



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008151051/04, 04.06.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.06.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.06.2006 US 60/810,915

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2010 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 27.08.2013 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Li Chun Sing et al. An efficient copper-catalyzed coupling reaction of pyridine-2-ones with aryl and heterocyclic halides based on Buchwald's protocol. TETRAHEDRON LETTERS, 2004, v.45, № 22, p.4257-4260. De La Hoz Antonio et al. "Synthesis, X-ray Structure and Properties of 2-(1'-Pyridin-2'-one)Benzimidazole", JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B, (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 11.01.2009

(86) Заявка РСТ:
US 2007/070293 (04.06.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/143597 (13.12.2007)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег.№ 517

(72) Автор(ы):

ДЕЙЛС Натали (US),
ФОНАРЕВ Джулиа (CA),
ФУ Цзяньминь (CA),
ХОУ Дуаньцзи (CA),
КАМБОДЖ Рейджендер (CA),
КОДУМУРУ Вишнумурти (CA),
ПОКРОВСКАЯ Наталия (CA),
РАЙНА Вандна (CA),
СУНЬ Шаои (CA),
ЧЖАН Зайсуй (CA)

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH),
ЗИНОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ИНК. (CA)

(54) ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

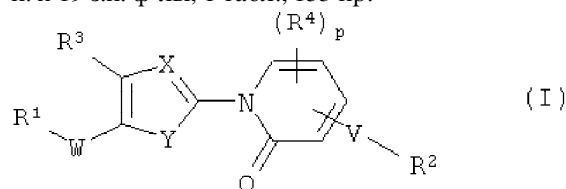
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формулы (I), где V выбирают из -O- или простой связи; W выбирают из -N(R⁵)C(O)-, -S(O)_t- и -C(O)O-; X выбирают из C(H) или N; Y выбирают из S, N(H) или N(CH₃); p обозначает 0 или 2; t обозначает 1 или 2; R¹ выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, который необязательно замещен 1 или 2 галогруппами,

C₃₋₇циклоалкил, C₁₋₆алкил, 2,3-дигидро-1H-инденил, C₆арC₁₋₆алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами, и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, который необязательно окислен, кислород и серу, или

гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу, C_{1-6} алкил, гало C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил-О-С(О)-; R^2 выбирают из группы, включающей водород, C_{1-6} алкил, который необязательно замещен фенокси, гидроксид C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-6} алкил, фенил, который необязательно замещен галогруппой, гало C_{1-6} алкил, $C_{6ar}C_{1-6}$ алкил (который необязательно замещен галогруппой, гало C_{1-6} алкилом или гало C_{1-6} алкоксигруппой), 2-оксоимидазолидинил, гетероцикл C_{1-6} алкил и гетероарил C_{1-6} алкил, где гетероцикл гетероциклалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород, и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент

гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, C_{1-6} алкил, гало C_{1-6} алкил и фенил, который необязательно замещен галогруппой; R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил; две соседние R^4 группы, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовать фенил; R^5 обозначает водород; или его фармацевтически приемлемая соль. Технический результат - гетероциклические производные, которые модулируют активность стеароил-КоА десатуразы, способы применения таких производных для модулирования активности стеароил-КоА десатуразы и фармацевтические композиции, включающие такие производные. 7 н. и 19 з.п. ф-лы, 1 табл., 153 пр.



(56) (продолжение):

