N-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

1H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,73 (1H, t); 8,34 (1H, d); 7,56 (2H, d); 7,34-7,31 (1H, m); 7,19 (2H, d); 6,85 (2H, d); 6,58 (1H, d); 6,60 (1H, d); 4,38 (2H, d); 3,69 (3H, s); 2,01 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 383 [MН<sup>+</sup>].

40 Приклад

2,12

Метил

4-[[[1-(3-хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоат

1H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,92 (1H, t); 8,36 (1H, d); 7,91 (2H, d); 7,60-7,58 (3H, m); 7,41 (2H, d); 7,38-7,35 (1H, m); 6,60 (1H, d); 4,56 (2H, d); 3,83 (3H, s); 2,04 (3H, s).

45 ХІАТ-МС m/z: 411 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 2,13 4-[[[1-(2-Хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-ілікарбоніл]аміно]метил]бензойна кислота

1H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 12,82 (1H, brs); 9,91 (1H, t); 8,36 (1H, d); 7,88 (2H, d); 7,59-7,58 (3H, m); 7,39 (2H, d); 7,38-7,35 (1H, m); 6,60 (1H, d); 4,55 (2H, d); 2,04 (3H, s).

50 ХІАТ-МС m/z: 397 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 2,14 1-(3-Ціанофеніл)-N-(циклогексилметил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 350 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 2,15 1-(3-Ціанофеніл)-N-(2-фурилметил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 334 [MН<sup>+</sup>].

55 Приклад 2,16 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-N-(піридин-3-ілметил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 345 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 2,17 N-Бензил-1-(3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.

ХІАТ-МС m/z: 344 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 2,18 1-(3-Ціанофеніл)-N-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

60 ХІАТ-МС m/z: 370 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 2,19 1-(3-Ціанофеніл)-N-(2-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 374 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 2,20 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-N-(3,4,5-триметоксибензил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

65 ХІАТ-МС m/z: 434 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 2,21 1-(3-Ціанофеніл)-N-(2,5-диметоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

- ХІАТ-МС m/z: 404 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,22 1-(3-Ціанофеніл)-N-(3,4-диметоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z:404 [МН<sup>+</sup>].  
5 Приклад 2,23  
1-(3-Ціанофеніл)-N-[1-етилпіролідін-2-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 365 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,24 N-(4-Хлорбензил)-1-(3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 378 [МН<sup>+</sup>].  
10 Приклад 2,25 1-(3-Ціанофеніл)-N-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідротіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 374 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,26 N-(3-Хлорбензил)-1-[3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 378 [МН<sup>+</sup>].  
15 Приклад 2,27 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-N-(тієн-2-ілметил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 350 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,28 1-(3-Ціанофеніл)-N-(циклопропілметил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 308 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,29 1-(3-Ціанофеніл)-N-(3-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
20 ХІАТ-МС m/z: 374 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,30 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-N-(піридин-4-ілметил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 345[МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,31  
1-(3-Ціанофеніл)-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
25 ХІАТ-МС m/z: 417 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,32  
1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-N-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 365 [МН<sup>+</sup>].  
30 Приклад 2,33 N-[2-(3-Хлорфеніл)етил]-1-(2-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 392 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,34 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-N-[2-піридин-2-ілметил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 359 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,35 N-[2-(4-Хлорфеніл)етил]-1-(3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
35 ХІАТ-МС m/z: 392 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,36 1-(3-Ціанофеніл)-N-[2-[2-метоксифеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 388 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,37 N-[2-(2-Хлорфеніл)етил]-1-(3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 392 [МН<sup>+</sup>].  
40 Приклад 2,38 1-(3-Ціанофеніл)-N-[2-(3-метоксифеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 388 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,39 1-(3-Ціанофеніл)-N-[2-(4-флуорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 376 [МН<sup>+</sup>].  
45 Приклад 2,40 1-(3-Ціанофеніл)-N-[2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 426 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,41 1-(3-Ціанофеніл)-N-[2-(3-флуорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 376 [МН<sup>+</sup>].  
50 Приклад 2,42 1-(3-Ціанофеніл)-N-[2-(2-флуорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 376 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,43  
1-(3-Ціанофеніл)-N-(2-циспогеко-1-єн-1-ілметил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 362 [МН<sup>+</sup>].  
55 Приклад 2,44 N-[2-(4-Бромфеніл)етил]-1-(3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 438 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,45 N-(3-Бромбензил)-1-(3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 424 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,46 N-[4-Бромбензил]-3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 424 [МН<sup>+</sup>].  
60 Приклад 2,47 <sup>^</sup>[г-Бромбензил<sup>^</sup>НЗ-ціанскреніл<sup>^</sup>метил-г-оксо-і.г-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 424 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,48  
1-(3-Ціанофеніл)-N-(3,4-дигідро-2Н-піран-2-ілметил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 350 [МН<sup>+</sup>].  
65 Приклад 2,49 1-[3-Ціанофеніл)-6-метил-N-(4-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

- ХІАТ-МС m/z: 358 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,50 1-[3-Ціанофеніл)-6-метил-N-(1-нафтилметил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 394 [МН<sup>+</sup>].  
 5 Приклад 2,51 1-(3-Ціанофеніл)-N-(2-етоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 388 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,52 1-[3-Ціанофеніл)-6-метил-<sup>4</sup>[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 422 [МН<sup>+</sup>].  
 10 Приклад 2,53 1-[3-Ціанофеніл)-6-метил-N-(3-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 358 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,54 1-(3-Ціанофеніл)-N-(4-флуорбензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 362 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,55
- 15 N-[1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-1-(2-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 388 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,56 1-(3-Ціанофеніл)-N-(2,4-дихлорбензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 412 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,57 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-N-(2-метилбензил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.
- 20 ХІАТ-МС m/z: 358 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,58 1-(3-Ціанофеніл)-N-(3,4-дифлуорбензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 380 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,59 1-(3-Ціанофеніл)-N-(3,4-дихлорбензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 412 [МН<sup>+</sup>].  
 25 Приклад 2,60 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-N-[(5-метил-2-фурил)метил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 348 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,61
- 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-N-1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 384 [МН<sup>+</sup>].  
 30 Приклад 2,62 1-(3-Ціанофеніл)-N-(2,3-диметоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 404 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,63 1-(3-Ціанофеніл)-N-(3,5-диметоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 404 [МН<sup>+</sup>].  
 35 Приклад 2,64 1-(3-Ціанофеніл)-N-[1-[4-флуорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 376 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,65 N-[1-(4-Хлорфеніл)етил]-1-(3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 392 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,66 1-[3-Ціанофеніл)-N-(2,5-дифлуорбензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 40 ХІАТ-МС m/z: 380 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,67
- 1-(3-Ціанофеніл)-N-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-ілметил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 386 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,68 Метил
- 45 4-[[[1-(3-ціанофеніл))-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)карбоніл)аміно)метил]бензоат
- ХІАТ-МС m/z: 402 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,69 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-N-(4-феноксibenзил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 436 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,70
- 50 1-(3-Ціанофеніл)-N-[(1S)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 370 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,71 1-[3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо- N-(тієн-3-ілметил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 350 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,72
- 55 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-N-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 349 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,73
- 1-(3-Ціанофеніл)-N-[(2,5-диметил-3-фурил)етил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- 60 ХІАТ-МС m/z: 362 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,74 1-(3-Ціанофеніл)-N-(3-фурилметил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 334 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,75 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-N-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 410 [МН<sup>+</sup>].  
 65 Приклад 2,76 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-N-(4-тієн-2-ілбензил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- ХІАТ-МС m/z: 426 [МН<sup>+</sup>].

- Приклад 2,77  
 N-(4-(Аміносультфоніл)бензил)-1-(3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 423 [МН<sup>+</sup>].  
 5 Приклад 2,78  
 N-[2-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)етил]-1-(3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 402 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,79 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-N-(2-тіен-2-ілетил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 364 [МН<sup>+</sup>].  
 10 Приклад 2,80 1  
 -(3-Ціанофеніл)-N-[2-(2,4-диметилфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.  
 ХІАТ-МС m/z: 386 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,81 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-N-[2-(4-метилфенілетил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 372 [МН<sup>+</sup>].  
 15 Приклад 2,82 N-[2-[4-(Аміносультфоніл)феніл]етил]-1-(3-ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 437 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,83 1-(3-Ціанофеніл)-6-метил-2-оксо-N-[(1S)-1-фенілетил]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 358 [МН<sup>+</sup>].  
 20 Приклад 2,84  
 N-(Циклогексилметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 393 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,85  
 25 N-(2-Фурилметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 377 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,86  
 6-Метил-2-оксо-N-(піридин-3-ілметил)-1-[3-трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 388 [МН<sup>+</sup>].  
 30 Приклад 2,87  
 N-2,3-дигідро-1Н-інден-1-іл-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 413 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,88  
 N-(2-Метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 35 ХІАТ-МС m/z: 417 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,89  
 6-Метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 381 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,90  
 40 6-Метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-N-[3,4,5-триметоксибензил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 477 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,91  
 N-(3-Флуорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 45 ХІАТ-МС m/z: 405 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,92  
 N-(2,5-Диметоксибензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 447 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,93  
 50 N-[(1-Етилпіролідін-2-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 408 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2-94  
 N-(2-Хлорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 421 [МН<sup>+</sup>].  
 55 Приклад 2,95 N-(4-Хлорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 421 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,96 N-(3-Хлорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 421 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,97  
 60 6-Метил-2-оксо-N-(тіен-2-ілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 393 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,98  
 N-(Циклопропілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 65 ХІАТ-МС m/z: 351 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,99

- N-В-Метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 417 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,100
- 5 6-Метил-2-оксо-N-(піридин-4-ілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 388 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,101
- N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 461 [МН<sup>+</sup>].  
10 Приклад 2,102
- N-[2-(4-Метоксифеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 431 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,103 6-Метил-2-оксо-N-(2-фенілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 401 [МН<sup>+</sup>].  
15 Приклад 2,104
- 6-Метил-N-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 408 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,105
- 20 N-[2-(3-хлорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 435 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,106
- 6-Метил-2-оксо-N-(2-піридин-2-ілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 402 [МН<sup>+</sup>].  
25 Приклад 2,107
- N-[2-(2-Метоксифеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 431 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,108
- N-[2-(2-хлорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 435 [МН<sup>+</sup>].  
30 Приклад 2,109
- N-[2-(3-Метоксифеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 431 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,110
- 35 N-[2-(4-флуорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 419 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,111
- N-[2-(2,4-Дихлорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 469 [МН<sup>+</sup>].  
40 Приклад 2,112
- N-[2-(3-флуорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 419 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,113
- 45 N-[2-(2-флуорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 418 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,114
- N-(2-Циклогекс-1-ен-1-ілетил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 405 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2-115
- 50 N-[2-(4-бромфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 388 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,116
- 6-Метил-2-оксо-N-[(1S)-1-фенілетил]-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 401 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,117
- 55 N-(3-Бромбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 467 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,118
- 60 N-(4-Бромбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 467 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,119
- N-[2-Бромбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 467 [МН<sup>+</sup>].  
65 Приклад 2,120



- N-(3,4-дигідро-2H-піран-2-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 393 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,121
- 5 6-Метил-N-(4-метилбензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 401 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,122
- 10 6-Метил-N-(1-нафтилметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 437 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,123
- N-(2-Етоксibenзил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 431 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,124
- 15 6-Метил-N-(3-метилбензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід,  
ХІАТ-МС m/z: 401 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,125
- N-(4-Флуорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 405 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,126
- 20 N-(1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 431 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,127
- N-(2,4-Дихлорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 456 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,128
- 25 6-Метил-N-(2-метилбензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 401 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,129
- 30 N-[3,4-Дифлуорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 423 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,130
- N-(2-Флуорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 405 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,131
- 35 N-(2-Хлор-4-флуорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 439 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,132
- 40 N-(3,4-Дихлорбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 456 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,133
- 6-Метил-N-[(5-метил-2-фурил)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 391 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,134
- 45 6-Метил-2-оксо-N-1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 427 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,135
- N-(2,3-Диметоксибензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 447 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,136
- 50 N-[1-(4-Хлорфеніл)етил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 434 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,137
- 55 N-(2,5-Дифлуорбензил)-6-метил-2-оксо-1-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 423 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,138 Метил
- 4-[[[6-метил-2-оксо-1-[3-трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоат  
ХІАТ-МС m/z: 445 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,139
- 60 6-Метил-2-оксо-N-(4-феноксibenзил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 479 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2-140
- 65 N-[(2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карб  
оксамід

- ХІАТ-МС m/z: 411 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,141
- 5 6-Метил-N-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 392 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,142
- 10 N-[(2,5-Диметил-3-фурил)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 405 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,143
- 15 N-(3-Фурилметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 377 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,144
- 6-Метил-2-оксо-N-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 453 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,145
- 6-Метил-2-оксо-N-[4-тієн-2-ілбензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 469 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,146
- 20 N-[2-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 445 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,147
- 6-Метил-2-оксо-N-(2-тієн-2-ілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 407 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,148
- 25 N-[2-(4-Трет-бутилфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z 457 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,149
- 6-Метил-N-[2-(4-метилфеніл)етил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 30 ХІАТ-МС m/z: 415 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,150
- N-[2-[4-(Аміносультфоніл)феніл]етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 35 ХІАТ-МС m/z: 480 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,151
- 6-Метил-2-оксо-N-[(1R)-1-фенілетил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 401 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,152
- 40 3-[[4-(2-Метоксифеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-6-метил-1-[3-(трифлуорметил)феніл]піридин-2-іл)-он  
 ХІАТ-МС m/z: 472 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,153
- N-[(4-Ціаноциклогексил)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 418 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,154
- 45 3-[[4-(4-Дифлуорфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-6-метил-1-[3-(трифлуорметил)феніл]піридин-2(1Н)-он  
 ХІАТ-МС m/z: 460 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,155
- N-[2-[4'-Флуор-1,1'-дифеніл-4-іл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 50 ХІАТ-МС m/z: 495 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,156
- N-(2-Гідрокси-1-фенілетил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 417 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,157
- 55 6-Метил-2-оксо-N-[(2R)-2-фенілциклопропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 413 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,158
- N-[1-(4-Хлорбензил)піперидин-4-іл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 60 ХІАТ-МС m/z: 504 [МН<sup>+</sup>].  
 73 Приклад 2,159 6-Метил-1М-[2- морфолін-4-ілетил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
 ХІАТ-МС m/z: 410 [МН<sup>+</sup>].  
 Приклад 2,160
- 65 N-[2-(4-Хлорфеніл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

- ХІАТ-МС m/z: 435 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,161
- 5 N-(2-Гідрокси-2-фенілетил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 417 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,162 N-Циклопентил-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 365 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,163
- 10 N-[2-(1-Імідазол-4-іл)етил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 391 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,164
- N-(3,5-Диметоксибензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 447 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,165
- 15 N-(4-Гідроксициклогексил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 395 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,166
- 6-Метил-2-оксо-N-(2-піридин-2-іл)етил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 402 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,167
- 20 6-Метил-2-оксо-N-1Н-1,2,4-триазол-3-іл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 364 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,168
- 25 N-[1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
Д  
ХІАТ-МС m/z: 383 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,169
- 3-[[3-(3,4-Дихлорфенокси)піролідин-1-іл]карбоніл]-6-метил-1-[3-(трифлуорметил)феніл]піридин-2(1Н)-он  
30 ХІАТ-МС m/z: 512 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,170
- 6-Метил-2-оксо-N-(піридин-3-іл)метил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 388 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,171
- 35 N-(2-Метоксіетил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 355 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,172
- N-(2-гідроксипропіл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 355 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,173 Етил
- 40 4-[[6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат  
ХІАТ-МС m/z: 452 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 2,174
- 45 N-[3-(1Н-імідазол-1-іл)пропіл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 405 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 3 N-(4-хлорбензил)-1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід
- а) Діетил [3-етоксипроп-2-еніліден]малонат  
Діетил малонат (160г, 1,0моль) додають краплями при перемішуванні та кипінні під зворотним  
50 холодильником до розчину 1,1,3,3-тетраетоксипропану (330г, 1,5моль), оцтового ангідриду (306г, 2,0моль) та  
цинк хлориду (10г, 0,073моль) протягом 30 хвилин. Суміш гріють протягом 1 години, а потім приєднують апарат  
Дина-Старка та відганяють низькокиплячі компоненти. Додатково додають оцтовий ангідрид (150мл) та  
кип'ятіння під зворотним холодильником продовжують протягом 1 години. Реакційну суміш відганяють,  
отримуючи заголовну сполуку як жовте масло (182г, 75%), темп.кп. 139-143°C при 0,8мм Нг.
- 55 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38 (1H, d, J=12,1Гц); 7,04 (1H, d, J=12,2Гц); 6,19 (1H, t, J=12,1Гц); 4,27 (2H, q);  
4,21 (2H, q); 3,96 (2H, q); 1,36-1,24 (9H, m).
- б) Діетил [3-((3-метилфеніл)аміно)проп-2-еніліден]малонат  
Діетил [3-етоксипроп-2-еніліден]малонат (9,7г, 40ммоль) та м-толуїдин (4,3г, 40ммоль) розчиняють в  
етанолі (150мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 3 діб. Розчинники випарюють.
- 60 Хроматографія на колонці з діоксидом силіцію, застосовуючи гептан/етилацетат (4:1) як елюент, дає заголовну  
сполуку як масло, що стверджується протягом 2 діб (10г, 83%).  
<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (1H, d, J=12,4Гц); 7,39 (2H, brd, J=7,7Гц); 7,19 (1H, t, J=7,7Гц); 6,85 (1H, d,  
J=7,7Гц); 6,75 (1H, s); 6,73 (1H, d, J=6,5Гц); 6,46 (1H, m, J=12,4,6,5Гц); 4,32 (2H, q); 4,25 (2H, q); 2,35  
(3H, s); 1,36 (3H, t) 1,33 (3H, t).
- 65 ХІАТ-МС m/z: 304 [МН<sup>+</sup>].  
с) 1-(3-Метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Діетил {3-[(3-метилфеніл)аміно]проп-2-еніліден}малонат (10г, 33ммоль) змішують з 2М розчином натрій гідроксиду (100мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом та водну фазу підкислюють хлоридною кислотою до рН3-4. Оранжевий осад відфільтровують, промивають водою та сушать, отримуючи заголовну сполуку (7,3г, 97%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 14,08 (1H, s); 8,64 (1H, dd, 1=12,2,2Гц); 7,72 (1H, dd, 1=6,1,2,2Гц); 7,47 (1H, t, J=7,7Гц); 7,37 (1H, d, J=7,7Гц); 7,23 (1H, s); 7,21 (1H, brd); 6,67 (1H, t, J=7,2,6,7Гц); 2,47 (3H, s).

XIAT-MS m/z: 230 [MH<sup>+</sup>].

d). N-(4-Хлорбензил)-1-(3-метилфеніл)-2-Оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

У суміш 1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (115мг, 0,5ммоль), ГАТУ (209мг, 0,55ммоль), ГОАТ (75мг, 0,55ммоль) та ДІПЕ (275мкл., 1,6ммоль) у дихлорметані (2,5мл) додають 4-хлорбензиламін (71мг, 0,5ммоль) у дихлорметані (1мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Ще додають дихлорметан та сирий продукт промивають двічі водним натрій гідрогенкарбонатом, 0,5М водною лимонною кислотою та водою. Розчинник видаляють під вакуумом та залишок очищають хроматографією на колонці на діоксиді силіцію, застосовуючи дихлорметан/етилацетат (4:1) як елюент, отримуючи заголовну сполуку з майже кількісним виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,10 (1H, brt); 8,68 (1H, dd); 7,58 (1H, dd); 7,43 (1H, t); 7,33-7,25 (5H, m); 7,20-7,14 (2H, m); 6,53 (1H, t); 4,59 (2H, d); 2,45 (3H, s).

XIAT-MS m/z: 353 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 4 N-(4-Хлорбензил)-6'-метил-2-оксо-2Н-1,2-дипіридин-3-каръоксамід

а) Діетил {3-[(6-метилпіридин-2-іл)аміно]проп-2-еніліден}малонат

Діетил {3-етоксипроп-2-еніліден}малонат (1,7г, 7ммоль) та 2-аміно-6-метилпіридин (1,08г, 10ммоль) гріють (без розчиннику) при 140°C протягом 6 годин. Реакційну суміш обробляють як описано у прикладі 3 (b), отримуючи заголовну сполуку

XIAT-MS m/z: 305 [MH<sup>+</sup>].

б) 6'-Метил-2-оксо-2Н-1,2'-дипіридин-3-карбонова кислота

Заголовну сполуку отримують з діетил {3-[(6-метилпіридин-2-іл)аміно]проп-2-еніліден}малонату способом, описаним у прикладі 3 (c).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 14,02 (1H, brs); 8,65 (1H, dd); 8,20 (1H, dd); 7,84 (1H, t); 7,68 (1H, d); 7,33 (1H, d); 6,72 (1H, t); 2,64 (3H, s).

XIAT-MS m/z: 231 [MH<sup>+</sup>].