2001, v.105, p.12759-12770. Ryabukhin Sergei V. et al. 3-Formylchromones in Guareschi Synthesis of 5-(2-hydroxybenzoyl)-2-pyridones. SYNLETT, 2004, № 13, p.2287-2290. Casola A.R. et al. 2-Pyridones: 1-(Heterocyclic)-1,2-dihydro-2-oxopyridine-5-carboxylic acid and derivatives", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1965, v.54, № 11, p.1686-1688. Ariesan V. et al. Cercetari asupra unor N-R- α -piridone. Nota I", FARMACIA, 1971, v.XIX, № 2, p.65-72. WO 2005/018557 A2, 03.03.2005. WO 96/27374 A1, 12.09.1996. US 3575991 A, 20.04.1971. WO 2006/034315 A2, 30.03.2006. WO 2006/034438 A2, 30.03.2006. WO 2006/034440 A2, 30.03.2006. Yamamoto Yoshihiko et al.: "Ruthenium(II)-Catalyzed cycloaddition of 1,6-diynes with isocyanates leading to bicyclic pyridones" ORGANIC LETTERS, 2001, v.3, № 13, p.2117-2119. Mederski Wemer W.K.R. et al.. "Non-peptide angiotensin II Receptor Antagonists: Synthesis and biological activity of a series of novel 4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridine derivatives", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1994, v.37, № 11, p.1632-1645. ON LINE! Hull Roy et al. Reaction of heterocycles with thiophosgene. Part VI. Reaction of tetrahydropyrazolo[1,5-c]quinazolines", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1972-1999), 1976, 653-660, RN 59553-08-1. RU 2180904 C2, 27.03.2002. RU 2259365 C2, 27.08.2005.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008151051/04, 04.06.2007**(24) Effective date for property rights:
04.06.2007

Priority:

(30) Convention priority:
05.06.2006 US 60/810,915(43) Application published: **20.07.2010 Bull. 20**(45) Date of publication: **27.08.2013 Bull. 24**(85) Commencement of national phase: **11.01.2009**(86) PCT application:
US 2007/070293 (04.06.2007)(87) PCT publication:
WO 2007/143597 (13.12.2007)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
 "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
 pat.pov. E.E.Nazinoj, reg.№ 517**

(72) Inventor(s):

**DEJLS Natali (US),
 FONAREV Dzhulia (CA),
 FU Tszjan'min' (CA),
 KhOU Duan'tszi (CA),
 KAMBODZh Rejdzhender (CA),
 KODUMURU Vishnumurti (CA),
 POKROVSKAJa Natalija (CA),
 RAJNA Vandna (CA),
 SUN' Shaoi (CA),
 ChZhAN Zajsjuj (CA)**

(73) Proprietor(s):

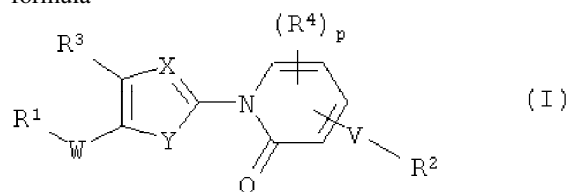
**NOVARTIS AG (CH),
 ZINON FARMAS'JuTIKLZ INK. (CA)**

(54) **ORGANIC COMPOUNDS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to compounds of formula



(I), wherein V is specified in -O- or a single bond;
 W is specified in -N(R⁵)C(O)-, -S(O)_t- and -C(O)O-; X is specified in C(H) or N; Y is specified in S, N(H) or N(CH₃); p means 0 or 2; t means 1 or 2; R¹ is specified in a group consisting of hydrogen, C₁₋₆alkyl optionally substituted by 1 or 2 halogroups, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₆alkyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, C_{6ar}C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or two halogroups and heteroarylC₁₋₆alkyl, wherein a heteroaryl fragment of the heteroarylalkyl group

means 5-6-member monocyclic heteroaryl containing 1 or 2 heteroatoms independently specified in a group consisting of nitrogen optionally oxidated, oxygen and sulphur, or a heteroaryl fragment of the heteroarylalkyl group means 9-member bicyclic heteroaryl containing 1 or 2 heteroatoms independently specified in a group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur, wherein monocyclic heteroaryl of the heteroarylalkyl group may be optionally substituted by one or two substitutes independently specified in a group consisting of a halogroup, a cyanogroup, C₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl and C₁₋₆alkyl-O-C(O)-; R² is specified in a group consisting of hydrogen, C₁₋₆alkyl optionally substituted by phenoxy, hydroxy C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₆alkyl, phenyl optionally substituted by a halogroup, haloC₁₋₆alkyl, C_{6ar}C₁₋₆alkyl (optionally substituted by a halogroup, haloC₁₋₆alkyl or haloC₁₋₆alkoxygroup), 2-oxo-imidazolidinyl, heterocyclylC₁₋₆alkyl and