с) N-[4-Хлорбензил)-6'-метил-2-оксо-2Н-1,2'-дипіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку отримують з 6'-метил-2-оксо-2Н-1,2'-дипіридин-3-карбонової кислоти та 4-хлорбензиламіну способом, описаним у прикладі 3 (d).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,04 (1H, brt); 8,68 (1H, dd); 7,95 (1H, dd); 7,79 (1H, t); 7,55 (2H, d); 7,29 (5H, brd); 6,58 (1H, t); 4,61 (2H, d); 2,62 (3H, s).

XIAT-MS m/z: 354 [MH<sup>+</sup>].

Сполуки прикладів 4,1-4,18 отримують способом, аналогічним описаному у прикладі 4.

Приклад 4,1 N-(4-Метоксибензил)-1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,98 (1H, brt); 8,68 (1H, dd); 7,56 (1H, dd); 7,42 (1H, t); 7,32-7,25 (3H, m); 7,18-7,13 (2H, m); 6,84 (2H, d); 6,52 (1H, t); 4,56 (2H, d); 3,79 (3H, s); 2,43 (3H, s).

XIAT-MS m/z: 349 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 4,2 Метил 4-[[[1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл]аміно]метил]бензоат.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,17 (1H, brt); 8,69 (1H, dd); 7,98 (2H, d); 7,59 (1H, dd); 7,46-7,40 (3H, m); 7,32 (1H, d); 7,20-7,16 (2H, m); 6,54 (1H, t); 4,69 (2H, d); 3,92 (3H, s); 2,45 (3H, s)

XIAT-MS m/z: 377 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 4,3 4-[[[1-(3-Метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл]аміно]метил] бензойна кислота

Суспензію метил 4-[[[1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл]аміно]метил] бензоату (120мг, 0,32ммоль) та 2М розчину натрій гідроксиду (0,5мл) у метанолі (20мл) та воді (10мл) перемішують при 40°C протягом ночі. Метанол випарюють та водний розчин підкислюють 1М хлоридною кислотою (1мл). Утворений бежевий осад відфільтровують, промивають двічі водою та сушать, отримуючи заголовну сполуку (110мг, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 12,84 (1H, s); 10,05 (1H, t); 8,45 (1H, dd); 7,99 (1H, dd); 7,88 (2H, d); 7,43-7,38 (3H, m); 7,30 (1H, d); 7,27 (1H, s); 7,24 (1H, d); 6,61 (1H, t); 4,57 (2H, d) 2,35 (3H, s).

XIAT-MS m/z: 363 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 4,4 N-(4-Хлорбензил)-1-(2-флуор-5-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,97 (1H, brt); 8,69 (1H, dd); 7,51 (1H, dd); 7,31-7,26 (5H, m); 7,21-7,15 (2H, y); 6,56 (1H, t); 4,59 (2H, brs); 2,40 (3H, s).

XIAT-MS m/z: 371 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 4,5 1-(2-Флуор-5-метилфеніл)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,86 (1H, brt); 8,69 (1H, dd); 7,49 (1H, dd); 7,30-7,25 (3H, m); 7,20-7,14 (2H, m); 6,84 (2H, d); 6,54 (1H, t); 4,56 (2H, brd); 3,79 (3H, s); 2,39 (3H, s).

XIAT-MS m/z: 367 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 4,6 N-[4-(Диметиламіно)бензил]-1-[2-флуор-5-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,78 (1H, brt); 8,69 (1H, dd); 7,47 (1H, dd); 7,27 (1H, dd); 7,22 (2H, d); 7,19-7,13 (2H, m); 6,68 (2H, d); 6,53 (1H, t); 4,53 (2H, brd); 2,92 (6H, s); 2,39 (3H, s).

ХІАТ-МС m/e: 380 [MН<sup>+</sup>].

5 Приклад 4,7 N-[4-(Аміносультфонт)бензил]-1-(2-флуор-5-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,11 (1H, brt); 8,69 (1H, dd); 7,86 (2H, d); 7,54 (1H, dd); 7,48 (2H, d); 7,30 (1H, dd); 7,20 (2H, d); 7,17 (2H, brd); 6,58 (1H, t); 4,68 (2H, brd); 2,41 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 416 [MН<sup>+</sup>].

10 Приклад 4,8 N-(4-Хлорбензил)-4'-метил-2-оксо-2Н-1,2'-дипіридин-3-карбоксамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,02 (1H, brt); 8,68 (1H, dd); 8,48 (1H, d); 7,94 (1H, dd); 7,58 (1H, s); 7,30-7,28 (4H, m); 7,23 (1H, d); 6,58 (1H, t); 4,61 (2H, d); 2,48 (3H, s),

ХІАТ-МС m/z: 354 [MН<sup>+</sup>].

15 Приклад 4,9 N-(4-Хлорбензил)-1-(2,5-диметилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,11 (1H, brt); 8,69 (1H, dd); 7,47 (1H, dd); 7,29-7-20 (6H, m); 7,02 (1H, s); 6,54 (1H, t); 4,59 (2H, m); 2,38 (3H, s); 2,09 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 367 [MН<sup>+</sup>].

20 Приклад 4,10 1-(2,5-Диметилфеніл)-N-[4-метоксибензил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,97 (1H, brt); 8,67 (1H, dd); 7,43 (1H, dd); 7,27-7,16 (4H, m); 6,99 (1H, s); 6,81 (2H, d); 6,50 (1H, t); 4,53 (2H, m); 3,77 (3H, s); 2,35 (3H, s); 2,07 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 363 [MН<sup>+</sup>].

25 Приклад 4,11 N-[4-(Диметиламіно)бензил]-1-[2,5-диметилфеніл]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,91 (1H, brt); 8,69 (1H, dd); 7,43 (1H, dd); 7,26-7,19 (4H, m); 7,01 (1H, s); 6,68 (2H, d); 6,52 (1H, t); 4,52 (2H, m); 2,92 (6H, s); 2,37 (3H, s); 2,08 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 376 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 4,12 N-(4-Хлорбензил)-1-[2-метил-5-(трифлуорметил)феніл]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,94 (1H, brt); 8,72 (1H, dd); 7,69 (1H, dd); 7,53 (1H, d); 7,50 (1H, s); 7,46 (1H, dd); 7,28 (4H, s); 6,60 (1H, t); 4,59 (2H, m); 2,23 (3H, s).

30 ХІАТ-МС m/z: 421 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 4,13

N-(4-Метоксибензил)-1-[2-метил-5-(трифлуорметил)феніл]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,80 (1H, brt); 8,71 (1H, dd); 7,65 (1H, dd); 7,50 (1H, d); 7,47 (1H, s); 7,42 (1H, dd); 7,27-7,24 (4H, m); 6,82 (2H, d); 6,56 (1H, t); 4,54 (2H, m); 3,76 (3H, s); 2,19 (3H, s).

35 ХІАТ-МС m/z: 417 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 4,14

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,75 (1H, brt); 8,73 (1H, dd); 7,67 (1H, dd); 7,52 (1H, d); 7,49 (1H, s); 7,42 (1H, dd); 7,23 (2H, d); 6,69 (2H, d); 6,57 (1H, t); 4,53 (2H, m); 2,92 (6H, s); 2,21 (3H, s).

40 ХІАТ-МС m/z: 430 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 4,15 N-Бензил-5-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 387 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 4,16

45 N-(2-Хлорбензил)-5-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 421 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 4,17 5-Метил-2-оксо-N-(2-фенілетил)-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 401 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 4,18 N-(4-Хлорфеніл)-5-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

50 ХІАТ-МС m/z: 407 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 5

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

а) 6-Етил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

55 Заголовну сполуку отримують з етил 3-оксо-3-[[3-(трифлуорметил)феніл]аміно]пропаноату та 1-метоксипент-1ен-3-ону способом, описаним у прикладі 1 етапи (а), а (b).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 13,75 (1H, brs); 8,59 (1H, d); 7,87 (1H, d); 7,79 (1H, t); 7,55 (1H, s); 7,49 (1H, d); 6,61 (1H, d); 2,37 (2H, q); 1,20 (3H, t).

ХІАТ-МС m/z: 312 [MН<sup>+</sup>].

60 б) 6-Етил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
Заголовну сполуку отримують з 6-етил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти та 4-(метилсульфоніл)бензиламіну гідрохлориду способом, описаним у прикладі 3 (d).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,00 (1H, brt); 8,64 (1H, d); 7,88 (2H, d); 7,82 (1H, d); 7,75 (1H, t); 7,53 (2H, d); 7,52 (1H, s); 7,45 (1H, d); 6,51 (1H, d); 4,68 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,31 (2H, q); 1,17 (3H, t).

ХІАТ-МС m/z: 479 [MН<sup>+</sup>].

65 Сполуки прикладів 5,1 та 5,2 отримують способом, аналогічним описаному у прикладі 5.

Приклад 5,1

N-[4-(Метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-6-пропіл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,00 (1H, brt); 8,62 (1H, d); 7,88 (2H, d); 7,83 (1H, d); 7,75 (1H, t); 7,53 (2H, d); 7,52 (1H, s); 7,45 (1H, d); 6,49 (1H, d); 4,68 (2H, m); 3,02 (3H, s); 2,26 (2H, t); 1,55 (2H, sxt); 0,87 (3H, t).

ХІАТ-МС m/z: 493 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 5,2

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,00 (1H, brt); 8,62 (1H, d); 7,88 (2H, d); 7,83 (1H, d); 7,75 (1H, t); 7,54 (2H, d); 7,52 (1H, s); 7,45 (1H, d); 6,49 (1H, d); 4,68 (2H, m); 3,03 (3H, s); 2,29 (2H, t); 1,49 (2H, qv); 1,24 (2H, sxt); 0,80 (3H, t).

ХІАТ-МС m/z: 507 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 6

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

а) 6-(Бромметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Заголовну сполуку отримують кип'ятінням під зворотним холодильником

6-метил-2-оксо-1-(3-(трифлуорметил)феніл)-1,2-дигідропіридин-3-і карбонової кислоти (297мг, 1ммоль), N-бромсукциніміду (240мг, 1,3ммоль) та 2,2'-азобіс-2-метилпропіонітрилу (AIBN) (15мг) у суміші карбон тетрахлорид/хлороформ (2:1, 5мл) протягом ночі. Розчинник випарюють, отримуючи заголовну сполуку.

ХІАТ-МС m/z 376/378 [МН<sup>+</sup>].

б) 6-(Метоксиметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Заголовну сполуку отримують нафіванням сирі

6-(бромметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти з надлишок натрій метоксиду у метанолі при 40°C протягом 15 хвилин. Органічні розчинники видаляють, додають воду та реакційну суміш промивають етилацетатом. Водні фази підкислюють хлоридною кислотою до рН3-4. Утворюється жовтуватий осад, котрий відфільтровують, промивають (вода та вода/метанол, 1:1) та сушать, отримуючи заголовну сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 13,66 (1H, brs); 8,63 (1H, d); 7,87 (1H, d); 7,77 (1H, t); 7,58 (1H, s); 7,50 (1H, d); 6,84 (1H, d); 3,96 (2H, d); 3,27 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 328 [МН<sup>+</sup>].

с)

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

Заголовну сполуку отримують з 6-(метоксиметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти та 4-(метилсульфоніл)бензиламіну гідрохлориду способом, описаним у прикладі 3 (d).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,98 (1H, brt); 8,67 (1H, d); 7,87 (2H, d); 7,82 (1H, d); 7,73 (1H, t); 7,53 (3H, m); 7,47 (1H, d); 6,72 (1H, d); 4,67 (2H, m); 3,92 (2H, d); 3,23 (3H, s); 3,01 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 495[МН<sup>+</sup>].

Приклад 7

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

а) 6-(Гідроксиметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Заголовну сполуку отримують нагріванням

6-(бромметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти та розбавленого натрій гідроксиду у метанолі протягом кількох хвилин. Реакційну суміш промивають етилацетатом. Водні фази підкислюють хлоридною кислотою. Спостерігають утворення осаду, котрий перекристалізують кілька разів з суміші етилацетат/метанол, отримуючи заголовну сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 13,99 (1H, brs); 8,53 (1H, d); 8,00 (1H, s); 7,94 (1H, d); 7,83 (1H, t); 7,81 (1H, d); 6,94 (1H, d); 5,85 (1H, t); 3,99 (2H, d).

ХІАТ-МС m/z:314 [МН<sup>+</sup>], 99

б)

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

Заголовну сполуку отримують з 6-(гідроксиметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти та 4-(метилсульфоніл)бензиламіну гідрохлориду способом, описаним у прикладі 3 (d).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,92 (1H, brt); 8,49 (1H, d); 7,92-7,81 (4H, m); 7,78 (1H, t); 7,71 (1H, d); 7,53 (2H, d); 6,78 (1H, d); 5,71 (1H, t); 4,57 (2H, brd); 3,95 (2H, brd); 3,16 (3H, S)

ХІАТ-МС m/z: 481 [MIT].

Приклад 8

N-[4-(Ам1носультфоніл)бензил]-2,4-д1оксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

а) 2,4-Діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонова кислота

3-(Трифлуорметил)феніл ізоціанат (3,52г, 22ммоль) додають швидко при інтенсивному перемішуванні до

охлажденного льдом розчину водного аміаку (10мл, 33%) в ацетонітрилі (40мл). Суміш гріють при 40°C протягом 10 хвилин та тоді розчинник випарюють, утворену сечовину перерозчиняють у сухому етанолі (15мл) та додають діетил етоксиметилен-малонат (5мл, 24,7ммоль) та під кінець розчин натрій етоксиду (50ммоль в етанолі), та суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 2 годин. Воду (10мл) додають та суміші дають охолонути, тоді промивають етилацетатом, підкислюють до рН-3 концентрованою хлоридною кислотою та екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти сушать та випарюють, отримуючи твердий матеріал. Перекристалізація з суміші гептан/етилацетат дає заголовну сполуку(0,5г, 7%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,41 (1H, brd, J=6,4Гц); 8,15 (1H, d, J=6,4Гц); 7,46 (1H, d, J=7,6Гц); 7,40 (1H, t, J=7,6Гц); 7,30 (brs, 1H); 7,22 (1H, d, J=7,6Гц).

ХІАТ-МС m/z: 300 [MН<sup>+</sup>].

b)

N-[4-(Аміносультфоніл)бензил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
Заголовну сполуку отримують з 2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти та N-[4-(аміносультфоніл)-бензиламін гідрохлориду способом, описаним у прикладі 1 (d).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 12,21 (1H, brd); 9,11 (1H, t); 8,29 (1H, s); 7,81 (2H, d); 7,77-7,70 (3H, m); 7,65 (1H, d); 7,44 (1H, d); 7,28 (2H, s); 4,46 (2H, d).

Сполуки прикладів 8,1-8,8 отримують, застосовуючи загальний спосіб, описаний у прикладі 8,

Приклад 8,1

N-[4-(Диметиламіно)бензил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід трифлуорацетат

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>CN): δ 9,73 (1H, brd); 8,96 (1H, brt); 8,35 (1H, d); 7,79 (1H, d); 7,72 (1H, t); 7,63 (1H, s); 7,55 (1H, d); 7,36 (2H, d); 1,23 (2H, d); 4,49 (2H, d); 3,04 (6H, s).

Приклад 8,2

N-[4-Хлорбензил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>CN): δ 9,65 (1H, brd); 8,96 (1H, brt); 8,39 (1H, d); 7,80 (1H, d); 7,72 (1H, t); 7,63 (1H, s); 7,56 (1H, d); 7,33 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,49 (2H, d).

Приклад 8,3

N-[2,3-дигідро-1-бензофуран-5-ілметил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,53 (1H, d); 7,76 (1H, m); 7,67 (1H, m); 7,53 (1H, m); 7,44 (1H, m); 7,13 (1H, m); 7,04 (1H, m); 6,68 (1H, d); 5,28 (2H, d); 4,57 (2H, t); 3,19 (2H, t).

ХІАТ-МС m/z: 432 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 8,4

N-[4-(Метилсультфоніл)бензил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,05 (1H, m); 8,52 (1H, d); 8,40 (1H, m); 7,88 (2H, d); 7,75 (1H, d); 7,66 (1H, t); 7,53 (1H, m); 7,49 (2H, d); 7,44 (1H, d); 4,65 (2H, d); 3,01 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 468 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 8,5

N-(4-Бромбензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (1H, m); 8,50 (1H, d); 8,32 (1H, m); 7,74 (1H, d); 7,65 (1H, m); 7,52 (1H, m); 7,42 (3H, m); 7,16 (2H, d); 4,50 (2H, d).

ХІАТ-МС m/z: 467 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 8,6

N-(4-Метоксибензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,86 (1H, m); 8,62- 8,53 (2H, m); 7,77 (1H, m); 7,69 (1H, m); 7,55 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,24 (2H, m); 6,86 (1H, m); 4,52 (2H, d); 3,80 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 420 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 8,7

N-(1,3-Бензодіокеал-5-ілметил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,93 (1H, m); 8,71 (1H, m); 8,54 (1H, t); 7,76 (1H, d); 7,68 (1H, t); 7,54 (1H, m); 7,46 (1H, d); 7,27 (1H, s); 6,85 (1H, d); 6,76 (1H, d); 5,95 (2H, d); 4,56 (1H, d); 4,48 (1H, d)

ХІАТ-МС m/z: 434 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 8,8

N-(3-Хлорбензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,07 (1H, d); 9,11 (1H, t); 8,54 (1H, d); 7,78 (1H, d); 7,69 (1H, t); 7,55 (1H, m); 7,47 (1H, d); 7,29 (1H, m); 7,26 (2H, m); 7,19 (1H, m); 4,58 (2H, d).

ХІАТ-МС m/z: 424 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 9

1-бутил-N-[4-(метилсультфоніл)бензил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

a) N-Бутил-N'-[3-(трифлуорметил)феніл]сечовина:

1-Ізоціанато-3-(трифлуорметил)бензен (0,74мл, 5,34ммоль) додають до охолодженого льодом розчину н-бутиламіну (1,06мл, 10,68ммоль) в ацетонітрилі (10мл). Суміш перемішують протягом 10 хвилин та тоді розчинник випарюють, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт(1,37г, 99%).

ХІАТ-МС m/z: 261 [MН<sup>+</sup>].

b) Етил 1-бутиль-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат

У розчин N-бутил-N'-[3-(трифлуорметил)феніл]сечовини (1,37г, 5,26ммоль) та діетил (етоксиметил)малонату (2,13мл, 10,68ммоль) у N-МП (6мл) при 100°C додають калій трет-бутоксид (0,10г, 0,89ммоль) та суміш перемішують протягом 1 години. Етилацетат додають та суміш промивають 1 М хлоридною кислотою, розсолем та водою. Розчинник випарюють та утворене масло очищають ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (667мг, 33%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,33 (1H, s); 7,70 (1H, d); 7,62 (1H, t); 7,51 (1H, s); 7,41 (1H, d); 4,35 (2H, q); 3,89 (2H, t); 1,81-1,74 (2H, m); 1,45-1,33 (5H, m); 0,99 (3H, t).

ХІАТ-МС m/z: 385 [MН<sup>+</sup>].

c) 1-бутил-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонова кислота

Розчин етил 1-бутил-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилату (101мг, 0,26ммоль) та 0,5М розчин натрій гідроксиду (700мкл, 0,35ммоль) у ТГФ перемішують протягом 2 годин. Додають воду та суміш промивають етилацетатом. Підкислення водної фази, екстракція етилацетатом та видалення розчиннику дає заголовну сполуку (65мг, 70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,57 (1H, s); 7,79 (1H, d); 7,70 (1H, t); 7,55 (1H, s); 7,46 (1H, d); 3,96 (2H, 0); 1,85-1,75 (2H, m); 1,50-1,37 (2H, m); 1,00 (3H, t).

ХІАТ-МС m/z: 357 [MН<sup>+</sup>].

d)

1-бутил-N-[4-(метилсульфон)бензил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карб оксамід

Розчин 4-метилсульфонілбензиламіну гідрохлориду (30мг, 0,14ммоль) та ДІПЕ (24мкл, 0,14ммоль) у дихлорметані (1мл) додають при перемішуванні до суміші 1-бутил-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти (44мг, 0,12ммоль), ГАТУ (52мг, 0,14ммоль), ГОАТ (19мг, 0,14ммоль) та ДІПЕ (63мкл, 0,37ммоль) у дихлорметані (1мл). Утворену суміш перемішують протягом 2 годин. Розчинник випарюють та продукт очищають ВЕРХ та флеш-хроматографією, отримуючи заголовну сполуку (22мг, 35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,14 (1H, t); 8,55 (1H, s); 7,89 (2H, d); 7,75 (1H, d); 7,67 (1H, t); 7,53 (1H, s); 7,50 (2H, d); 7,44 (1H, d); 4,66 (2H, d); 3,93 (2H, t); 3,03 (3H, 5); 1,83-1,75 (2H, m); 1,47-1,38 (2H, m); 0,99 (3H, t).

ХІАТ-МС m/z: 524 [MН<sup>+</sup>].