heteroarylC₁₋₆alkyl, wherein heterocyclyl of heterocyclalkyl means 5- or 6-member monocycle containing oxygen, and wherein a heteroaryl fragment of the heteroarylalkyl group means 5-6-member monocycle containing 1-3 heteroatoms specified in a group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur, or a heteroaryl fragment of the heteroarylalkyl group means 9- or 10-member bicycle containing 1 to 2 heteroatoms specified in a group consisting of nitrogen and sulphur, wherein monocyclic heteroaryl of the heteroaryl alkyl group may be optionally substituted by 1 or 2 substitutes independently specified in a group consisting of a halogroup,

C₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl and phenyl optionally substituted by a halogroup; R³ is specified in a group consisting of hydrogen and alkyl; two adjacent R⁴ groups together with carbon atoms whereto attached can form phenyl; R⁵ means hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

EFFECT: preparing the heterocyclic derivatives which modulate activity of stearyl CoA desaturase, methods of using the above derivatives for modulating activity of stearyl CoA desaturase and pharmaceutical compositions containing the above derivatives.

26 cl, 1 tbl, 153 ex

RU 2 4 9 1 2 8 5 C 2

RU 2 4 9 1 2 8 5 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в общем относится к области ингибиторов
5 стеароил-коэнзим А (CoA) десатуразы таких, как гетероциклические
производные, и применению таких соединений для лечения и/или профилактики
различных болезней человека, включая болезни, опосредуемые стеароил-CoA
10 десатураза (SCD) ферментами, предпочтительно SCD1, в частности, болезней,
связанных с повышенными уровнями липидов, сердечно-сосудистых болезней,
диабета, ожирения, метаболического синдрома, дерматологических заболеваний
и им подобных.

Предпосылки создания изобретения

Ферменты ацилдесатуразы катализируют образование двойной связи в
жирных кислотах, поступающих с пищей или вновь синтезируемых в печени. У
20 млекопитающих, существуют, по крайней мере, три жирнокислотные
десатуразы, причем, каждая с различной специфичностью: дельта-9, дельта -6 и

дельта -5, которые вводят двойную связь в 9-10, 6-7 и 5-6 положения, соответственно.

5 Стеароил-СоА десатуразы (SCDs) действуют совместно с кофакторами (другими агентами) такими, как НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат), цитохром b5, цитохром b5 редуктаза, Fe и молекулярный кислород, для ввода двойной связи в

10 C₉-C₁₀положение (дельта 9) насыщенных жирных кислот, когда происходит слияние с коэнзимом А (СоА). Предпочтительными субстратами являются пальмитоил-СоА (в соотношении 16:0) и стеароил-СоА (в соотношении 18:0),

15 которые превращаются в пальмитолеил-СоА (в соотношении 16:1) и олеил-СоА (в соотношении 18:1), соответственно. Образовавшиеся мононенасыщенные жирные кислоты являются субстратами для дальнейшего метаболизма с

20 помощью элонгаз жирных кислот или для включения в фосфолипиды, триглицериды и холестериновые эфиры. Некоторое количество SCD генов млекопитающих было клонировано. Например, у человека были

25 идентифицированы два гена (hSCD1 и hSCD5) и четыре SCD гена были выделены из организма мыши (SCD1, SCD2, SCD3 и SCD4). В то время как основная биохимическая роль SCD была известна у крыс и мышей с 1970-х годов (Jeffcoat, R. et al., Eur. J. Biochem. (1979), Vol. 101, No. 2, p.p. 439-445; de

30 Antueno, R. et al., Lipids (1993), Vol. 28, No. 4, p.p. 285-290), роль SCD в болезнях человека была обнаружена только недавно.