Сполуки прикладів 9,1-9,4 отримують, застосовуючи загальний спосіб, описаний у прикладі 9:

Приклад 9,1

1-(2-Метоксіетил)-N-[4-метилсульфоніл)бензил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуормегил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіриміди н-5-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,13 (1H, t); 8,61 (1H, s); 7,90 (2H, d); 7,75 (1H, d); 7,67 (1H, t); 7,54 (1H, s); 7,51 (2H, d); 7,45 (1H, d); 4,66 (2H, d); 4,12 (2H, t); 3,68 (2H, t); 3,40 (3H, s); 3,03 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 526 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 9,2

1-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карб оксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,10 (1H, t); 8,57 (1H, s); 7,90 (2H, d); 7,76 (1H, d); 7,67 (1H, t); 7,52 (1H, s); 7,50 (2H, d); 7,43 (1H, d); 4,66 (2H, d); 3,61 (3H, s); 3,03 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 482 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 9,3

1-етил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбо ксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,13 (1H, t); 8,58 (1H, s); 7,90 (2H, d); 7,75 (1H, d); 7,67 (1H, t); 7,53 (1H, s); 7,50 (2H, d); 7,44 (1H, d); 4,66 (2H, d); 4,01 (2H, q); 3,03 (3H, s); 1,45 (3H, t).

ХІАТ-МС m/z: 496 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 9,4

N-(4-Хлорбензил)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбокс амід

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,99 (1H, t); 8,60 (1H, 3); 7,74 (1H, d); 7,66 (1H, t); 7,53 (1H, s); 7,44 (1H, d); 7,30-7,22 (4H, m); 4,54 (2H, d); 4,11 (2H, t); 3,67 (2H, t); 3,40 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 482 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 10

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

N-Йодсукцинімід (9,7мг, 0,043ммоль) додають при перемішуванні у розчин 6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду



(20мг, 0,043ммоль) у трифлуорметансульфонової кислоті (0,5мл). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. Дихлорметан (10мл) додають та органічну фазу промивають водним натрій гідрогенкарбонатом, водним натрій тіосульфатом та водою.

5 Екстракти сушать та випарюють, отримуючи заголовну сполуку (100%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,81 (1H, brt); 8,86 (1H, s); 7,88 (2H, d); 7,82-7,69 (3H, m); 7,48 (2H, d); 7,40 (1H, d); 4,65 (2H, m); 3,01 (3H, s); 2,28 (3H, s).

Наступні Інтермедіати отримують застосуванням способу, описаного у прикладі 9(с):

1-(2-Метоксіетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонова кислота

10 ХІАТ-МС m/z 359 [MH<sup>+</sup>].

3-(3-Хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонова кислота

ХІАТ-МС m/z: 325 [MH<sup>+</sup>].

1-бутил-3-(3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонова кислота

15 <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 12,09 (1H, br s); 8,79 (1H, s); 7,39 (1H, t); 7,01 (1H, dd); 9,91 (1H, t); 6,85(1H, d); 3,89 (2H, t); 3,74 (3H, s); 1,61 (2H, пентет); 1,30 (2H, гексет); 0,89 (3H, t).

1-бутил-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 12,55 (1H, br s); 8,76 (1H, s); 7,84-7,60 (4H, m); 3,89 (2H, t); 1,63 (2H, пентет); 1,30 (2H, гексет); 0,89 (3H, t).

20 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонова кислота

ХІАТ-МС m/z 323 [MH<sup>+</sup>].

1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 12,30 (1H, br s); 8,74 (1H, s); 7,94-7,85 (2H, m); 7,75-7,69 (2H, m); 3,89 (2H, t); 1,63 (2H, пентет); 1,30 (2H, гексет); 0,89 (3H, t).

25 Приклад 11

N-(4-Хлорбензил)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

1-(2-Метоксіетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонову кислоту (0,016ммоль, 0,2М у N-МП) додають до смоли ПС-Карбодіімід (60мг), ГОБТ (0,032ммоль, 0,3М у N-МП), та N-МП (200мкл). Суміш перемішують протягом 15 хвилин та додають 4-хлорбензиламін (0,019ммоль, 0,3М у N-МП). Після струшування протягом ночі надлишок ГОБТ видаляють, застосовуючи смолу ПС-Трисамін (45мг), перемішують протягом 2 годин, а потім смолу відфільтровують. Заголовну сполуку отримують після очистки, застосовуючи препаративну ВЕРХ.

ХІАТ-МС m/z: 482,4 [MH<sup>+</sup>].

35 Приклади

11,1-11,13

отримують

з

1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти та підшого аміну застосуванням загального способу, описаного у прикладі 11:

Приклад 11,1

40 N-(4-Метоксибензил)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 478,5 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 11,2

1-[2-Метоксіетил)-2,4-діоксо-N-(піридин-4-ілметил)-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

45 ХІАТ-МС m/z: 449,4 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 11,3

N-[2-(3,4-Диметоксифеніл)етил]-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 522,5 [MH<sup>+</sup>]

50 Приклад 11,4

1-(2-Метоксіетил)-N-[2-[3-метоксифеніл)етил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 492,5 [MH<sup>+</sup>].

55 Приклад 11,5

1-(2-Метоксіетил)-N-(4-метилбензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 462,5 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 11,6

60 1-(2-Метоксіетил)-N-[4-метилсульфоніл)бензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 526,5 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 11,7

65 N-(4-Флуорбензил)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 466,4 [MH<sup>+</sup>].

- Приклад 11,8  
N-2,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
5 ХІАТ-МС m/z: 492,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,9  
1Ч-(2-Хлор-4-флуорбензил)-1-[2-метошетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 500,4 [МН<sup>+</sup>].  
10 Приклад 11,10  
N-(3,4-Дихлорбензил)-2-метоксіетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 516,4, 518,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,11 Метил  
15 4-[[1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-іл)карбоніл]аміно]метил) бензоат  
ХІАТ-МС m/z: 506,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,12  
20 1-(2-Метоксіетил)-N-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 453,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,13  
25 1-(2-Метоксіетил)-2,4-діоксо-N-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 514,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклади 11,14-11,29 отримують 3  
3-(3-хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти та підшого аміну застосуванням загального способу, описаного у прикладі 11:  
30 Приклад 11,14  
N-[4-Хлорбензил)-3-(3-хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 448,4, 450,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,15  
35 3-(3-Хлорфеніл)-N-(4-метоксибензил)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 444,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,16  
3-(3-Хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-N-(піридин-4-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 415,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,17  
40 3-(3-Хлорфеніл)-N-(2-(3,4-диметоксифеніл)етил)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 488,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,18  
45 3-(3-Хлорфеніл)-1-[2-метоксіетил)-N-[2-(2-метоксифеніл)етил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 458,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,19  
N-(3-Бромбензил)-3-(3-хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 492,4, 494,3 [МН<sup>+</sup>].  
50 Приклад 11,20  
3-(3-Хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-N-(4-метилбензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 425,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,21  
55 3-(3-Хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 492,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,22  
3-(3-Хлорфеніл)-N-(4-флуорбензил)-1-[2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 432,4 [МН<sup>+</sup>].  
60 Приклад 11,23  
N-(1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-3-(3-хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 458,4 [МН<sup>+</sup>].  
65 Приклад 11,24  
3-(3-Хлорфеніл)-N-(3,4-дифлуорбензил)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід

- ХІАТ-МС m/z: 450,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,25
- 5 N-(2-Хлор-4-флуорбензил)-3-(3-хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
Д  
ХІАТ-МС m/z: 466,4,468,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,26
- 3-[3-Хлорфеніл]-N-(3,4-дихлорбензил)-1-[2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 482,3, 484,3 [МН<sup>+</sup>].  
10 Приклад 11,27 Метил
- 4-([3-(3-хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-іл]карбоніл)амінометил)бензоат  
ХІАТ-МС m/z: 472,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,28
- 15 3-(3-Хлорфеніл)-1-(2-метоксіетил)-N-[(S-метилізоксазол-3-іл)метил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 419,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,29
- 20 3-(3-Хлорфеніл)-1-[2-метоксіетил)-2,4-діоксо-N-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 480,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклади 11,30-11,38 отримують 3
- 1-бутил-3-(3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти та підшого аміну застосуванням загального способу, описаного у прикладі 11:  
Приклад 11,30
- 25 1-бутил-N-(4-хлорбензил)-3-(3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 442,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,31
- 30 1-бутил-3-(3-метоксифеніл)-N-[2-(3-метоксифеніл)етил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 452,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,32
- N-(3-Бромбензил)-1-бутил-3-(3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 486,4, 488,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,33
- 35 1-бутил-N-(4-флуорбензил)-3-(3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 426,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,34
- 40 N-2,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-1-бутил-3-(3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 413,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,35
- 1-бутил-N-(2,4-дихлорбензил)-3-(3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 476,4, 473,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,36
- 45 1-бутил-N-(3,4-дифлуорбензил)-3-(3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 444,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,37
- 1-бутил-N-(2-хлор-4-флуорбензил)-3-(3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 460,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,38
- 50 1-бутил-N-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-ілметил)-3-(3-метоксифеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 450,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклади 11,39-11,58 отримано 3
- 55 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбонової кислоти та прийнятого аміну, застосовуючи загальний спосіб, описаний у прикладі 11:  
Приклад 11,39
- 1-бутил-N-(4-хлорбензил)-3-(3-хлорфеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 446,4, 448,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,40
- 60 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-N-(4-метоксибензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 442,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,41
- 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-2,4-діоксо-N-(піридин-4-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 452,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,42
- 65

- 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 486,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,43
- 5 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-N-[2-(3-метоксифеніл)етил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 456,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,44
- N-(3-Бромбензил)-1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 490,3, 492,3 [МН<sup>+</sup>].  
10 Приклад 11,45
- N-(4-Бромбензил)-1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 490,3,492,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,46
- 1-Бутил-3-[3-хлорфеніл)-N-(4-метилбензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
15 ХІАТ-МС m/z: 426,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,47
- 1-бутил-3-[3-хлорфеніл)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 490,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,48
- 20 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-N-[4-флуорбензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 430,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,49
- N-(1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
25 ХІАТ-МС m/z: 456,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,50
- 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-N-(2,4-дихлорбензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 480,3,482,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,51
- 30 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-N-(3,4-дифлуорбензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 448,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,52
- 1-бутил-N-(2-хлор-4-флуорбензил)-3-(3-хлорфеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 464,4, 466,4 [МН<sup>+</sup>].  
35 Приклад 11,53
- 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-N-(3,4-дихлорбензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 480,3, 482,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,54
- 40 1-бутил-3-[3-хлорфеніл)-N-[2,3-дигідро-1-бензофуран-5-ілметил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбок  
самід  
ХІАТ-МС m/z: 452,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,55
- 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-N-[(4-ціаноциклогексил)метил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
45 ХІАТ-МС m/z: 443,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,56
- 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-N-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 417,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,57
- 50 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-2,4-діоксо-N-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 478,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,58
- 1-бутил-3-(3-хлорфеніл)-2,4-діоксо-N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 447,3 [МН<sup>+</sup>].  
55 Приклади 11,59-11,77 отримують 3
- 1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти та підшого аміну  
застосуванням загального способу, описаного у прикладі 11:  
Приклад 11,59 1-бутил-N-(4-хлорбензил)-3-(3-ціанофеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 437,4 [МН<sup>+</sup>].  
60 Приклад 11,60
- 1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-N-(4-метоксибензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 433,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,61
- 65 1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-2,4-діоксо-N-(піридин-4-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 404,3 [МН<sup>+</sup>].

- Приклад 11,62  
1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 477,4 [МН<sup>+</sup>].
- 5 Приклад 11,63  
1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-N-[2-(3-метоксифеніл)етил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 447,3 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,64  
N-[3-Бромбензил]-1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
10 ХІАТ-МС m/z: 481,4, 483,4 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,65  
N-[4-Бромбензил]-1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 481,4, 483,4 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,66  
15 1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-N-(4-метилбензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 417,4 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,67  
1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
20 ХІАТ-МС m/z: 481,4 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,68  
1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-N-(4-флуорбензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 421,3 [МН<sup>+</sup>],  
Приклад 11,69
- 25 N-(1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 447,4 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,70  
1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-N-[2,4-дихлорбензил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 471,4, 473,4 [МН<sup>+</sup>].
- 30 Приклад 11,71  
1-Бутил-3-(3-ціанофеніл)-N-(3,4-дифлуорбензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 439,4 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,72  
1-бутил-N-[2-хлор-4-флуорбензил]-3-(3-ціанофеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід.  
35 ХІАТ-МС m/z: 455,4 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,73  
1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-N-(3,4-дихлорбензил)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 471,4,473,5 [МН<sup>+</sup>].
- 40 Приклад 11,74  
1-бутил-N-[(4-ціаноциклогексил)метил]-3-(3-ціанофеніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 434,5 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,75  
1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-N-[(5-метилізоксазол-3іл)метил]-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
45 ХІАТ-МС m/z: 408,4 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,76  
1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-2,4-діоксо-N-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 469,5 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,77  
50 1-бутил-3-(3-ціанофеніл)-2,4-діоксо-N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 438,4 [МН<sup>+</sup>].
- Приклади 11,78-11,97 отримують 3  
1-бутил-3-(3-(трифлуорметил)феніл)-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти та підхожого аміну застосуванням загального способу, описаного у прикладі 11:
- 55 Приклад 11,78  
1-бутил-N-(4-хлорбензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/s: 480,4, 482,4 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,79  
1-бутил-N-(4-метоксибензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
60 ХІАТ-МС m/z: 476,5 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,80  
1-бутил-2,4-діоксо-N-піридин-4-ілметил]-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 447,4 [МН<sup>+</sup>].
- Приклад 11,81  
65 1-бутил-N-[2-(2,4-диметоксифеніл)етил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-кар

- боксамід  
ХІАТ-МС m/z: 520,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,82
- 5 1-бутил-N-[2-(3-метоксибеніл)-етил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 490,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,83
- 10 N-(3-Бромбензил)-1-бутил-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 524,4, 526,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,84
- N-[4-Бромбензил)-1-бутил-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 524,4, 526,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,85
- 15 1-бутил-N-(4-метилбензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 460,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,86
- 1-бутил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 524,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,87
- 20 1-бутил-N-[4-(флуорбензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 464,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,88
- 25 N-2,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-1-бутил-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 490,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,89
- 30 1-бутил-N-[2,4-дихлорбензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 514,4, 516,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,90
- 1-Бутил-N-{3,4-дифлуорбензил)-2,4-Діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 482,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,91
- 35 1-бутил-N-(2-хлор-4-флуорбензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 498,4, 500,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,92
- 40 1-бутил-N-(3,4-дихлорбензил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 514,4, 516,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,93
- 45 1-бутил-N-[2,3-дигідро-1-бензофуран-5-ілметил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 486,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,94
- 50 1-бутил-N-[(4-ціаноциклогексил)метил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 477,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,95
- 55 1-бутил-N-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 451,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,96
- 60 1-бутил-2,4-діоксо-N-[4-1Н-піразол-1-іл)бензил)-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 512,5 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 11,97
- 1-бутил-2,4-діоксо-N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл)-3-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 481,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад
- 65 12,6-(Хлорметил)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)беніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід



під вакуумом та залишок очищають хроматографією на колонці на діоксиді силіцію, застосовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (4:1) як елюент, отримуючи заголовну сполуку з кількісним виходом.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,99 (1H, brt); 8,65 (1H, d); 7,87 (2H, d); 7,82 (1H, d); 7,74 (1H, t); 7,51 (3H, m); 7,44 (1H, d); 6,54 (1H, d); 4,67 (2H, m); 3,01 (3H, s); 2,49 (1H, m); 1,17 (6H, t).

XIAT-MS m/z: 493 [ $\text{MH}^+$ ].

Приклад 18

N-[4-(Етилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оесо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

а) трет-Бутил [4-(метилсульфоніл)бензил]карбамат

У розчин [4-(метилсульфоніл)бензил]аміну (600мг, 2,7ммоль) у ТГФ (9мл), додають ди-трет-бутилкарбонату (590мг, 2,7ммоль) та ДІПЕ (926мкл, 5,4ммоль) та суміш перемішують протягом ночі. Після видалення розчинника сирий продукт очищають флеш-хроматографією, отримуючи підзаголовну сполуку (650мг, 84%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,91 (2H, d); 7,49 (2H, d); 5,00 (1H, bs); 4,42 (2H, d); 3,05 (3H, s); 1,48 (9H, s).

XIAT-MS m/z: 169,1, 186,1 [ $\text{MH}^+$ ].

б) трет-Бутил [4-(етилсульфоніл)бензил]карбамат

У розчин трет-бутил [4-(метилсульфоніл)бензил]карбамату (400мг, 1,4ммоль) у ТГФ (5мл) при  $-72^\circ\text{C}$ , додають краплями н-бутиллітій (1750мкл, 2,8ммоль), тримаючи температуру при  $-70^\circ\text{C}$ . Після додавання температурі дають підвищитися до  $-40^\circ\text{C}$  та додають метилйодид (105мкл, 1,7ммоль). Суміш перемішують протягом 1 години, додають водний розчин амоній хлориду та тоді суміш екстрагують  $\text{EtOAc}$ .

Органічний шар промивають розчином амоній хлориду та випарюють. Сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ, отримуючи підзаголовну сполуку (148мг, 35%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,88 (2H, d); 7,49 (2H, d); 4,98 (1H, bs); 4,43 (2H, bs); 3,11 (2H, q); 1,48 (9H, s); 1,28 (3H, t).

XIAT-MS m/z: 183,2, 200,2 [ $\text{MH}^+$ ].

в) [4-(Етилсульфоніл)бензил]амін трифлуорацетат

Трет-бутил [4-(етилсульфоніл)бензил]карбамат (148мг, 0,5ммоль) перемішують у 10% ТФОК у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  протягом 3 годин. Розчинник випарюють, залишаючи заголовну сполуку (191мг).

XIAT-MS m/z: 200,1 [ $\text{MH}^+$ ].

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

Заголовну сполуку отримують з 4-(етилсульфоніл)бензиламіну трифлуорацетату та 1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти застосуванням способу аналогічного, описаному у прикладі 17.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,98 (1H, t); 8,59 (1H, d); 7,84-7,81 (3H, m); 7,74 (1H, t); 7,52-7,50 (3H, m); 7,45 (1H, d); 6,48 (1H, d); 4,74-4,63 (2H, m); 3,08 (2H, q); 2,09 (3H, t); 1,26 (3H, t).

101 XIAT-MS m/z: 479,3 [ $\text{MH}^+$ ].

Приклад 19

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

а) 3-Хлор-4-(метилтіо)бензальдегід

До розчину при перемішуванні додають краплями протягом 10 хвилин 2-хлортіоанізол (1,25мл, 9,5ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $-5^\circ\text{C}$ , титан(IV) хлорид (2076мкл, 18,9ммоль), тримаючи температуру нижче  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання суміш перемішують протягом 10 хвилин, а потім додають краплями А,А-дихлорметил-метиловий етер (0,94мл, 10,4ммоль), тримаючи температуру нижче  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання суміші дають досягти зовнішньої температури та виливають у насичений водний розчин натрій гідрогенкарбонату (70мл). Суміш фільтрують через шар целю, промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . фази відокремлюють та водну фазу екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Комбіновані органічні фази промивають розсоллом та розчинник видалають під вакуумом. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією, отримуючи підзаголовний продукт (535мг, 30%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,91 (1H, s); 7,84 (1H, d); 7,75 (1H, dd); 7,27 (1H, d); 2,56 (3H, s)

XIAT-MS m/z: 187,1 [ $\text{MH}^+$ ].

б) [3-Хлор-4-(метилтіо)феніл]метанол

У розчин 3-хлор-4-(метилтіо)бензальдегіду (332мг, 1,8ммоль) у ТГФ (6мл) та воді (0,6мл), додають  $\text{NaNH}_4$  (269мг, 7,1ммоль). Суміш перемішують протягом 2 годин. Реакцію гасять 1М водним розчином хлоридної кислоти та додають  $\text{EtOAc}$ . Після розділення фаз органічний шар промивають водою, сушать та випарюють, отримуючи підзаголовну сполуку (350мг, 91%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,39 (1H, d); 7,26 (1H, dd); 7,17 (1H, d); 4,66 (2H, s); 2,49 (3H, s)

XIAT-MS m/z: 170,9 [ $\text{MH}^+$ ].

в) [3-Хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]метанол.

[3-Хлор-4-(метилтіо)феніл]метанол (350мг, 1,9ммоль) розчиняють у водному натрій гідроксиді (0,5М, 4,44мл) та перемішують протягом 20 хвилин, додають натрій гідрогенкарбонат (1,23г), та ацетон (1,5мл), а потім додають оксон (1,85г, 3,0ммоль) у ЕДТА (6,5мл, 0,4ММ). Після перемішування протягом 2 годин реакцію гасять додаванням натрій бісульфіту (0,9г) у воді, додають  $\text{EtOAc}$  та розчин підкислюють 2М водним розчином хлоридної кислоти. Натрій хлорид додають до водного розчину, тоді екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Органічні шари комбінують та промивають водою, розсоллом і сушать.

Випарювання дає підзаголовну сполуку як білий твердий продукт (359мг, 88%).



<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,12 (1H, d); 7,60 (1H, d); 7,44 (1H, dd); 4,81 (2H, s); 3,27 (3H, s).

d) 4-(бромметил)-2-хлор-1-(метилсульфоніл)бензен

[3-Хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]метанол (239мг, 1ммоль) додають до діоксану. Кашицю перемішують та гріють до 40°C перед додаванням PBr<sub>3</sub> (71мкл, 0,8ммоль). Реакційну суміш гріють до 100°C протягом 1 години та тоді дають охолонути. Додають воду та суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають водою а потім розсолем та сушать. Випарювання дає підзаголовну сполуку (310мг, 100%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,14 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,49 (1H, dd); 4,46 (2H, s); 3,28 (3H, s).

e)[3-Хлор-4-(метилсульфоніл)бензил]амін

4-(Бромметил)-2-хлор-1-(метилсульфоніл)бензен (160мг, 0,56ммоль) розчиняють у метанолі (3мл) та додають до рівної суміші аміаку (28%) та метанолу (10мл). Реакційну суміш перемішують при 40°C протягом 1 години та випарюють. Сирий продукт розчиняють у EtOAc та водній 6M сульфатній кислоті. Водну фазу відокремлюють, доводять до pH 14 застосуванням натрій гідроксиду та екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Дихлорметанову фазу сушать та випарюють, отримуючи заголовну сполуку (65мг, 53%).

ХІАТ-МС m/z: 219,9 [MH<sup>+</sup>].

f)

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

Заголовну сполуку отримують як описано у прикладі 17.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,03 (1H, t); 8,58 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,82 (1H, d); 7,75 (1H, t); 7,52 (2H, d); 7,45 (1H, d); 7,41 (1H, d); 6,49 (1H, d); 4,69-4,57 (2H, m); 3,23 (3H, s); 2,10 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 499,0 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 20 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметил-феніл)-1,2-дигідро-піридин-3-карбонової кислоти 4-циклопропансульфоніл-бензиламід

a) 4-Циклопропансульфоніл-бензиламін

1-Циклопропансульфоніл-4-метил-бензен, отриманий способом [W. E. Truce, et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 1463-1467], (190мг, 0,969ммоль), N-бромсукцинімід (190мг, 1,07ммоль) та бензоїлпероксид (12мг) у карбон тетрахлориді (4мл) гріють при температурі кипіння під зворотним холодильником протягом 24 годин, охолоджують, фільтрують та концентрують. Залишок у метанолі (1мл) додають порціями протягом 10 хвилин у розчин амоній гідроксиду (28%, 2мл) у метанолі (2мл). Після 2 годин розчин розподіляють між EtOAc (10мл) та сульфатною кислотою (0,4M, 10мл), pH водного шару доводять до 14 застосуванням 2M водного КОН та тоді тричі екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать та концентрують, отримуючи підзаголовну сполуку (83мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (2H, bd); 7,35 (2H, bd); 2,46 (3H, s); 2,46 (1H, m); 1,34 (2H, m); 1,02 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z: 212 [MH<sup>+</sup>].

Відповідний дибензиламін (12%) представлено також.

b) 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметил-феніл)-1,2-дигідро-піридин-3-карбонової кислоти 4-циклопропансульфоніл-бензиламід

Заголовну сполуку отримують з 4-циклопропансульфоніл-бензиламіну та 1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти способом, аналогічним описаному у прикладі 17.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,93 (1H, bit); 8,38 (1H, d); 7,89 (2H, bd); 7,84-7,80 (3H, m); 7,73 (1H, bd); 7,53 (2H, d); 6,26 (1H, d); 4,58 (2H, d); 2,80 (1H, m); 2,02 (3H, s); 1,08 (2H, m); 1,01 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z: 491,1 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 21

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

a) [3-Метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]метанол

[3-Метокси-4-(метилтіо)феніл]метанол, отриманий як описано [Garcia et al. Supramolecular Chemistry, 1992, 1, 31-45, (75мг, 0,4ммоль) розчиняють у водному натрій гідроксиді (0,5M, 1,22мл) та перемішують протягом 30 хвилин. Далі реакція як у прикладі 19 (c) дає, після розтирання з толуеном, підзаголовну сполуку як білі кристали (47мг, 54%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (d, J 8,0Гц, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,08 (d, J 8,0Гц, 1H); 4,81 (d, J 5,4Гц, 2H); 4,04 (s, 3H); 3,32 (s, 3H).

ХІАТ-МС m/z: 217 [MH<sup>+</sup>].

b) 4-(Бромметил)-2-метокси-1-(метилсульфоніл)бензен

До кашиці [3-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]метанолу (69мг, 0,32ммоль) та толуєну при 40°C додають PBr<sub>3</sub> (30мкл, 0,32ммоль). Реакційну суміш гріють до 100°C протягом 1 години, охолоджують та додають воду. Реакційну суміш розбавляють EtOAc, промивають водою та розсолем та сушать. Випарювання дає підзаголовну сполуку як блідо-жовте масло (62мг, 69%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (d, J 8,0Гц, 1H); 7,14 (dd, J 8,0,1,4Гц, 1H); 7,10 (d, J 1,2Гц, 1H); 4,50 (s, 2H); 4,05 (s, 3H) 3,24 (s, 3H)

ХІАТ-МС m/z: 280 [MH<sup>+</sup>].

c) 3-Метокси-4-(метилсульфоніл)бензиламін

4-(Бромметил)-2-метокси-1-(метилсульфоніл)бензен (62мг, 0,22ммоль) у метанолі повільно додають до рівної суміші аміаку (28%) та метанолу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин та випарюють. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водною 6М сульфатною кислотою. Водну фазу підлучують натрій гідроксидом та екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Дихлорметанову фазу сушать та випарюють, отримуючи заголовну сполуку (36мг, 76%).

ХІАТ-МС m/z: 216 [MН<sup>+</sup>].

d)

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

Заголовну сполуку отримують з 3-метокси-4-(метилсульфоніл)бензиламіну та 1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти способом, аналогічним описаному у прикладі 17.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,03 (s, 1H); 8,60 (d, J 7,5Гц, 1H); 7,91 (d, J 8,1Гц, 1H); 7,83 (d, J 8,3Гц, 1H); 7,76 (t, J 7,8Гц, 1H); 7,54 (d, J 4,7Гц, 1H); 7,46 (d, J 7,2Гц, 1H); 6,50 (d, J 7,2Гц, 1H); 7,05 (td, J 7,9, 5,3Гц, 2H); 4,64 (t, J 6,3Гц, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,19 (s, 3H); 2,11 (s, 3H).

ХІАТ-МС m/z: 495 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 22

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

a) 3-Бром-4-(метилтіо)бензальдегід

У розчин 3-Бром-4-флуорбензальдегіду (0,5г, 2,5ммоль) у N-МП (10мл) додають калій карбонат (0,68г, 4,92ммоль) та натрій метаметіолат (0,26г, 3,69ммоль). Суміш гріють до 70°C протягом 7 годин, охолоджують, та розподіляють між EtOAc та водою. Органічну фазу сушать, фільтрують, випарюють та очищують хроматографією на колонці на діоксиді силіцію, застосовуючи гептан/EtOAc (4:1) як елюент, отримуючи заголовну сполуку (0,25г, 44%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,89 (1H, s); 8,00 (1H, d); 7,79 (1H, dd); 7,23 (1H, d); 2,54 (3H, s). ХІАТ-МС m/z: 465,3 [MН<sup>+</sup>].

b) [3-Бром-4-(метилтіо)феніл]метанол

У розчин 3-Бром-4-(метилтіо)бензальдегіду (0,25г, 1,08ммоль) у метанолі (15мл) додають натрій борогідрид (0,2г, 5,4ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин, додають воду, та суміш екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Органічний шар сушать, фільтрують та випарюють, отримуючи 0,24г (95%) заголовної сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (1H, d); 7,29 (1H, dd); 7,12 (1H, d); 4,64 (2H, s); 2,48 (3H, s).

c) [3-Бром-4-(метилсульфоніл)феніл]метанол

Суспензію натрій гідроксиду (2,5мл, 1,25ммоль) та [3-Бром-4-(метилтіо)феніл]метанолу (0,24г, 1,03ммоль) перемішують при зовнішній температурі протягом 20 хвилин, тоді додають натрій гідрогенкарбонат (0,69г, 8,2ммоль) та ацетон (1мл), а потім додають через 10 хвилин розчин Оксону (1,6г у 6мл 0,4М ЕДТА). Суспензію перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. EtOAc додають та розчин підкислюють 5М HCl. Органічну фазу промивають кілька разів водою та тоді сушать, фільтрують та випарюють, отримуючи заголовну сполуку 0,19г (70%).

ХІАТ-МС m/z: 249,1, 251 [MН<sup>+</sup>].

d) 2-Бром-4-(бромметил)-1-(метилсульфоніл)бензен

[3-Бром-4-(метилсульфоніл)феніл]метанол (0,19г, 0,72ммоль) змішують з толуєном (5мл) та фосфор трибромідом (30мл, 0,32ммоль) при 40°C, та суміш перемішують при 100°C протягом 20 хвилин. EtOAc (100мл) додають до охолодженого розчину та тоді промивають водою. Органічну фазу сушать, фільтрують та випарюють, отримуючи 0,23г (97%) заголовної сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 8,06 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,73 (1H, dd); 4,76 (2H, s); 3,38 (3H, s).

e) [3-Бром-4-(метилсульфоніл)бензил]амін.

Розчин 2-Бром-4-(бромметил)-1-(метилсульфоніл)бензену (230мг, 0,70ммоль) у метанолі (3мл) та ТГФ (1мл) додають до NH<sub>4</sub>OH (7мл, 28%) протягом 30 хвилин.

Після 4 годин розчин підкислюють 0,5М водним розчином хлоридної кислоти, промивають двічі CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та тоді підлучують до рН14 5М натрій гідроксидом. Водну фазу екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, та органічний шар сушать, фільтрують та випарюють, отримуючи 80 мг (43%) заголовної сполуки.

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 7,99 (1H, d); 7,89 (1H, d); 7,58 (1H, dd); 3,79 (2H, s); 3,31 (3H, s)

ХІАТ-МС m/z: 264, 266 [MН<sup>+</sup>].

f)

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

Заголовну сполуку отримують з [3-Бром-4-(метилсульфоніл)бензил]аміну та 1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти способом, аналогічним описаному у прикладі 17.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,94 (1H, t); 8,37 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,93-7,68 (5H, m); 7,54 (1H, d); 6,61 (qH, d); 4,55 (2H, d); 3,33 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 543,2, 545,2 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 23

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

а) 5-форміл-2-(метилтіо)бензонітрил

Підзаголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 22а, але при кімнатній температурі протягом 1 години замість нагрівання реакційної суміші.

$^1\text{H-NMR}$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,94 (1H, s); 8,07 (1H, d, J 1,7Гц); 8,01 (1H, dd, J 8,3,1,8Гц); 7,40 (1H, d, J 8,3Гц); 2,64 (3H, s).

ГХ-МС m/z: 177 [ $\text{M}^+$ ].

б) 5-(гідроксиметил)-2-(метилтіо)бензонітрил Підзаголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 22б.

$^1\text{H-NMR}$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,62 (1H, s); 7,53 (1H, d, J 8,3Гц); 7,32 (1H, d, J 8,3Гц); 4,70 (2H, s); 2,57 (3H, s).

в) 5-(Гідроксиметил)-2-(метилсульфоніл)бензонітрил

Підзаголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 22с.

$^1\text{H-NMR}$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,17 (1H, d, J 8,1Гц); 7,93 (1H, s); 7,79 (1H, d, J 8,2Гц); 4,88 (2H, s); 3,27 (3H, s).

г) 5-(Бромметил)-2-(метилсульфоніл)бензонітрил

Підзаголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 22д.

$^1\text{H-NMR}$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,18 (1H, d, J 8,1Гц); 7,93 (1H, d, J 1,7Гц); 7,82 (1H, dd, J 8,2, 1,6Гц); 4,51 (2H, s); 3,29 (3H, s).

е) 5-(амінометил)-2-(метилсульфоніл)бензонітрил

Підзаголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 22е.

$^1\text{H-NMR}$  (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,14 (1H, d, J 8,2Гц); 8,04 (1H, s); 7,88 (1H, d, J 8,1Гц); 3,97 (2H, s); 3,29 (3H, s)

ХІАТ-МС m/z: [ $\text{MH}^+$ ].

ф)

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

Заголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 17.

$^1\text{H-NMR}$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,19 (1H, t, J 5,7Гц); 8,56 (1H, d, J 31АГц); 8,11 (1H, d, J 8,1Гц); 7,85-7,71 (4H, m); 7,53 (1H, s); 7,46 (1H, d, J 8,0Гц); 6,51 (1H, d, J 7,5Гц); 4,71 (1H, dd, J 15,9, 6,2Гц); 4,65 (1H, dd, J 15,9, 6,0Гц); 3,23 (3H, s); 2,11 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 490 [ $\text{MH}^+$ ].

Приклад 24

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

а) 3-Метил-4-(метилтіо)бензальдегід

Підзаголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 22а.

ГХ-МС m/z: 166 [ $\text{M}^+$ ].

б) [3-Метил-4-(метилтіо)феніл]метанол

Підзаголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 22б.

$^1\text{H-NMR}$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18-7,09 (3H, m); 4,57 (2H, s); 2,44 (3H, s); 2,32 (3H, s).

в) [3-Метил-4-(метилсульфоніл)феніл]метанол

Підзаголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 22с.

$^1\text{H-NMR}$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92 (1H, d, J 18,7Гц); 7,35-7,29 (2H, m); 4,73 (2H, s); 3,05 (3H, s); 2,66 (3H, s).

г) 4-(бромметил)-2-метил-1-(метилсульфоніл)бензин

Підзаголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 22д.

$^1\text{H-NMR}$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,00 (1H, d, J 8,1Гц); 7,42-7,28 (2H, m); 4,46 (2H, s); 3,07 (3H, s); 2,70 (3H, s).

е) [3-Метил-4-(метилсульфоніл)бензил]амін:

Підзаголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 22е.

$^1\text{H-NMR}$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98 (1H, d, J 8,2Гц); 7,35-7,29 (2H, m); 3,93 (2H, s); 3,06 (3H, s); 2,70 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 200 [ $\text{MH}^+$ ].

ф)

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

Заголовну сполуку отримують аналогічно прикладу 17.

$^1\text{H-NMR}$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,91 (1H, bt, J 5,7Гц); 8,58 (1H, d, J 7,5Гц); 7,95 (1H, d, J 8,1Гц); 7,83-7,27 (6H, m); 6,47 (1H, dd, J 7,5, 0,5Гц); 4,68 - 4,53 (2H, m); 3,03 (3H, s); 2,66 (3H, s); 2,08 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 479 [ $\text{MH}^+$ ].

Приклад 25

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

6-Метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонову кислоту

(1,29г, 4,35ммоль) та [4-(метилтіо)бензил]амін (0,66г, 4,35ммоль) розчиняють у N-МП (18мл). ГБТУ (1,81г, 4,79ммоль) та ДІПЕ (1,86мл, 10,9ммоль) додають приблизно при кімнатній температурі та суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш виливають у EtOAc. Органічну фазу промивають 2,5% водним натрій карбонатом,

тоді тричі водою та сушать. Очистка флеш-хроматографією (EtOAc: циклогексан 9:1) дає заголовну сполуку (1,3г, 69%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,78 (1H, t, J 5,8Гц); 8,38 (1H, d, J 7,4Гц); 7,91-7,69 (4H, m.); 7,22 (4H, m); 6,62 (1H, d, J 1,6Гц); 4,42 (2H, d, J 5,9Гц); 2,43 (3H, s.); 2,01 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 433,1 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 26

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

6-Метил-N-[4-(метилтіо)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (1,26г, 2,93ммоль) розчиняють у СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12мл). Розчин охолоджують до -15°C. При перемішуванні додають порціями у розчин 3-хлорпероксибензойну кислоту (672мг, 2,93ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години. Охолоджувальну баню видаляють та реакційній суміші дають досягти кімнатної температури. Після 2 годин додають СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та розбавлений розчин натрій тіосульфату. Суміш струшують та водну фазу відокремлюють. Органічний шар промивають двічі насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, раз розсолем та під кінець сушать. Очистка флеш-хроматографією (EtOAc: MeOH 9:1) дає заголовну сполуку (1,1г, 80%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,88 (1H, t, J 5,9Гц); 8,38 (1H, d, J 7,5Гц); 7,93-7,69 (4H, m.); 7,62 (2H, d, J 8,2Гц); 7,47 (2H, d, J 8,2Гц); 6,62 (1H, d, J 7,7Гц); 4,54 (2H, d, J 6,0Гц); 2,70 (3H, s.); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 449,1 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 27

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

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

6-Метил-N-[4-(метилсульфініл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (0,30г, 0,67ммоль) розчиняють у сухому ацетонітрилі (3мл) та додають 2,6-лутидин (0,24мл, 2,08ммоль). Розчин охолоджують до -20°C та додають трифлуороцтовий ангідрид (0,28мл, 2,0ммоль). Реакційну суміш тримають між -10°C та 0°C протягом 1 години, а тоді дають досягти кімнатної температури. Усі летючі матеріали випарюють при 30°C. Сирий залишок охолоджують до 0°C. Дегазовану суху 1:1 суміш триетиламіну (1,1мл) та метанолу (1,1мл), охоложену до 0°C, додають. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин та тоді випарюють. Залишок розчиняють у 1:1 суміш метанолу та 6М хлоридної кислоти та перемішують при 50°C протягом 20 хвилин. Головну частину розчинника випарюють. Етилацетат та воду додають. Водну фазу відокремлюють та промивають знов етилацетатом. Комбіновану органічну фазу промивають розсолем, сушать, випарюють та застосовують як сирий продукт на наступному етапі.

РХ-МС; спосіб В ЧЗ:8,19 хвилин,

ХІАТ-МС m/z: 419,3 [МН<sup>+</sup>].

б)

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

У заповненій аргоном колбі розчиняють

N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (29мг, 0,07ммоль) у висушеному дегазованому етанолі (0,1мл) та охолоджують до 0°C. Розчин калій трет-бутоксиду (7,8мг, 0,7ммоль) в етанолі (0,2мл) додають. Реакційну суміш перемішують протягом 45 хвилин. (Бромметил)бензен (12мкл, 0,105ммоль) в етанолі (0,1мл) додають. Льодяну баню видаляють та реакційну суміш перемішують протягом ночі. Суміш етилацетату та 1М водного розчину амоній хлориду додають. Органічний шар відокремлюють, сушать та випарюють. Залишок розчиняють у СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (240мкл) та охолоджують з перемішуванням до -15 °C. 3-хлорпероксибензойну кислоту (35мг, 0,154ммоль) у СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200мкл) додають, охолоджувальну баню видаляють та реакційну суміш перемішують протягом ночі, додають EtOAc та 5% водний натрій тіосульфат. Органічний шар відокремлюють, промивають 5% водним натрій карбонатом, розсолем та сушать. Очистка препаративною ВЕРХ дає заголовну сполуку (11мг, 30%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (1H, t, J 6,1Гц); 8,38 (1H, d, J 7,5Гц); 7,81 (4H, m); 7,66 (2H, d, J 8,4Гц); 7,46 (2H, d, J 8,2Гц); 7,31-7,11 (5H, m.); 6,63 (1H, d, J 1,6Гц); 4,62 (2H, s.); 4,57 (2H, d, J 6,1Гц); 2,03 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 541,4 [МН<sup>+</sup>].

Далі загальним способом прикладу 27 (b) отримують сполуки прикладів 28-33:

Приклад 28

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

З N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 1-бромпропану (10мкл, 0,105ммоль). Вихід: 12мг (35%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (1H, t, J 6,1Гц); 8,38 (1H, d, J 7,5Гц); 7,94-7,70 (6H, m); 7,53 (2H, d, J 8,2Гц); 6,63 (1H, d, J 7,6Гц); 4,58 (2H, d, J 6,1Гц); 3,22 (2H, m); 2,02 (3H, s.); 1,52 (2H, q, J 7,6Гц); 0,89 (3H, t, J 7,4Гц).

ХІАТ-МС m/z 493,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 29

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

З N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 1-бромбутану (11мкл, 0,105ммоль). Вихід: 14мг, 0,028ммоль (39%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (1H, t, J 6,1Гц); 8,38 (1H, d, J 7,4Гц); 7,93-7,70 (6H, m); 7,53 (2H, d, J 8,3Гц); 6,63 (1H, d, J 7,7Гц); 4,59 (2H, d, J 6,1Гц); 3,24 (2H, m); 2,02 (3H, a); 1,48 (2H, m); 1,31

(2H, m); 0,81 (3H, t, J 7,3Гц).

ХІАТ-МС m/z: 507,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 30

5 N-[4-(ізобутилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг,  
0,07ммоль) та 1-Бром-2-метилпропану (11мкл, 0,105ммоль). Вихід: 10мг, 0,020ммоль (28%).

1Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (1H, t, J 6,0Гц); 8,38 (1H, d, J 7,5Гц); 7,94-7,69 (6H, m); 7,53 (2H,  
d, J 8,3Гц); 6,63 (1H, d, J 7,7Гц); 4,58 (2H, d, J 6,2Гц); 3,16 (2H, d, J 6,5Гц); 2,02 (3H, s); 1,96 (1H,  
10 квінтет, J 6,6Гц); 0,95 (6H, d, J 6,7Гц).

ХІАТ-МС m/z: 507,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 31

15 N-[4-втор-бутилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду  
(29мг, 0,07ммоль) та 2-бромбутану (11мкл, 0,105ммоль). Вихід: 12мг, 0,024ммоль (35%).

1Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,94 (1H, t, J 6,0Гц); 8,38 (1H, d, J 7,5Гц); 7,93-7,69 (6H, m); 7,53 (2H,  
d, J 8,2Гц); 6,63 (1H, d, J 7,8Гц); 4,59 (2H, d, J 6,1Гц); 3,17 (1H, dq, 713,4, 6,7Гц); 2,02 (3H, s); 1,77  
(1H, m); 1,29 (1H, m); 1,11 (3H, d, J 6,9Гц); 0,89 (3H, t, J 7,5Гц).

ХІАТ-МС m/z: 507,4 [МН<sup>+</sup>]

20 Приклад 32

N-[4-(ізопропілсульфроніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг,  
0,07ммоль) та 2-бромпропану (10мкл, 0,105ммоль). Вихід: 11мг, 0,022ммоль (33%).

25 1Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,94 (1H, t, J 6,1Гц); 8,38 (1H, d, J 7,4Гц); 7,94-7,69 (6H, m); 7,54 (2H,  
d, J 8,3Гц); 6,63 (1H, d, J 7,7Гц); 4,60 (2H, d, J 6,1Гц); 3,36 (1H, септет, J 6,2Гц); 2,03 (3H, s); 1,13 (6H, d, J 6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z: 493,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 33

30 6-Метил-N-[4-[(3-метилбутил)сульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбок  
самід

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду  
(29мг, 0,07ммоль) та 1-Бром-3-метилбутану (13мкл, 0,105ммоль). Вихід 11мг, 0,021ммоль (31%).

35 1Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (1H, t, J 6,1Гц); 8,38 (1H, d, J 7,4Гц); 7,94-7,69 (6H, m); 7,53 (2H,  
d, J 8,3Гц); 6,63 (1H, d, J 7,5Гц); 4,59 (2H, d, J 6,1Гц); 3,23 (2H, m); 2,02 (3H, s); 1,57 (1H, септет, J  
6,8Гц); 1,39 (2H, m); 0,80 (6H, d, J 6,6Гц).

ХІАТ-МС m/z: 521,4 [МН<sup>+</sup>].

Далі загальним способом прикладу 27, отримують сполуки прикладів 34-52:

Приклад 34

40 N-(4-[(Циклопропілметил)сульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-ка  
рбоксамід

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг  
0,07ммоль) та (бромметил)циклопропану (10мкл, 0,105ммоль). Вихід: 13мг, 0,027ммоль (38%).

45 1Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (1H, t, J 6,2Гц); 8,38 (1H, d, J 7,5Гц); 7,93-7,70 (6H, m); 7,53 (2H,  
d, J 8,3Гц); 6,63 (1H, d, J 7,6Гц); 4,59 (2H, d, J 6,1Гц); 3,21 (2H, d, J 7,2Гц); 2,02 (3H, s); 0,80 (1H,  
m); 0,43 (2H, m); 0,09 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z: 505,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 35

50 6-метил-2-оксо-N-[4-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)сульфоніл)-бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіри  
дин-3-карбоксамід

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг,  
0,07ммоль) та 2-(бромметил)тетрагідрофурану (12мкл, 0,105ммоль). Вихід: 8мг, 0,015ммоль (22%).

55 1Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (1H, t, J 6,0Гц); 8,38 (1H, d, J 7,5Гц); 7,93-7,70 (6H, m); 7,51 (2H,  
d, J 8,2Гц); 6,63 (1H, d, J 7,6Гц); 4,58 (2H, d, J 6,1Гц); 4,05 (1H, квінтет, J 6,5Гц); 3,59 (1H, q, J  
7,4Гц); 3,50 (3H, m); 2,02 (3H, s); 1,94 (1H, m); 1,75 (2H, m); 1,54 (1H, m).

ХІАТ-МС m/z: 535,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 36

60 N-[4-[(2-Гідроксіетил)сульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбок  
самід

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг,  
0,07ммоль) та 2-брометанолу (7мкл, 0,105ммоль). Вихід: 12мг, 0,025ммоль (36%).

1Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (1H, t, J 6,1Гц); 8,38 (1H, d, J 7,4Гц); 7,93-7,70 (6H, m); 7,52 (2H,  
d, J 8,3Гц); 6,63 (1H, d, J 7,6Гц); 4,58 (2H, d, J 6,1Гц); 3,65 (2H, t, J 6,4Гц); 3,40 (2H, t, J 6,5Гц); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 495,3 [МН<sup>+</sup>]

65 Приклад 37

N-(4-[(Ціанометил)сульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбокса

мід

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та хлорацетонітрилу (7мкл, 0,105ммоль). Вихід: 8мг, 0,017ммоль (24%).

5  $^1\text{H-NMR}$  (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,96 (1H, t, J 6,1Гц); 8,37 (1H, d, J 7,5Гц); 7,95-7,69 (6H, m.); 7,62 (2H, d, J 8,3Гц); 6,63 (1H, d, J 7,6Гц); 5,20 (2H, s); 4,61 (2H, d, J 6,2Гц); 2,03 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 490,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 38

10 N-{4-[(2-Аміно-2-оксоетил)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 2-бромацетаміду (14мг, 0,105ммоль). Вихід: 15мг, 0,029ммоль (41%).

$^1\text{H-NMR}$  (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,94 (1H, t, J 6,1Гц); 8,38 (1H, d, J 7,4Гц); 7,95-7,46 (10H, m.); 6,62 (1H, d, J 7,6Гц); 4,58 (2H, d, J 6,0Гц); 4,18 (2H, s.); 2,02 (3H, s).

15 ХІАТ-МС m/z: 508,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 39

N-{4-[(4-Ціанобензил)(сульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

20 3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 4-(бромметил)бензонприлу (21мг, 0,105ммоль). Вихід: 3мг, 0,004ммоль (6%). РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 7,80 хвилини,

ХІАТ-МС m/z: 566,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 40

25 N-{4-[(3-Ціаноетил)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 3-хлорпропаннітрилу (8мкл, 0,105ммоль). Вихід: 1мг, 0,002ммоль (3%).

РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 7,16 хвилини, ХІАТ-МС m/z: 504,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 41

30 N-{4-[(3-Гідроксипропіл)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 3-бромпропан-1-ол (9мкл, 0,105ммоль). Вихід: 6мг, 0,012ммоль (18%).

35 РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 6,40 хвилини,

ХІАТ-МС m/z: 509,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 42

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

40 3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 2-хлор-N,N-диметилацетаміду (11мкл, 0,105ммоль). Вихід: 10мг, 0,019ммоль (27%).

РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 6,61 хвилини,

ХІАТ-МС m/z: 536,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 43 Етил 3-[(4-[[6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]

45 карбоніл)аміно]метил]феніл)сульфоніл]пропаноат

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та етил 3-бромпропаноату (13мкл, 0,105ммоль). Вихід: 5мг, 0,009ммоль (13%).

РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 7,64 хвилини,

ХІАТ-МС m/z: 551,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 44

2-[(4-[[6-Метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл)аміно]метил]феніл)сульфоніл]етилацетат

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 2-брометилацетату (12мкл, 0,105ммоль). Вихід: 7мг, 0,014ммоль (20%).

55 РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 7,19 хвилини,

ХІАТ-МС m/z: 537,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 45

N-{4-[(3-Ціанобензил)(сульфонал)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

60 3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 3-(бромометил)бензонітрилу (21мг, 0,105ммоль). Вихід: 2мг, 0,004ммоль (6%).

РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 7,77 хвилини,

ХІАТ-МС m/z 566,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 46

65 Метил-[[4-[[[6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл]карбоніл)аміно]метил]феніл)сул

ьфоніл)пропаноат

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та метил 3-бромпропаноату (11мкл, 0,105ммоль). Вихід: 2мг, 0,005ммоль (7%).

РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 7,28 хвилин,

ХІАТ-МС m/z: 537,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 47

6-Метил-N-(4-[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метил]сульфоніл)бензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід трифлуорацетат

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-Оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 4-(хлорметил)-2-метил-1,3-тіазолу гідрохлориду (19мг, 0,105ммоль). Вихід: 11мг, 0,017ммоль (24%).

РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 7,21 хвилин,

ХІАТ-МС m/z: 562,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 48

6-Метил-2-оксо-N-(4-[(піридин-4-ілметил)сульфоніл]бензил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід трифлуорацетат

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 4-(хлорметил)піридину гідрохлориду (17мг, 0,105ммоль). Вихід: 5мг, 0,008ммоль (11%).

РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 5,79 хвилин,

ХІАТ-МС m/z: 542,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 49

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

3 N-[4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 4-бромбутаннітрилу (10мкл, 0,105ммоль). Вихід: 11мг, 0,022ммоль (31%).

РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 7,19 хвилин,

ХІАТ-МС m/z: 518,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 50

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

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 4-(хлорметил)-3,5-диметилізоксазолу (13мкл, 0,105ммоль). Вихід: 9мг, 0,013ммоль (19%).

116 РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 7,50 хвилин,

ХІАТ-МС m/z: 560,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 51

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

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та N-[4-(хлорметил)феніл]-ацетаміду (19мг, 0,105ммоль). Вихід: 7мг, 0,013ммоль (18%).

РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 6,98 хвилин, ХІАТ-МС m/z: 598,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 52

6-Метил-N-[4-(2-[(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил)сульфоніл]бензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

3 N-(4-меркаптобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (29мг, 0,07ммоль) та 2-Бром-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл) ацетаміду (25мг, 0,105ммоль). Вихід: 4мг, 0,006ммоль (9%).

РХ-МС; спосіб В ЧЗ: 6,62 хвилин,

ХІАТ-МС m/z: 606,2 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 53

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

У суміш 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (67мг, 0,22ммоль), ГАТУ (93,7мг, 0,25ммоль), ГОАТ (34мг, 0,25ммоль), ДІПЕ (150мкл, 87ммоль) та N-МП (2мл) додають О-[4-(метилсульфоніл)феніл]гідроксиламін, отриманий способом, описаним у [J. Med. Chem., 1967, 512], (41мг, 0,22ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин суміш розподіляють між EtOAc та водою. Органічний екстракт промивають розсоллом, сушать, фільтрують та випарюють до сухого стану. Сирий продукт далі очищають препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (41мг, 40%).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,19 (1H, s); 8,58 (1H, d, J 7,4Гц); 7,92-7,86 (3H, m); 7,80 (1H, t, J 7,9Гц); 7,57 (1H, s); 7,50 (1H, d, J 7,9Гц); 7,30-7,26 (5H, m); 6,56 (1H, d, J 7,5Гц); 3,03 (3H, s); 2,16 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 567 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 54 6-Метил-2-оксо-1-(3-трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідро-піридин-3-карбонової кислоти (4-Бром-фенокси)амід

Розчин 6-метил-2-оксо-1-(3- трифлуорметилфеніл)-1,2-дигідро-піридин-3-карбонової кислоти (0,060г, 0,20ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5мл) та SOCl<sub>2</sub> (5мл) перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі та тоді

концентрують, отримуючи сирий інтермедіатний хлорангідрид як твердий продукт. Твердий продукт розчиняють у 1,4-діоксані та додають О-(4-Бром-феніл)-гідроксиламін, отриманий способом, описаним у [J. Med. Chem., 1967, 512], (0,10г, 0,53ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Летючі матеріали видаляють та залишок очищають препаративною ВЕРХ, отримуючи 0,055г (58%) заголовної сполуки як білуватий твердий продукт).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,08 (1H, s); 8,57 (1H, d, J 7,42Гц); 7,84 (1H, d, J 8,01Гц); 7,77 (1H, t, J 8,01Гц); 7,55 (1H, s); 7,47 (1H, d, J 8,01Гц); 7,38 (2H, d, J 8,87Гц); 7,00 (2H, 8,90Гц); 6,52 (1H, d, J 7,48Гц); 2,13 (3H, s)

ХІАТ-МС m/z 467,1 та 469,0 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 55 6-Метил-2-оксо-N-фенокси-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
Заголовну сполуку отримують як описано у прикладі 53, починаючи з О-фенілгідроксиламіну.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,04 (1H, s); 8,58 (1H, d); 7,85-7,74 (2H, m); 7,55 (1H, brs); 7,48 (1H, d); 7,32-7,26 (2H, m); 7,12 (2H, d); 7,02 (1H, t); 6,51 (1H, d); 2,12 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 389 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 56 N-{4-Амінобензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропролін-3-карбоксамід  
У суміш 1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (212мг, 0,7ммоль), ГАТУ (272мг, 0,7ммоль), ГОАТ (97мг, 0,7ммоль) та ДІПЕ (275мг, 2,13ммоль) у N-МП (3мл) додають (4-амінобензил)амін (87мг, 0,7ммоль) у N-МП (1мл). Реакційну суміш перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють водою (1,0мл) та очищають на колонці Xterra@Prep MC C8 (19×50мм) застосуванням градієнту суміші CH<sub>3</sub>CN/вода при швидкості потоку 20мл/хвилин. Сублімація суміші дає заголовну сполуку (140мг, 49%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ 9,74 (1H, t, J 5,4Гц), 8,56 (1H, d, J 7,5Гц), 7,78 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,43 (1H, d, J 7,8Гц), 7,27 (1H, s), 7,15 (2H, d, J 8,1Гц), 6,81 (2H, d, J 8,2Гц), 6,43 (1H, d, J 7,4Гц), 4,49 (2H, m), 2,06 (3H, s, J 9,1Гц)

ХІАТ-МС m/z 402,2 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 57

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

У суміш N-(4-амінобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропролін-3-карбоксаміду (80мг, 0,2ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додають метансульфонілхлорид (23мг, 0,2ммоль) та ДІПЕ (26мг, 0,2ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 0,5 годин при кімнатній температурі. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> випарюють та залишок розчиняють у суміші CH<sub>3</sub>CN/вода та очищають на колонці Xterra@Prep MC C8 (19×50мм) застосуванням градієнту суміші CH<sub>3</sub>CN/вода при швидкості потоку 20мл/хвилин. Сублімація суміші дає заголовну сполуку (67мг, 70%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,83 (1H, s), 8,59 (1H, d, J 7,4Гц), 7,80 (1H, d, J 7,9Гц), 7,73 (1H, t, J 7,8Гц), 7,51 (1H, s), 7,43 (1H, d, J 7,9Гц), 7,31 (2H, d, J 8,4Гц), 7,14 (2H, d, J 8,4Гц), 6,46 (1H, d, J 7,4Гц), 6,38 (1H, s), 4,57 (m, 1H), 2,97 (3H, s, J 3,9Гц), 2,08 (3H, s, J 4,3Гц).

ХІАТ-МС m/z: 480,1 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 58

N-{4-[Біс(метилсульфоніл)аміно]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку виділяють як побічний продукт способом, описаним у прикладі 57.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,94 (t, J 5,6Гц, 1H), 8,59 (d, J 7,4Гц, 1H), 7,82 (d, J 7,9Гц, 1H), 7,75 (t, J 7,8Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (t, J 5,6Гц, 3H), 7,29 (d, J 9,7Гц, 2H), 6,47 (d, J 7,5Гц, 1H), 4,64 (t, J 5,1Гц, 2H), 3,39 (s, 6H), 2,09 (s, 3H).

ХІАТ-МС m/z: 558,4 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 59

N-[[4-[[диметиламіно]сульфоніл]аміно]феніл]метил]-1,2-дигідро-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід

Заголовну сполуку отримують 3

N-(4-амінобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропролін-3-карбоксаміду та диметилсульфамоїлхлориду (2мг, 10%) способом з прикладу 57.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,48 (1H, d, J 7,5Гц); 7,86 (1H, d, J 7,4Гц); 7,79 (2H, t, J 7,9Гц); 7,73 (1H, s.); 7,59 (1H, d, J 8,5Гц); 7,25 (2H, d, J 8,6Гц); 7,17 (2H, d, J 8,5Гц); 6,63 (1H, d, J 7,6Гц); 4,52 (2H, s.); 2,74 (6H, s.); 2,09 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 509,3 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 60

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

У суміш

6-метил-N-(4-[(метилсульфоніл)аміно]бензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (10мг, 0,02ммоль) у дихлорметані додають йодметан (4мг, 0,03ммоль) та ДІПЕ (3,9мг, 0,03ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хвилин при 60°C у мікрохвильовці. Після випарювання розчинника залишок розчиняють у суміші CH<sub>3</sub>CN/вода та очищають на колонці Xterra@Prep MC C8 (19×50мм) із застосуванням градієнту суміші CH<sub>3</sub>CN/вода при швидкості потоку 20мл/хвил. Сублімація суміші дає заголовну сполуку (6мг,



60%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,83 (1H, t, J 5,9Гц), 8,38 (1H, d, J 7,5Гц), 7,89 (2H, d, J 8,7Гц), 7,80 (1H, t, J 7,7Гц), 7,71 (1H, d, J 8,0Гц), 7,32 (4H, m), 6,62 (1H, d, J 7,5Гц), 4,48 (2H, d, J 5,9Гц), 3,20 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,01 (3H, s)

ХІАТ-МС m/z: 494,1 [МН<sup>+</sup>].

Далі загальним способом прикладу 60, отримують сполуки прикладів 60,1-60,7:

Приклад 60,1

N-[4-[бутил(метилсульфоніл)аміно]феніл]метил]-1,2-дигідро-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід

Застосовуючи 1-йодбутан. Вихід (7мг, 43%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,86 (1H, s); 8,38 (1H, d, J 13Гц); 7,89 (2H, d, J 9,5Гц); 7,80 (1H, t, J 7,4Гц); 7,72 (1H, d, J 8,2Гц); 7,32 (4H, s); 6,63 (1H, d, J 7,2Гц); 4,49 (2H, d, J 5,8Гц); 3,58 (2H, s); 2,91 (3H, s); 2,02 (3H, s); 1,27 (4H, s); 0,81 (3H, t, J 6,2Гц).

ХІАТ-МС m/z 536,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 60,2

1,2-дигідро-6-метил-N-[4-[(1-метилетил)(метилсульфоніл)аміно]феніл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід

Застосовуючи 2-йодпропан. Вихід (10мг, 38%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,88 (2H, t, J 6,0Гц); 8,39 (2H, d, J 7,4Гц); 7,89 (4H, d, 7,11,6Гц); 7,80 (3H, t, J 7,8Гц); 7,72 (2H, d, J 8,1Гц); 7,33 (4H, d, J 8,3Гц); 7,22 (4H, d, J 8,3Гц); 6,63 (2H, d, J 7,6Гц); 4,52 (4H, d, J 6,1Гц); 4,30 (2H, квінтет, J 6,7Гц); 3,02 (7H, s); 2,02 (6H, s); 1,04 (12H, d, J 6,8Гц).

ХІАТ-МС m/z 522,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 60,3

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

Застосовуючи 2-бромметил-метиловий етер. Вихід (15мг, 33%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,86 (1H, t, J 5,9Гц); 8,38 (1H, d, J 7,4Гц); 7,89 (2H, d, J 9,3Гц); 7,80 (1H, t, J 7,8Гц); 7,72 (1H, d, J 7,9Гц); 7,32 (4H, d); 6,62 (1H, d, J 7,5Гц); 4,49 (2H, d, J 6,0Гц); 3,73 (2H, t, J 5,8Гц); 3,29 (2H, t, J 5,7Гц); 3,17 (3H, s); 2,98 (3H, s); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 538,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 60,4

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

Застосовуючи 3-бромпропіонітрил. Вихід (3мг, 19%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,86 (1H, t); 8,39 (1H, d, J 7,4Гц); 7,89 (2H, d, J 9,3Гц); 7,80 (1H, t, J 0,0Гц); 7,72 (1H, d, J 7,5Гц); 7,36 (4H, s); 6,63 (1H, d, J 7,5Гц); 4,50 (2H, d, J 6,2Гц); 3,86 (2H, t, J 6,4Гц); 3,00 (3H, s); 2,60 (2H, t, J 6,3Гц); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 533,1 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 60,5

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

Застосовуючи йодетан. Вихід: (6мг, 59%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,86 (1H, t, J 5,9Гц); 8,38 (1H, d, J 7,4Гц); 7,89 (2H, d, J 9,3Гц); 7,80 (1H, t, J 7,8Гц); 7,72 (1H, d, J 8,1Гц); 7,32 (4H, dd, 7,11,6, 8,7Гц); 6,62 (1H, d, 7,75Гц); 4,49 (2H, d, J 6,0Гц); 3,62 (2H, q, J 7,1Гц); 2,93 (3H, s); 2,02 (3H, s); 0,96 (3H, t, J 7,1Гц);

ХІАТ-МС m/z: 508,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 60,6

1,2-Дигідро-6-метил-N-[4-[(метилсульфоніл)пропіламіно]-феніл]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід

Застосовуючи 1-йодпропан. Вихід (6мг, 57%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,86 (1H, t, J 6,0Гц); 8,38 (1H, d, J 7,5Гц); 7,89 (2H, d, J 8,8Гц); 7,80 (1H, t, J 7,8Гц); 7,72 (1H, d, J 8,2Гц); 7,32 (4H, s); 6,62 (1H, d, J 7,7Гц); 4,49 (2H, d, J 6,0Гц); 3,54 (2H, t, J 7,1Гц); 2,92 (3H, s); 2,01 (3H, s); 1,31 (2H, q, J 7,2Гц); 0,80 (3H, t, J 7,3Гц).

ХІАТ-МС m/z: 522,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 60,7

N-[4-[(3-Аміно-3-оксопропіл)(метилсульфоніл)аміно]-метил]дигідро-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід

Застосовуючи 3-бромпропіонамід. Вихід (7мг, 30%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,86 (1H, t, J 6,0Гц); 8,39 (1H, d, J 7,5Гц); 37,89 (2H, d, J 10,5Гц); 7,80 (1H, t, J 7,7Гц); 7,72 (1H, d, J 7,8Гц); 7,32 (5H, dd, J 11,0, 8,8Гц); 6,81 (1H, s); 6,63 (1H, d, J 7,6Гц); 4,50 (2H, d, J 6,0Гц); 3,80 (2H, t, J 7,5Гц); 2,96 (3H, s); 2,17 (2H, t, J 1,6Гц); 2,02(3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 551,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 61

1,2-дигідро-6-метил-N-[[4-[(метилсульфоніл)окси]феніл]-1,2-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід

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

У суміш 1-(3-метилфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (1г, 3,36ммоль), ГАТУ (1,28г, 3,36ммоль), ГОАТ (457мг, 3,36ммоль) та ДІПЕ (1,7г, 13,36ммоль) у N-МП (10мл) додають (4-гідроксибензил)амін гідробромід (686мг, 3,36ммоль) у N-МП (5мл). Реакційну суміш перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі.

Реакційну суміш розбавляють водою (75,0мл) та екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать магній сульфатом, фільтрують та випарюють, отримуючи заголовну сполуку (1,2г, 89%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,66 (1H, t, J 5,7Гц); 9,27 (1H, s); 8,36 (1H, d, J 7,4Гц); 7,86 (2H, d, J 4,5Гц); 7,78 (1H, t, J 8,0Гц); 7,68 (1H, d, J 7,9Гц); 7,06 (2H, d, J 8,3Гц); 6,67 (2H, d, J 8,5Гц); 6,60 (1H, d, J 7,4Гц); 4,33 (2H, d, J 5,8Гц); 1,99 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 403,3 [MН<sup>+</sup>].

б)

1,2-Дигідро-6-метил-N-[[4-[(метилсульфоніл)окси]феніл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід

Заголовну сполуку отримують N-(4-гідроксибензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду та метансульфонілхлориду як у прикладі 57 (200мг, 84%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,87 (1H, t, J 6,0Гц); 8,38 (1H, d, J 7,5Гц); 7,89 (2H, d, 7,89Гц); 7,80 (1H, t, J 7,8Гц); 7,72 (1H, d, J 7,9Гц); 7,39 (2H, d, J 8,6Гц); 7,29 (2H, d, J 8,6Гц); 6,62 (1H, d, J 7,5Гц); 4,50 (2H, d, J 6,0Гц); 3,35 (3H, s); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 481,3 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 62 2-Пропансульфонові кислоти

4-[[[2дигідро-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридині]карбоніл]аміно]метил]феніловий естер  
Заголовну сполуку отримують N-(4-гідроксибензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду та ізопропілсульфонілхлориду як у прикладі 57.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,83 (1H, t); 8,35 (1H, d, J 7,5Гц); 7,86 (2H, d, J 8,7Гц); 7,78 (1H, t, J 7,7Гц); 7,69 (1H, d, J 7,3Гц); 7,35 (2H, d, J 8,5Гц); 7,22 (2H, d, J 8,6Гц); 6,60 (1H, d, J 7,3Гц); 4,46 (2H, d, J 6,2Гц); 3,66 (1H, m); 1,99 (3H, s); 1,38 (6H, d, J 6,9Гц).

ХІАТ-МС m/z 509,4 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 63

N-[(1,1-Діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

а) 2,3-Дигідро-1-бензотієн-5-карбальдегід та 2,3-Дигідро-1-бензотієн-7-карбальдегід

Підзаголовні сполуки отримують способом, описаним у [WO 01/12602].

б) 2,3-Дигідро-1-бензотієн-5-ілметанол та 2,3-Дигідро-1-бензотієн-7-ілметанол

Заголовні сполуки отримують перемішуванням суміші 2,3-дигідро-1-бензотієн-5-карбальдегіду та 2,3-дигідро-1-бензотієн-7-карбальдегіду (4,3г, 26ммоль) з натрій борогідридом (3,78г, 100ммоль) у ТГФ (100мл) та воді (10мл) при кімнатній температурі протягом ночі. 1М хлоридну кислоту додають повільно для гасіння надлишку борогідриду. Суміш екстрагують EtOAc та промивають водою. Розчинники видаляють під вакуумом та залишок очищають хроматографією на колонці на діоксиді силіцію, застосовуючи гептан/EtOAc (4:1) як елюент, отримуючи 2,3-дигідро-1-бензотієн-5-ілметанол (1,84г):

<sup>1</sup>H-ЯМР. (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22 (1H, brs); 7,20 (1H, d, J 8,3Гц); 7,11 (1H, brd, J 8,3Гц); 4,61 (2H, s); 3,41-3,25 (4H, m);

та 2,3-дигідро-1-бензотієн-7-ілметанол (1,18г) (загальний вихід 70%):

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18 (1H, d, J 7,5Гц); 7,15 (1H, d, J 7,5Гц); 7,05 (1H, t, J 7,5Гц); 4,63 (2H, s); 3,41-3,28 (4H, m).

с) 1,1-Діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метанол

Заголовну сполуку отримують перемішуванням 2,3-дигідро-1-бензотієн-5-ілметанолу (1,08г, 6,38ммоль), оксону (5,8г, 9,4ммоль), водного ЕДТА (22мл, 0,4мМ), та натрій гідрогенкарбонату (4,8г) у суміші ацетону та води при рН7,5 при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш екстрагують EtOAc та промивають водою. Розчинники видаляють у вакуумі та залишок очищають хроматографією на колонці на діоксиді силіцію, застосовуючи гептан/EtOAc (4:1) як елюент, отримуючи підзаголовну сполуку (1,0г, 79%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (1H, d, J 7,9Гц); 7,43 (1H, d, J 7,9Гц); 7,42. (1H, s); 4,79 (2H, s); 3,53-3,36 (4H, m).

д) 5-(бромметил)-2,3-дигідро-1-бензотієн-1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримують кип'ятінням під зворотним холодильником (1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метанол (1,0г, 6ммоль) з фосфор трибромідом (0,524г, 0,188мл, 2ммоль) у сухому толуені (20мл) протягом 1 години. Додають воду та сиру суміш екстрагують EtOAc, промивають водою та розсолем та сушать. Розчинники видаляють у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку (1,15г, 88%).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,73 (1H, d, J 8,0Гц); 7,51 (1H, d, J 8,0Гц); 7,43 (1H, s); 4,51 (2H, s); 3,53 (2H, t, J 6,8Гц); 3,43 (2H, t, J 6,8Гц).

е) (1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метиламін

Заголовну сполуку отримують перемішуванням 5-(бромметил)-2,3-дигідро-1-бензотіофен 1,1-діоксиду (1,14г, 4,36ммоль) з водним аміаком (43мл) у суміші метаол/ТГФ 1:1 (30мл) протягом ночі. Розчинники видаляють під вакуумом, отримуючи підзаголовну сполуку (700мг, 81%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (2H, brs); 7,82 (1H, d, J 8,3Гц); 7,63 (1H, B); 7,61 (1H, d, J 8,3Гц); 4,15 (2H, a); 3,62 (2H, t, J 6,9Гц); 3,36 (2H, t, J 6,9Гц).

ХІАТ-МС m/z:198 [MН<sup>+</sup>].

f)

N-[(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Починаючи з 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (743мг, 2,5ммоль) та (1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метиламіну (500мг, 2,5ммоль) способом, описаним у прикладі 17, отримують заголовну сполуку (1,05г, 88%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>): δ 9,94 (1H, brt, J 6,0Гц); 8,39 (1H, d, J 7,5Гц); 7,93 (1H, s); 7,91(1H, d, J7,7Гц); 7,53 (1H, t, J7,7Гц); 7,74 (1H, d, J 1,1Гц); 7,70 (1H, d, J 8,0Гц); 7,45(1H, d, J 8,0Гц); 7,43 (1H, s); 6,64 (1H, d, J 7,5Гц); 4,58 (2H, d, J 6,0Гц); 3,57(2H, t, J 6,9Гц);3,34(2H, t, J 6,9Гц);2,04 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z:477 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 64

N-[(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метил]-5-йод-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

У розчин

N-[(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-5-іл)метил]-6-метил-2-оксо-2-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (102мг, 0,21ммоль), дихлорметану (1,8мл) та ТФОК (0,9мл). додають N-йодсукцинімід (47мг, 0,21ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин та розчинник тоді видаляють під вакуумом. Залишок розподіляють між EtOAc та водним розчином натрій гідрогенкарбонату та органічний екстракт промивають водою, сушать, фільтрують та випарюють. Сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт(87мг, 69%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,85 (1H, t, J 5,7Гц); 8,91 (1H, s); 7,83 (1H, d, J 8,1Гц); 7,76 (1H, t, J 8,0Гц); 7,68 (1H, d, J 8,0Гц); 7,49 (1H, s); 7,41 (2H, d, J 8,0Гц); 7,34 (1H, s); 4,64 (2H, t, J 6,5Гц); 3,48 (2H, t, J 6,9Гц); 3,35 (2H, t, J 7,0Гц); 2,32 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z:603 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 65

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

Заголовний продукт отримують як описано у прикладі 64, але починаючи з N-4-[ізопропіл(метилсульфоніл)аміно]бензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду.

Білий порошок (4мг, 68%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,77 (1H, t, J 6,1Гц); 8,61 (1H, s); 7,90 (2H, t, J 8,2Гц); 7,51 (1H, t, J 7,9Гц); 7,72 (1H, d, J 7,9Гц); 7,33 (2H, d, J 8,2Гц); 7,21 (2H, d, J 8,3Гц); 4,51 (2H, d, J 6,0Гц); 4,30 (1H, квінтет, J 6,7Гц); 3,02 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,04 (6H, d, J 6,7Гц).

ХІАТ-МС m/z:648 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 66

1,2-дигідро-6-метил-N-[(4-[(метилсульфоніл)метил]феніл)-метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід.

a) 6-Метил-N-(4-[(метилтіо)метил]бензил)

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

У суміш 1-(3-метилфеніл)-2-оксо-4,2-дигідропіридин-3-карбонової кислот (412мг, 2,39ммоль), ВТТУ (527мг, 1,39ммоль) та ДІПЕ (719мг, 5,56ммоль) у N-МП додають [(метилтіо)метил]бензен (232мг, 1,39ммоль) у N-МП (1мл), реакційну суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, тоді розбавляють водою (15мл) та екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать магній сульфатом, фільтрують та випарюють, отримуючи сиру заголовну сполуку (620мг), котру застосовано безпосередньо на наступному етапі.

b)

1,2-Дигідро-6-метил-N-[(4-[(метилсульфоніл)метил]феніл)-метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід.

До сирого

6-метил-1N-4-[(метилтіо)метил]бензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (620мг 1,39ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл), охолодженого до -150°C додають N-хлорпероксибензойну кислоту (483мг, 2,8ммоль). Суміш перемішують протягом 30 хвилин та тоді протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш ще розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та водою, промивають натрій тіосульфатом, натрій гідрогенкарбонатом та розсоллом. Розчинник видаляють під вакуумом та 25мг залишку розчиняють у суміші CH<sub>3</sub>CN/вода (2,0мл) та очищають на колонці Xterra@Pper MC C8 (19x50мм) застосуванням градієнту суміші CH<sub>3</sub>CN/вода при швидкості потоку 20мл/хвилин. Сублімація суміші дає заголовну сполуку (15мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,66 (1H, t, J 5,7Гц); 9,27 (1H, s); 8,36 (1H, d, J 7,4Гц); 7,86 (2H, d, J

4,5Гц); 7,78 (1H, t, J 8,0Гц); 7,68 (1H, d, J 7,9Гц); 7,06 (2H, d, J 8,3Гц); 6,67 (2H, d, J 8,5Гц); 6,60 (1H, d, J 7,4Гц); 4,33 (2H, d, J 5,8Гц); 1,99 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 479,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 67

6-Хлор-5-метил-4-[3-метилфеніл-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-3-оксо-3,4-дигідропіразин-2-карбоксамід

а) 6-Хлор-5-метил-4-[3-метилфеніл]-3-оксо-3,4-дигідропіразин-2-карбонітрил

Заголовну сполуку отримують як описано по суті [Gibson, et al. J. Org. Chem. 1994, 59, 1072-1077 та Noomaert et al. Tetrahedron, 1990, 46, 5715-5732].

б) 6-Хлор-5-метил-4-(3-метилфеніл)-3-оксо-3,4-дигідропіразин-2-карбонова кислота.

Розчин 6-хлор-5-метил-4-(3-метилфеніл)-3-оксо-3,4-дигідропіразин-2-карбонітрилу (100мг, 0,38ммоль) у 11М сульфатній кислоті (10мл) гріють при 90°C протягом 16 годин. Воду (200мл) додають. Водну фазу екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать, фільтрують та випарюють, отримуючи підзаголовну сполуку (20мг, 19%).

ХІАТ-МС m/z: 279,2 [МН<sup>+</sup>],

ВЕРХ Chromolith speedROD RP 18e 50-4,6мм, потік 2,5мл/хвилин, довжина хвилі 254нм, час 1,93 хвилин.

с) 6-Хлор-5-метил-4-(3-метилфеніл-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-3-оксо-3,4-дигідропіразин-2-карбоксамід

Заголовну сполуку отримують починаючи з 6-хлор-5-метил-4-(3-метилфеніл)-3-оксо-3,4-дигідропіразин-2-карбонової кислоти та (4-метилсульфоніл)бензиламіну, як описано у прикладі 17.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,68 (1H, t); 7,87 (2H, d); 7,57 (2H, d); 7,49 (1H, t); 7,36 (1H, d); 7,19 (2H, d); 4,59 (2H, d); 3,18 (3H, s); 2,36 (3H, s); 2,11 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 446,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 68

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

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

Заголовну сполуку отримують перемішуванням суміші 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (20,8г, 70ммоль) з натрій карбонатом (8,16г, 77ммоль) у N-МП (150мл). Етильодид (15,6г, 100ммоль) додають повільно (приблизно 10-15 хвилин) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додають воду та сирий продукт екстрагують EtOAc, промивають водою та сушать та фільтрують. Розчинник видаляють під вакуумом та залишок розтирають з діетиловим етером (100мл), фільтрують, промивають діетиловим етером та сушать, отримуючи підзаголовну сполуку (18г, 79%) як білий твердий продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,21 (1H, d, J 7,4Гц); 7,75 (1H, d, J 1,9Гц); 7,68 (1H, t, J 7,9Гц); 7,49 (1H, s); 7,42 (1H, d, J 7,9Гц); 6,25 (1H, d, J 7,4Гц); 4,36 (2H, q, J 7,2Гц); 2,03 (3H, s); 1,37 (3H, t, J 7,2Гц).

ХІАТ-МС m/z: 326 [МН<sup>+</sup>].

б) Етил 5-бром-6-(бромметил)-2-окса-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

Підзаголовну сполуку (3,25г, 98%) отримують перемішуванням етил 6-метил-2-окса-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (2,25г, 6,9ммоль) з N-бромсукцинімідом (2,45г, 13,8ммоль) та бензоїлпероксидом (35мг, 0,14ммоль) у карбон тетрахлориді (40мл) при 70°C протягом 4 годин.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,33 (1H, s); 7,82 (1H, d, J 7,9Гц); 7,72 (1H, t, J 7,9Гц); 7,62 (1H, s); 7,56 (1H, d, J 1,9Гц); 4,38 (2H, q, J 7,1Гц); 4,16-4,08 (2H, m); 1,37 (3H, t, J 7,1Гц).

ХІАТ-МС m/z: 482/484/486 [МН<sup>+</sup>].

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

Підзаголовну сполуку отримують з кількісним виходом перемішуванням етил 5-бром-6-(бромметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат з водним натрій гідрогенкарбонатом у водному ТГФ при 60°C протягом ночі.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (1H, s); 7,78 (1H, d, J 7,9Гц); 7,65 (1H, t, J 7,9Гц); 7,17 (1H, s); 7,50 (1H, d, J 7,9Гц); 4,45-4,33 (4H, m); 1,37 (3H, t, J 7,1Гц).

ХІАТ-МС m/z: 420/422 [МН<sup>+</sup>].

д) Етил 5-Бром-6-форміл-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

Диметилсульфоксид (1,14г, 1,036мл, 14,6ммоль) додають краплями у розчин оксалілхлориду (0,93г, 0,64мл, 7,3ммоль) у сухому CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40мл) при -70°C в атмосфері аргону. Після 10 хвилин перемішування додають етил 5-Бром-6-(гідроксиметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат (2,8г, 6,66ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) та перемішування продовжують протягом 20 хвилин, а потім додають триетиламін (3,34г, 4,6мл, 33ммоль). Після ще 15 хвилин при низькій температурі реакційної суміші дають досягти -15°C та додають воду (20мл). Перемішування продовжують, доки реакційна суміш не досягає кімнатної температури. Це тоді екстрагують водою та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промивають розсоллом, сушать та фільтрують. Розчинники видаляють під вакуумом та залишок очищують хроматографією на колонці на діоксиді силіцію застосуванням CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> як елюенту, отримуючи заголовну сполуку (1,46г, 52%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,74 (1H, s); 8,31 (1H, s); 7,75 (1H, d, J 13Гц); 7,65 (1H, t, J 7,9Гц); 7,46 (1H, s); 7,41 (1H, d, J 7,9Гц); 4,41 (2H, q, J 7,1Гц); 1,39 (3H, t, J 7,1Гц).

ХІАТ-МС m/z: 418/420 [МН<sup>+</sup>].

е) Етил 5-бром-6-(дифлуорметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат.

Підзаголовну сполуку отримують перемішуванням етил

5 5-Бром-6-форміл-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (0,98г, 2,34ммоль) з (діетиламіно)сульфур трифлуоридом (DAST) {378мг, 2,34ммоль) у сухому CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20мл) протягом ночі. Додають воду та реакційну суміш екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Розчинники видаляють під вакуумом, отримуючи 1,06г (100%) підзаголовної сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,29 (1H, brt, J 1,1Гц); 7,77 (1H, d, J 8,1Гц); 7,65 (1H, t, J 8,1Гц); 7,53 (1H, s); 7,46 (1H, t, 7,8,1Гц); 6,82 (1H, t, J 5,5,1Гц); 4,39 (2H, q, J 7,1Гц); 1,38 (2H, q, J 7,1Гц).

ХІАТ-МС m/z: 440/442 [МН<sup>+</sup>].

ф)

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

15 Заголовну сполуку отримують з 5-Бром-6-(дифлуорметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (отримано з етил 5-Бром-6-(дифлуорметил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату лужним гідролізом) та 4-(метилсульфоніл) бензиламін гідрохлориду способом, описаним у прикладі 17.

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,79 (1H, brt, J 5,2Гц); 8,78 (1H, s); 7,89 (2H, d, J 8,4Гц); 7,82 (1H, d, J 7,8Гц); 7,70 (1H, t, J 7,8Гц); 7,55 (1H, s); 7,50 (2H, d, J 8,4Гц); 7,47 (1H, d, J 7,8Гц); 6,92 (1H, t, J 51,9Гц); 4,67 (2H, m); 3,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 579/581 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 69

25 6-(Дифлуорметил)-[N-4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполук отримано гідруванням

5-Бром-6-(дифлуорметил)-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду з паладієм на вугіллі (Pd/C) та амоній форміатом у метанолі.

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,00 (1H, brt, J 5,8Гц); 8,76 (1H, d, J 7,5Гц); 7,89 (2H, d, J 8,2Гц); 7,87 (1H, d, J 7,9Гц); 7,77 (1H, t, J 7,9Гц); 7,58 (1H, s); 7,52 (1H, d, J 7,9Гц); 7,51 (2H, d, J 8,2Гц); 6,98 (1H, d, J 7,5Гц); 6,10 (1H, t, J 53,0Гц); 4,70 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 501 [МН<sup>+</sup>].

Сполуки прикладів 70,1-70,50 отримано способом, аналогічним описаному у прикладах 1 та 2:

35 Приклад 70,1

N-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,93 (1H, t); 8,38 (1H, d); 7,88 (2H, d); 7,80 (1H, t); 7,70 (1H, d); 6,79-6,70 (3H, m); 6,62 (1H, d); 4,34 (2H, d); 4,18 (4H, s).

40 ХІАТ-МС m/z: 466,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 70,2

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

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,93 (1H, t); 8,38 (1H, d); 7,95-7,45 (8H, m); 6,62 (1H, d); 4,58 (2H, d); 3,18 (3H, s).

Приклад 70,3

45 6-Метил-N'-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідразид

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 10,80 (1H, s); 9,62 (1H, d); 7,99-7,74 (4H, m); 7,65 (2H, d); 6,80 (2H, d); 6,67 (1H, d); 3,07 (3H, s).

Приклад 70,4

50 N'-(4-бромфеніл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідразид

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 10,69 (1H, s); 8,35 (1H, d); 7,99-7,73 (4H, m); 7,29 (2H, d); 5,66 (3H, dd).

Приклад 70,5

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

55 ХІАТ-МС m/z: 435,2 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 70,6

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

ХІАТ-МС m/z: 412,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 70,7

60 N-[[3-(4-Метоксифеніл)ізоксазол-5-іл]метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 484,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 70,8

N'-[4-Ціанофеніл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідразид

65 ХІАТ-МС m/z: 413,3 [МН<sup>+</sup>].

- Приклад 70,9  
6-Метил-2-оксо-N-[(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 467,3 [МН<sup>+</sup>].
- 5 Приклад 70,10  
N-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-1-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карб  
оксамід  
ХІАТ-МС m/z: 445,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,11
- 10 6-Метил-N-[[1-(3-метилфеніл)-1Н-піразол-4-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-ка  
рбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 467,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,12
- 15 N'-(4-Хлорфеніл)-6-метил-2-оксо-1-[3-трифлуорметилфеніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідразид  
ХІАТ-МС m/z 422,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,13
- 6-Метил-2-оксо-N-[2-(тетрагідро-2Н-Піран-4-іл)етил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамі  
д  
ХІАТ-МС m/z: 409,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,14
- 20 N-[(1-Етил-1Н-піразол-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 405,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,15
- 25 N-[(4-Бензилморфолін-2-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 4863 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,16
- 6-Метил-N-[3-(2-метилпіперидин-1-ілпропіл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамі  
д  
ХІАТ-МС m/z: 436,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,17 Метил 2-[[[6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл)  
карбоніл)аміно]метил]-3-фуроат  
ХІАТ-МС m/z: 558,3 [МН].  
Приклад 70,18
- 30 6-Метил-N-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамі  
д  
ХІАТ-МС m/z: 391,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,19
- 40 N-[3-Азепан-1-ілпропіл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 436,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,20
- 6-Метил-N-(2-мофолін-4-ілпропіл)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 424,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,21
- 45 6-Метил-2-оксо-N-(3-піперидин-1-ілпропіл)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 422,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,22
- N-[3-(3,5-Диметил-1Н-піразол-1-іл)пропіл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карб  
оксамід  
ХІАТ-МС m/z: 433,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,23 N-[3-(2-  
Етилпіперидин-1-іл)пропіл]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 450,4 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,24
- 50 6-Метил-N-[2-[1-метил-1Н-імідазол-5-іл)етил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксам  
ід  
ХІАТ-МС m/z: 405,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,25
- 60 N-[(1-Етил-3-метил-1Н-Піразол-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карб  
оксамід  
ХІАТ-МС m/z: 419,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,26
- 65 N-[4-(Ацетиламіно)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 444,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,27

- 6-Метил-2-оксо-N-[3-(1H-піразол-1-іл)пропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 405,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,28
- 5 6-Метил-2-оксо-N-(піридин-2-ілметил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 3883 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,29
- 6-Метил-N-{1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл}метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
10 ХІАТ-МС m/z: 467,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,30
- 6-Метил-N'-[4-метилфеніл]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідразид  
ХІАТ-МС m/z: 402,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,31
- 15 6-Метил-N-[3-(4метилпіперидин-1-іл)пропіл]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z 436,3 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 70,32
- 20 6-Метил-2-оксо-N-[3-[5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразол-4-іл)пропіл]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 421,3 [МН<sup>+</sup>],  
Приклад 70,33 Етил
- 5-метил-4-[[{(6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-іл)карбоніл)]аміно]метил-2-фурао  
т  
25 ХІАТ-МС m/z: 463,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,34
- N-[(6-Флуор-4H-1,3-бензодіоксин-8-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
30 ХІАТ-МС m/z: 463,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,35
- 6-Метил-2-оксо-N-(2-піридин-3-ілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 402,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,36
- 35 N-[(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 405,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,37
- 6-Метил-2-оксо-N-(2-піридин-4-ілетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
40 ХІАТ-МС m/z: 402,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,38
- N'-(4-Флуорфеніл)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбогідразид  
ХІАТ-МС m/z: 406,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,39
- 45 6-Метил-N-[(1-метил-1H-пірол-2-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 390,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,40 6-Метил-2-оксо-N'-феніл-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоситдразид  
ХІАТ-МС m/z: 388,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,41
- 50 N-(1-Етил-5-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 419,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,42
- 55 6-Метил-N-[2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)етил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 405,2 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,43
- N-(2-(1,3-Діоксолан-2-іл)етил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
60 ХІАТ-МС m/z: 397,3 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,44
- N-(1-Бензотієн-3-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід  
ХІАТ-МС m/z: 443 [МН<sup>+</sup>].  
Приклад 70,45
- 65 N-[(1,5-Диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС  $m/z$ : 405,2 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 70,46

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

ХІАТ-МС  $m/z$ : 419,2 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 70,47

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

ХІАТ-МС  $m/z$ : 420,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 79,48

N-(3,4-дигідро-1H-ізохромен-1-ілметил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС  $m/z$ : 443,2 [МН<sup>+</sup>].

15 Приклад 70,49

N-{{(2R)-1-Етилпіролідин-2-іл}метил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС  $m/z$ : 408,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 70,50

20 6-Метил-2-оксо-N-[[2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

ХІАТ-МС  $m/z$ : 381,2 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 70,51

25 5-Хлор-N-{4-[(диметиламіно)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

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

Підзаголовну сполуку отримують як описано для

N-[4-(бензилсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду

30 [Приклад 27 (b)], але без етапу окиснення. Підзаголовний продукт очищають препаративною ВЕРХ колонка (x-tega, 0,2% аміак, ацетонітрил), отримуючи заголовну сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО):  $\delta$  9,78 (1H, t, J 6,0Гц); 8,37 (1H, d, J 7,5Гц); 7,91- 7,68 (4H, m); 7,35-7,16 (9H, m); 6,62 (1H, d, J 7,6Гц); 4,47-4,37 (2H, m); 4,20 (2H, s); 2,01 (3H, s).

ХІАТ-МС  $m/z$ : 509 [МН<sup>+</sup>].

35 b)

5-Хлор-N-{4-[(диметиламіно)-сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

40 До N-[4-(бензилтіо)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (92мг, 0,18ммоль) додають суміш 50% мурашина кислота/вода (18мл) та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9мл). Реакційну суміш охолоджують до -20°C та продувають газуватий хлор протягом 1 хвилини. Після випарювання надлишку хлору реакційну суміш розподіляють між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та водою. Органічну фазу промивають 0,5М водним розчином натрій гідрогенкарбонату та розсоллом, а тоді сушать. Після фільтрування розчинник видаляють під вакуумом та залишок розчиняють в етанолі (10мл). 5,6М Диметиламін в етанолі (250мкл) додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після видалення розчинника залишок очищають препаративною ВЕРХ

45 (x-tega, 0,2% аміак, ацетонітрил), отримуючи заголовну сполуку (41мг, 43%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,88-9,81 (1H, m); 8,65 (1H, s); 7,85-7,67 (4H, m); 7,51-7,39 (4H, m); 4,73-4,59 (2H, m); 2,68 (6H, s); 2,19 (3H, s).

ХІАТ-МС  $m/z$ : 528 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 72

50 N-{4-[(Диметиламіно)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)-феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

5-Хлор-N-{4-[(Диметиламіно)сульфоніл]бензил}-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (15мг, 0,028ммоль) розчиняють у гарячому метанолі (1мл). Після охолодження до кімнатної температури додають амоній форміат (6мг, 0,1ммоль) та 10% паладій на вугіллі (3мг). Реакційну суміш перемішують у герметичній колбі при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після фільтрування через целіт розчинник випарюють та залишок очищають хроматографією на колонці на діоксиді силіцію застосуванням суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанол (98:2) як елюент, отримуючи заголовну сполуку (6мг, 43%).

55 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,01-9,92 (1H, m); 8,59 (1H, d, J 7,5Гц); 7,85-7,66 (4H, m); 7,55 7,41 (4H, m); 6,48 (1H, d, J 7,5Гц); 4,75-4,59 (2H, m); 2,68 (6H, s); 2,09 (3H, s).

ХІАТ-МС  $m/z$ : 494 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 73

60 5-Хлор-6-метил-2-оксо-N-[4-(піперазин-1-ілсульфоніл)бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку отримують загальним способом прикладу 71.

65 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,99-9,82 (2H, m); 8,64 (1H, d, J 8,2Гц); 7,86-7,62 (4H, m); 7,53-7,39 (4H, m);



4,76-4,55 (2H, m); 3,86-2,92 (8H, m); 2,19 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 569 [MH<sup>+</sup>].

Загальним способом прикладу 72 отримують сполуки прикладів 74-78:

Приклад 74

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,11-9,79 (2H, m); 8,67-8,50 (1H, m); 7,89-7,38 (8H, m); 6,52-6,43 (1H, m); 4,78-4,52 (2H, m); 3,89-3,62 (2H, m); 3,49-2,94 (6H, m); 2,09 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 535 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 75

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,05-9,95 (1H, m); 8,58 (1H, d, J 7,5Гц); 7,84-7,64 (4H, m); 7,54-7,41 (4H, m); 6,48 (1H, dd, J 7,4,0,8Гц); 4,75-4,59 (2H, m); 3,76-3,69 (4H, m); 3,01-2,94 (4H, m); 2,09 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 536 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 76

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,02-9,92 (1H, m); 8,60 (1H, d, J 7,3Гц); 7,84-7,64 (4H, m); 7,54 7,41 (4H, m); 6,48 (1H, dd, J 7,5,0,5Гц); 4,74-4,59 (2H, m); 2,99 - 2,91 (4H, m); 2,09 (3H, s); 1,68-1,35(6H, m).

ХІАТ-МС m/z: 534 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 77

6-Метил-N-(4-[(метиламіно)сульфоніл]бензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,02-9,92 (1H, m); 8,59 (1H, d, J 7,3Гц); 7,86-7,70 (4H, m); 7,54-7,41 (4H, m); 6,48 (1H, d, J 7,3Гц); 4,7-4,58 (2H, m); 4,29 (1H, s); 2,63 (3H, s); 2,09 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 480 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 78

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,00-9,91 (1H, m); 8,60 (1H, d, J 7,5Гц); 7,85-7,68 (4H, m); 7,53-7,40 (4H, m); 6,48 (1H, dd, J 7,5, 0,7Гц); 4,76-4,58 (2H, m); 3,26-3,16 (4H, m); 2,09 (3H, s); 1,80-1,70(4H, m).

ХІАТ-МС m/z: 520 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 79

5-хлор-6-метил-2-оксо-N-[4-(піролідин-1-ілсульфоніл)бензил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку отримують загальним способом прикладу 71.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,89-9,79 (1H, m); 8,66 (1H, s); 7,86-7,72 (4H, m); 7,52-7,40 (4H, m); 4,74-4,59 (2H, m); 3,25-3,17 (4H, m); 2,19 (3H, s); 1,78-1,72 (4H, m)

ХІАТ-МС m/z: 554 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 80

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

6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід [Приклад 1,1] (50мг, 0,108ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (1мл) та охолоджують до 0 °С. KNO<sub>3</sub> (16мг, 0,16ммоль) та сульфурилхлорид (13р,1,0,16ммоль) додають. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при 0°С, а потім додають насичений водний розчин натрій карбонату та діетиловий етер. Водну фазу екстрагують діетиловим етером та комбіновану органічну фазу промивають розсолем та сушать. Після фільтрування розчинник видаляють під вакуумом, залишок розчиняють у метанолі, утворюється білий осад, що відфільтровують та сушать, отримуючи заголовну сполуку (22мг, 41%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,93-9,80 (1H, m); 8,64 (1H, s); 7,94-7,69 (4H, m); 7,57-7,37 (4H, m); 4,75-4,57 (2H, m); 3,01 (3H, s); 2,19 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 499 [MH<sup>+</sup>].

Приклад 81 N-[4-(Ацетиламіно)сульфоніл]бензил]-6-метил-феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

N-[4-(Аміноссульфоніл)бензил]-6метил-2-оксо-1-[3(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід [Приклад 1,5] (16мг, 0,034ммоль) розчиняють у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1мл). Додають порошок КОН (6мг, 0,11ммоль) та 10% ацетилхлорид у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25мкл, 0,035ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Воду та 0,5М водний розчин хлоридної кислоти додають. Реакційну суміш екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічну фазу промивають водою, розсолем та сушать. Розчинник видаляють під вакуумом та залишок очищають препаративною ВЕРХ (x-terra, 0,2% аміак, ацетонітрил), отримуючи заголовну сполуку (7мг, 41%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,03-9,96 (1H, m); 8,58 (1H, d, J 7,4Гц); 8,16 (1H, s); 7,98-7,93 (2H, m); 7,83-7,71 (2H, m); 7,53-7,42 (4H, m); 6,47 (1H, d, J 7,4Гц); 4,72-4,59 (2H, m); 2,08 (3H, s); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 508 [МН<sup>+</sup>].

Запальним способом прикладу 10 отримують сполуки прикладів 82 та 83:

Приклад 82

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,90 (1H, t, J 5,7Гц); 8,91 (1H, s); 7,83-7,80 (3H, m); 7,76 (1H, t, J 7,9Гц); 7,50-7,48 (3H, m); 7,41 (1H, d, J 7,8Гц); 4,68 (2H, t, J 6,2Гц); 3,15 (1H, m); 2,31 (3H, s); 1,28 (6H, d, J 6,89Гц).

ХІАТ-МС m/z: 619 [МН<sup>+</sup>].

10 Приклад 83

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,86 (1H, t, J 5,8Гц); 8,90 (1H, s); 7,83-7,80 (3H, m); 7,75 (1H, t, J 7,8Гц); 7,49-7,47 (3H, m); 7,40 (1H, d, J 7,8Гц); 4,66 (2H, t, J 5,7Гц); 2,42 (1H, m); 2,31 (3H, s); 1,32 (2H, m); 1,01 (2H, m).

15 ХІАТ-МС v/z: 617 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 84

1,2-Дигідро-6-метил-N-[[4-[[метилсульфоніл)оксилфеніл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-3-піридинкарбоксамід

20 Заголовну сполуку (31мг, 46%) отримують з N-(4-гідроксибензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду та бензенсульфонілхлориду загальним способом прикладу 61.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 9,87 (1H, t, J 6,0Гц); 8,38 (1H, d, J 7,5Гц); 7,89 (2H, d, J 8,9Гц); 7,80 (1H, t, J 7,8Гц); 7,72 (1H, d, J 7,9Гц); 7,39 (2H, d, J 8,6Гц); 7,29 (2H, d, J 8,6Гц); 6,62 (1H, d, J 7,5Гц); 4,50 (2H, d, J 6,0Гц); 3,35 (3H, s); 2,02 (3H, s).

25 ХІАТ-МС m/z: 5433 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 85

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

30 Заголовну сполуку (12мг, 9,5%) отримують з N-(4-амінобензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропролін-3-карбоксаміду та 3-хлорпропансульфонілхлориду загальним способом прикладу 56.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 9,78 (1H, t, 15,8Гц); 8,37 (1H, d, J 7,4Гц); 7,88 (2H, d, J 7,6Гц); 7,79 (1H, t, J 7,8Гц); 7,70 (1H, d, J 8,2Гц); 7,28 (2H, d, J 8,6Гц); 7,14 (2H, d, J 8,5Гц); 6,61 (1H, d, J 7,5Гц); 4,43 (2H, d, J 5,8Гц); 3,69 (2H, t, J 6,5Гц); 3,47 (2H, t, J 7,4Гц); 2,38 (2H, квінтет, J 7,0Гц); 2,01 (3H, s).

35 ХІАТ-МС m/z 5063 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 86

6-Метил-2-оксо-N-[[4-(4-піридинілсульфоніл)феніл]метил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

40 а) 1-[4-(Піридин-4-ілсульфоніл)феніл]метанамін

У суміш 4-меркаптопіридину (0,8г, 7,2ммоль) та калій карбонату (2,0г, 14,4ммоль) у N-МП, додають 4-флуорбензальдегід (0,99г, 8,0ммоль). Суміш тоді перемішують при 70°C протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою (5,0мл) та екстрагують EtOAc. Органічний розчинник випарюють та залишок розчиняють у метанолі. Натрій борогідрид (0,57г, 15ммоль) додають та суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після додавання води метанол видаляють під вакуумом та залишок екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічну фазу сушать безводним магній сульфатом, фільтрують, та випарюють і залишок розчиняють у толуені (10мл). Толуєновий розчин гріють до 40°C, додають фосфор трибромід (0,125г, 0,92ммоль) та температуру збільшують до 100°C протягом 30 хвилин. Після охолодження додають воду (50мл) та суміш екстрагують EtOAc. Органічну фазу випарюють, залишок розчиняють у метанолі та повільно додають у суміш 25% аміак (15мл) у метанолі (10мл). Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі отримують підзаголовну сполуку. (0,30г, 37%) як білий твердий продукт.

45 ХІАТ-МС m/z: 217,2 [МН<sup>+</sup>]

б)

55 6-Метил-2-оксо-N-[[4-(4-піридинілсульфоніл)феніл]метил]-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

У суміш 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (0,28г, 0,92ммоль), ГБУ (0,35г, 0,92ммоль) та ДЕЕА (0,24г, 1,84ммоль) у N-МП додають 1-[4-(піридин-4-ілсульфоніл)феніл]метанамін (0,20г, 0,92ммоль) у N-МП (1мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, тоді розбавляють водою (15мл) та екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать магній сульфатом, фільтрують та випарюють. Залишок розчиняють у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл), охолоджують до -15°C, додають N-хлорпероксибензойну кислоту (0,48г, 2,76ммоль). Суміш перемішують протягом 30 хвилин та тоді протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш ще розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та водою, промивають Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, водним розчином натрій гідрогенкарбонату та розсоллом. Розчинник видаляють під вакуумом та 25мг залишку розчиняють у суміші ацетонітрил/вода (2,0мл) та очищають на колонці Xterra@Prep MC C8 (19x50мм) застосуванням градієнту суміші ацетонітрил/вода при швидкості потоку 20мл/хвил. Сублімація суміші дає

заголовну сполуку (12мг, 49%).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (1H, t, J 6,0Гц); 3,85 (2H, dd, J 4,4,1,6Гц); 8,34 (1H, d, J 7,5Гц); 7,96 (2H, dd, J 6,7, 1,7Гц); 7,90 (4H, m.); 7,87 (1H, t, J 4,4, 1,6Гц); 7,71 (1H, d, J 7,9Гц); 7,54 (2H, d, J 8,4Гц); 6,61 (2H, d, J 8,2Гц); 4,55 (2H, d, J 6,0Гц); 2,01 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 528,4 [МН<sup>+</sup>].

Починаючи з 6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти та підшого похідного метанаміну, загальним способом прикладу 86, отримують сполуки прикладів 87-91,92(b) та 93(b):

Приклад 87

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

Заголовну сполуку (34мг, 21%) отримують застосуванням 1-[4-(фенілтіо)феніл]метанаміну (з тіофенолу та 4-флуорбензальдегіду).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,90 (1H, t, J 6,0Гц); 8,34 (1H, d, J 7,5Гц); 7,90 (6H, m); 7,80 (1H, t, J 8,1Гц); 7,78 (2H, m); 7,59 (2H, t, J 7,5Гц); 7,49 (2H, d, J 8,4Гц); 6,60 (1H, d, J 7,7Гц); 4,53 (2H, d, J 6,2Гц); 2,01 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 527,4 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 88

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

Заголовну сполуку (50мг, 21%) отримують застосуванням 1-[4-(1,3-тіазол-2-ілсульфоніл)феніл]метанаміну (з 2-меркаптотіазолу та 4-флуорбензальдегіду).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (1H, t, J 6,1Гц); 8,32 (1H, d, J 11,8Гц); 8,23 (1H, d, J 7,9Гц); 8,06 (1H, d, J 3,1Гц); 7,95 (2H, d, J 8,4Гц); 7,87 (2H, d, J 7,2Гц); 7,78 (1H, t, J 7,9Гц); 7,68 (1H, t, J 7,5Гц); 7,54 (2H, d, J 8,4Гц); 6,59 (1H, d, J 7,7Гц); 4,54 (2H, d, J 6,4Гц); 1,99 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 534,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 89

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

Заголовну сполуку (10мг, 23%) отримують застосуванням 1-[4-(піримідин-2-ілсульфоніл)феніл]метанаміну (з 2-меркаптопіримідину та 4-флуорбензальдегіду).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,63 (1H, t, J 6,1Гц); 8,69 (1H, d, J 4,9Гц); 8,05 (1H, d, J 7,5Гц); 7,60 (4H, q, J 8,6Гц); 7,45 (3H, m); 7,23 (2H, d, J 8,3Гц); 630 (1H, d, J 7,4Гц); 4,27 (2H, d, J 6,6Гц); 1,70 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 529,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 90

N-[4-(1H-Імідазол-2-ілсульфоніл)бензил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку (8мг, 16%) отримують застосуванням 1-[4-(1H-Імідазол-2-ілсульфоніл)феніл]метанаміну (з 2-меркаптоімідазолу та 4-флуорбензальдегіду).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (1H, t, J 6,2Гц); 8,35 (2H, d, J 7,4Гц); 7,88 (4H, t, J 8,4Гц); 7,80 (1H, t, J 7,7Гц); 7,72 (1H, d, J 7,9Гц); 7,52 (2H, d, J 8,3Гц); 7,27 (1H, s); 6,61 (1H, d, J 7,5Гц); 5,75 (1H, s); 4,54 (2H, d, J 6,0Гц); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 517,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 91

6-Метил-N-[4-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)сульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Заголовну сполуку (6мг, 15%) отримують застосуванням 1-[4-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)сульфоніл)феніл]метанаміну (з 3-меркапто-4-метил-4H-1,2,4-триазолу та 4-флуорбензальдегіду).

ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (1H, t, J 6,0Гц); 8,74 (1H, s); 8,36 (1H, d, J 7,5Гц); 7,99 (2H, d, J 8,4Гц); 7,89 (2H, d, J 8,5Гц); 7,80 (2H, t, J 7,8Гц); 7,72 (1H, d, J 7,8Гц); 7,59 (2H, d, J 8,4Гц); 6,62 (1H, d, J 7,3Гц); 4,59 (2H, d, J 6,3Гц); 3,86 (3H, s); 2,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z 532,3 [МН<sup>+</sup>].

Приклад 92

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

а) 1-(4-(5-Метил-1,3-оксазол-4-іл)сульфоніл)феніл)метанамін

До 5-метил-4-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1,3-оксазолу (отримано згідно з [J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 2000, 527-531]) (3,7г, 15,6ммоль) у хлорбензені, додають N-бромсукцинімід (3,5г, 19,6ммоль) та 2,2'-азобіс(2-метилпропілнтріл) (0,27г, 1,6ммоль). Реакційну суміш тоді перемішують та гріють до 60°C. Бром (0,104г, 0,65ммоль) та суміш гріють до 90°C ще 2 години. Після охолодження додають 2% водний NaHSO<sub>3</sub> (10мл) та воду (40мл) та суміш екстрагують EtOAc Органічну фазу випарюють, залишок розчиняють у метанолі та повільно додають у суміш 25% аміак (150мл) у метанолі (100мл). Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі аміак видаляють під вакуумом та водну фазу екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать магній сульфатом, фільтрують та випарюють, отримуючи підзаголовну сполуку (2г, 51%).

b)

6-Метил-N-(4-[(5-метил-1,3-оксазол-4-іл)сульфоніл]бензил)-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіриди н-3-карбоксамід

Заголовну сполуку (7мг, 21%) отримують застосуванням

1-[4-[(5-метил-1,3-оксазол-4-іл)сульфоніл]феніл]метанаміну.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,92 (1H, t, J 6,0Гц); 8,39 (1H, s); 8,35 (1H, d, J 7,4Гц); 7,88 (4H, t, J 5,4Гц); 7,80 (1H, t, J 8,2Гц); 7-71 (1H, d, J 8,2Гц); 7,52 (2H, d, J 8,1Гц); 6,61 (1H, d, J 7,5Гц); 4,55 (2H, d, J 6,1Гц); 2,64 (3H, s); 2,02 (3H, s); 1,91 (2H, s).

ХІАТ-МС m/z: 532,3 [MН $^+$ ].

Приклад 93

6-Метил-N-[[6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-кар боксамід

а) 1-[6-(Метилсульфоніл)піридин-3-іл]метанамін

До 2-хлорпіридин-5-карбоксальдегіду (0,50г, 3,5ммоль) у ТГФ (5мл) додають натрій метантіолат (0,50г, 7,0ммоль). Суміш тоді перемішують при 70°C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою (15мл) та екстрагують EtOAc. Органічну фазу випарюють та залишок розчиняють у метанолі. Натрій борогідрид (0,26г, 7,0ммоль) додають та суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після додавання води, метанол видаляють під вакуумом та залишок екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать магній сульфатом, фільтрують, випарюють та обробляють дихлорметаном (50мл). До суміші у дихлорметані додають фосфор трибромід (0,25г, 0,92ммоль) та суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Воду (50мл) тоді додають та суміш екстрагують EtOAc. Під кінець, органічну фазу випарюють, залишок розчиняють у метанол та повільно додають у суміш 25% аміак (20мл) у метанолі (20мл). Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі отримують підзаголовну сполуку.

b)

6-Метил-N-[[6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-кар боксамід

Заголовну сполуку (12мг, 24%) отримують застосуванням [6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]метиламіну.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,98 (1H, t, J 6,1Гц); 8,71 (1H, s); 8,36 (1H, d, J 7,5Гц); 8,01 (2H, s); 7,90 (2H, d, J 8,3Гц); 7,81 (1H, t, J 7,7Гц); 7,72 (1H, d, J 7,9Гц); 6,62 (1H, d, J 7,5Гц); 4,61 (2H, d, J 6,1Гц); 3,25 (3H, s); 2,03 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 466,3 [MН $^+$ ].

Приклад 94

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

До

6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду [Приклад 1,1] (0,25г, 0,54ммоль) в ацетонітрилі (4,5мл) під аргоном додають 1-хлорметил-4-флуор-1,4-діазонійдицикло[2,2,2]октан-біс(тетрафлуорборат) (0,45г, 1,27ммоль). Реакційну суміш гріють при 80°C протягом 2 годин. Воду тоді додають та продукт очищають на колонці Xterra@Prep MC C8 (19x50мм) застосуванням градієнту суміші ацетонітрил/вода при швидкості потоку 20мл/хвилини. Сублімація суміші дає заголовну сполуку (75мг, 29%).

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl $_3$ )  $\delta$  10,02 (1H, t, J 5,4Гц); 8,57 (1H, d, J 9,0Гц); 7,88 (2H, d, J 8,4Гц); 7,54 (1H, d, J 8,1Гц); 7,76 (1H, t, J 1,9Гц); 7,51 (4H, d, J 8,4Гц); 7,44 (1H, d, J 3,0Гц); 4,67 (2H, t, J 5,7Гц); 3,05 (3H, s); 2,08 (3H, d, J 3,3Гц).

ХІАТ-МС m/z: 483,3 [MН $^+$ ].

Приклад 95

N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-6-(2-оксоетил)-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксам ід

Фосфор оксихлорид (1,8мл, 19,7ммоль) додають краплями під аргоном при перемішуванні до охолодженого льодом розчину сухого N,N-диметилформаміду (2,8мл). Після додавання, охолодження припиняють та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Сухий дихлорметан (10мл) додають та розчин охолоджують до -20°C.

6-Метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (1,2г, 2,4ммоль) додають невеликими порціями при такій швидкості, що температур не підвищувалася вище 1°C. Після 15 хвилин, при 0°C додають калій карбонат (3,4г, 24,6ммоль) та суміш гріють до температури кипіння під зворотним холодильником протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджують та виливають в охолоджений розчин 50% водного натрій карбонату (200мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин.

Суміш екстрагують етилацетатом. Органічні шари промивають водою, розсоллом, сушать, фільтрують та концентрують при зменшеному тиску, отримуючи темне масло. Частина масла очищають препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як жовтий твердий продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl $_3$ ):  $\delta$  10,06 (1H, t, J 5,3Гц); 9,47 (2H, s); 8,66 (2H, d, J 7,4Гц); 7,89 (2H, d, J 8,2Гц); 7,82 (1H, d, J 8,1Гц); 7,71 (1H, t, J 7,9Гц); 7,53-7,49 (3H, m); 7,41 (1H, d, J 8,2Гц); 6,50 (1H, d, J 7,4Гц); 4,69 (2H, t, J 5,6Гц); 3,60 (2H, s); 3,02 (3H, s).

ХІАТ-МС m/z: 493 [MН<sup>+</sup>].

Приклад 96

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

Суміш

6-метил-N-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-5-вініл-1,2-дигідропіридин-3-карбокса миду [патентна заявка SE 0302487-4] (58мг, 0,12ммоль), 5% паладію на вугіллі (11мг) в етанолі (15мл) та EtOAc (15мл) енергійно перемішують в атмосфері водню протягом 16 годин. Суміш фільтрують через целіт, фільтрат випарюють до сухого стану та залишок очищають препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (33мг, 56%).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,09 (1H, t, J 5,7Гц); 8,55 (1H, s); 7,87 (2H, d, J 8,3Гц); 7,80 (1H, d, J 7,8Гц); 7,74 (1H, t, J 7,9Гц); 7,52 (2H, d, J 8,4Гц); 7,50 (1H, s); 7,43 (1H, d, J 7,6Гц); 4,67 (2H, t, J 6,4Гц); 3,01 (3H, s); 2,59 (2H, q, J 7,5Гц); 2,04 (3H, s); 1,23 (3H, t, J 7,5Гц).

ХІАТ-МС m/z: 493 [MН<sup>+</sup>].

Скринінг

Дослідження гасінням FRET нейтрофільної еластази людини

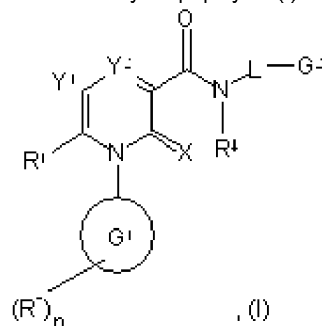
Дослідження використано нейтрофільну еластазу людини (НЕП), очищену від сироватки [Calbiochem art. 324681; Ref. Vaugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841]. НЕП зберігають у 50мМ NaOAc, 200мМ хлориду натрію, pH5,5 з додаванням 30% гліцерину при -20°C. Застосованим субстратом протеази є субстрат еластази V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC [Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M. et al., 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64]. Субстрат зберігають у ДМСО при -20°C. Додавання при дослідженні проводять так: тест-сполуки та контролю додають до чорних 96-коміркові планілетів з плоским дном (Greiner 655076), 1мкл у 100% ДМСО, а потім 30мкл НЕП у буфері для дослідження з 0,01% TritonX-100. Буфер для дослідження складається з: 100мМ Трис (pH7,5) та 500мМ хлориду натрію. Фермент та сполуки інкубують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Тоді додають 30мкл субстрату у буфері для дослідження. Дослідження припиняють після 30 хвилин інкубування при кімнатній температурі додаванням 60мкл стоп-розчину (140мМ оцтова кислота, 200мМ натрій монохлорацетат, 60мМ натрій ацетат, pH4,3). Флуоресценцію вимірюють на приладі Wallac 1420 Victor 2 в умовах: Збудження 380нм, емісія 460нм. Значення ІК<sub>50</sub> визначено застосуванням підгонки кривої Xlfit застосуванням моделі 205.

При дослідженні у вищенаведеному скринінгу сполуки прикладів дали значення ІК<sub>50</sub> стосовно активності інгібування нейтрофільної еластази людини менше 30мкМ, показуючи, що сполуки винаходу, очікувано, мають корисні терапевтичні властивості. Приклади результатів показано у наступній Таблиці:

Таблиця	
Сполука	Інгібування нейтрофільної еластази людини ІС <sub>50</sub> (нМ)
1-(3-Бромфеніл-N-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбокса мід	353
6-Метил-N-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбокса мід	318
N-(2,3-Диметоксбензил)-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2-дигідропіридин-3-карбокса мід	701
N-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-ілметил)-2,4-діоксо-3-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбокса мід	2025

## Формула винаходу

1. Сполука формули (I)



де:

X представляє O або S;

Y<sup>1</sup> представляє N чи CR<sup>2</sup>, а коли R<sup>1</sup> представляє OH, Y<sup>1</sup> може також у таутомерній формі представляти NR<sup>6</sup>;

Y<sup>2</sup> представляє CR<sup>3</sup>, а коли Y<sup>1</sup> представляє CR<sup>2</sup>, Y<sup>2</sup> може також представляти N;

R<sup>1</sup> представляє H чи C<sub>1-6</sub>алкіл; вказаний алкіл, як варіант, заміщено одним чи більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, CN, CHO, OR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup> та SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

а коли  $Y^1$  представляє  $N$ ,  $R^1$  може також представляти  $OH$ ;

$R^7$  представляє  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл або феніл; вказаний феніл, як варіант, крім того заміщено замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{1-6}$ алкоксил;

$R^2$  представляє  $H$ , галоген або  $C_{1-6}$ алкіл;

$R^3$  представляє  $H$  або  $F$ ;

$G^1$  представляє феніл або п'яти- чи шестичленне гетероароматичне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з  $O$ ,  $S$  та  $N$ ; або  $G^1$  представляє п'яти- чи шестичленне насичене чи частково ненасичене циклоалкільне кільце; або  $G^1$  представляє п'яти- чи шестичленне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один гетероатом, вибраний з  $O$ ,  $S$  та  $NR^{13}$ , де  $R^{13}$  представляє  $H$  або  $C_{1-6}$ алкіл;

$R^5$  представляє  $H$ , галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $CN$ ,  $C_{1-6}$ алкоксил,  $NO_2$ ,  $NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-3}$ алкіл, заміщений одним або більше атомами  $F$ , або  $C_{1-3}$ алкоксил, заміщений одним або більше атомами  $F$ ;

$R^{14}$  та  $R^{15}$  незалежно представляють  $H$  або  $C_{1-3}$ алкіл; вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено одним або більше атомами  $F$ ;

$n$  дорівнює цілому числу 1, 2 або 3, а коли  $n$  представляє 2 або 3, кожен групу  $R^5$  вибрано незалежно;

$R^4$  та  $R^6$  незалежно представляють  $H$  або  $C_{1-6}$ алкіл; вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено  $OH$  або  $C_{1-6}$ алкоксилем;

або  $R^4$  та  $L$  об'єднано разом так, що група  $-NR^4L$  представляє 5-7-членне азаціклічне кільце, що як варіант, містить ще один гетероатом, вибраний з  $O$ ,  $S$  та  $NR^{16}$ ;

$L$  представляє зв'язок,  $O$ ,  $NR^{29}$  або  $C_{1-6}$ алкіл; вказаний алкіл, як варіант, містить гетероатом, вибраний з  $O$ ,  $S$  та  $NR^{16}$ ; та, як варіант, вказаний алкіл крім того заміщено замісником, вибраним з групи:  $OH$  або  $OMe$ ;

$G^2$  представляє моноциклічну кільцеву систему, вибрану з групи:

i) феніл або феноксил,

ii) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з  $O$ ,  $S$  та  $N$ ,

iii)  $C_{3-6}$ насичений чи частково ненасичений циклоалкіл, або

iv)  $C_{4-7}$ насичене чи частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми,

незалежно вибрані з  $O$ ,  $S(O)_p$  та  $NR^{17}$ , та, як варіант, крім того містить карбонільну групу; або

$G^2$  представляє дициклічну кільцеву систему, у котрій кожне з двох кілець незалежно вибрано з групи:

i) феніл,

ii) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з  $O$ ,  $S$  та  $N$ ,

iii)  $C_{3-6}$ насичений чи частково ненасичений циклоалкіл, або

iv)  $C_{4-7}$ насичене чи частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з  $O$ ,  $S(O)_p$  та  $NR^{17}$  та, як варіант, крім того містить карбонільну групу;

а два кільця конденсовані разом, чи з'єднані разом безпосередньо, або відокремлені зв'язувальною групою, вибраною з  $O$ ,  $S(O)_q$  або  $CH_2$ ,

вказана моноциклічна або дициклічна кільцева система, як варіант, крім того заміщена одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з групи:  $CN$ ,  $OH$ ,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксил, галоген,  $NR^{18}R^{19}$ ,  $NO_2$ ,  $OSO_2R^{38}$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $C(S)NR^{23}R^{24}$ ,  $SC(=NH)NH_2$ ,  $NR^{31}C(=NH)NH_2$ ,  $S(O)_5R^{25}$ ,  $SO_2NR^{26}R^{27}$ ,  $C_{1-3}$ алкоксил, заміщений одним або більше атомами  $F$ , та  $C_{1-3}$ алкіл, заміщений групою  $SO_2R^{39}$  або одним або більше атомами  $F$ ;

або

коли  $L$  не представляє зв'язок,  $G^2$  може також представляти  $H$ ;

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

$R^8$  та  $R^9$  незалежно представляють  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, форміл або  $C_{2-6}$ алканоїл; вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено фенілом, як варіант, заміщеним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксил або  $SO_2R^{30}$ ;

або група  $NR^8R^9$  разом представляє 5-7-членне азаціклічне кільце, що містить, як варіант, ще один гетероатом, вибраний з  $O$ ,  $S$  та  $NR^{28}$ ;

$R^{18}$  та  $R^{19}$  незалежно представляють  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, форміл,  $C_{2-6}$ алканоїл,  $S(O)_tR^{32}$  або  $SO_2NR^{33}R^{34}$ ; вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено замісником, вибраним з групи: галоген,  $CN$ ,  $C_{1-4}$ алкоксил або  $CONR^{41}R^{42}$ ;

$R^{25}$  представляє  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{3-6}$ циклоалкіл; вказаний алкіл, як варіант, крім того заміщено одним або більше замісниками, вибраними незалежно з групи:  $OH$ ,  $CN$ ,  $CONR^{35}R^{36}$ ,  $CO_2R^{37}$ ,  $OCOR^{40}$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкіл,  $C_{4-7}$ насичене гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з  $O$ ,  $S(O)_p$  та  $NR^{43}$ , та феніл або 5-6-членне гетероароматичне кільце, що містить один-три гетероатоми, незалежно вибрані з  $O$ ,  $S$  та  $N$ ; вказане ароматичне кільце, як варіант, крім того заміщено одним або більше замісниками, вибраними незалежно з групи: галоген,  $CN$ ,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкоксил,  $OH$ ,  $CONR^{44}R^{45}$ ,  $CO_2R^{46}$ ,  $S(O)_5R^{47}$  та  $NHCOCH_3$ ;

$R^{26}$  та  $R^{27}$  незалежно представляють  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, форміл або  $C_{2-6}$ алканоїл;

$R^{32}$  представляє  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{3-6}$ циклоалкіл;

$R^{38}$  представляє  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл або феніл; вказаний феніл, як варіант, крім того заміщено замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкоксил;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup> та R<sup>47</sup> незалежно представляють Н або С<sub>1-6</sub>алкіл;

та їх фармацевтично прийнятні солі, за умови, що виключено такі сполуки:

5 N-бензил-5,6-диметил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

N-(2-фенетил)-5,6-диметил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід;

N-(2-гідроксіетил)-2,4-діоксо-3-феніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід;

N-[2-(диметиламіно)етил]-2,4-діоксо-3-феніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксамід;

4-[2-[[[1,2-дигідро-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-3-піридиніл]карбоніл]аміно]етил]-бензойна кислота,

10 4-[2-[[[1-циклогексил-1,2-дигідро-2-оксо-3-піридиніл]карбоніл]аміно]етил]-бензойна кислота,

N-бензил-1-циклогексил-5,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід та

(2-фенетил)-1-циклогексил-5,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід.

2. Сполука за п. 1, де Х представляє О.

3. Сполука за п. 1 або 2, де кожний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> представляє Н.

15 4. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, де G<sup>1</sup> представляє феніл або піридил.

5. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як медикаменту.

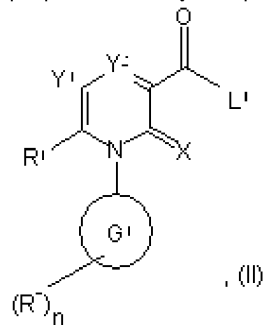
6. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I), яку визначено у будь-якому з пп. 1-4, або її фармацевтично прийнятну сіль, як варіант, у суміші з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

20 7. Спосіб лікування або зменшення ризику хвороби або стану людини, при котрих корисним є інгібування активності нейтрофільної еластази, в якому вводять особі, що потерпає від такої хвороби або стану або схильна до них, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), яку визначено у будь-якому з пп. 1-4, або її фармацевтично прийнятної солі.

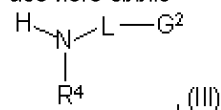
8. Застосування сполуки формули (I), яку визначено у будь-якому з пп. 1-4, або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для лікування або профілактики хвороб або станів людини, в яких корисним є інгібування активності нейтрофільної еластази.

25 9. Застосування сполуки формули (I), яку визначено у будь-якому з пп. 1-4, або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для лікування або профілактики запальних хвороб або станів.

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



45 де R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, X, G<sup>1</sup> та n визначено у п. 1, а L представляє відщеплювану групу, з аміном формули (III) або його сіллю



де R<sup>4</sup>, G<sup>2</sup> та L визначено у п. 1,

50 а коли потрібно чи необхідно, перетворення утвореної сполуки формули (I) або її іншої солі у її фармацевтично прийнятну сіль; або перетворення одної сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I); а коли потрібно, перетворення утвореної сполуки формули (I) в її оптичний ізомер.

55 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 21, 25.12.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

60

65