Ранее были описаны два человеческих SCD гена: hSCD1 (Brownlie et al.,

35 публикация WO 01/62954, который входит посредством ссылок в данное изобретение) и hSCD2, (публикация WO 02/26944, который также входит посредством ссылок в данное изобретение).

40 На сегодняшний день известны только низкомолекулярные, подобные лекарствам соединения, которые специфически ингибируют или модулируют SCD активность и описаны в следующих публикациях: WO 06/034338, WO 06/034446, WO 06/034441, WO 06/034440, WO 06/034341, WO 06/034315, WO

45 06/034312, WO 06/034279, WO 06/014168, WO 05/011657, WO 05/011656, WO 05/011655, WO 05/011654 и WO 05/011653. SCD ингибиторы были также описаны в следующей публикации: Zhao et al. Biorganic and Medicinal Chemistry

50 Letters, 2007, и в патентных заявках WO 06/130986 и WO 07/009236.

До открытия названных выше соединений для изучения активности SCD использовали только некоторые длинноцепные углеводороды, являющиеся аналогами субстратов стеариновой кислоты. Известные примеры включают тиажирные кислоты, циклопропеноидные жирные кислоты и некоторые изомеры сопряженной линолевой кислоты. В частности, полагают, что цис-12, транс-10 сопряженная линолевая кислота ингибирует SCD ферментативную активность и восстанавливает процентный состав SCD1 мРНК, в то время как цис-9, транс-11 изомер сопряженной линолевой кислоты не обладает такой биологической активностью. Циклопропеноидные жирные кислоты такие, как найденные в семенах стеркулы и хлопка, как известно, ингибируют SCD активность. Например, стеркуловая кислота (8-(2-октилциклопропенил)октановая кислота) и мальваловая кислота (7-(2-октилциклопропенил)гептановая кислота) являются C18 и C16 производными стеркулоиловой и малвалоиловой жирных кислот, соответственно, имеющих циклопропеновые кольца в C₉-C₁₀ положении. Эти агенты могут быть присоединены к CoA для активации их в качестве ингибиторов и, как полагают, для ингибирования SCD ферментативной активности путем непосредственного взаимодействия с ферментным комплексом, позволяя ингибировать таким образом дельта-9-десатурацию. Другие агенты, которые способны ингибировать SCD активность, включают тиажирные кислоты такие, как 9-тиастеариновая кислота (называемая также 8-нонилтиооктановая кислота) и другие жирные кислоты с тио-сложноэфирным фрагментом.

Существует большая потребность в низкомолекулярных ингибиторах SCD ферментной активности из-за доказанной в настоящее время непосредственной причастности SCD активности к распространенным процессам болезней человека: см., например, Attie, A.D. et al., "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", J. Lipid Res. (2002), Vol. 43, No. 11, p.p. 1899-907; Cohen, P. et al., "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin mediated weight loss", Science (2002), Vol. 297, No. 5579, p.p. 240-3, Ntambi, J. M. et al., "Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2002), Vol. 99, No. 7, p.p. 11482-6, Gutierrez-Juarez, R. et al. "Critical role of stearoyl CoA desaturase-1 (SCD1) in the onset of diet-induced hepatic insulin

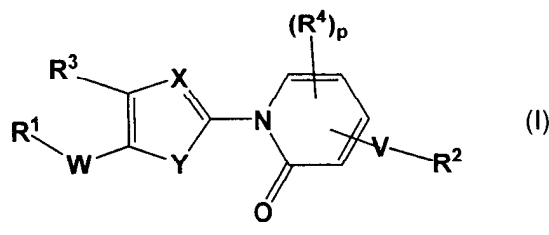
resistance”, J. Clin. Invest. (2006), Vol 116, No. 6, p.p. 1686-95, Dobrzyn A. and Dobrzyn P. “Stearoyl-CoA desaturase – a new player in skeletal muscle metabolism regulation”, J. Physiol. Pharmacol. (2006), Vol 57 Suppl. 10, p.p. 31-42, Sampath, H. et al., “Stearoyl-CoA Desaturase-1 mediates the pro-lipogenic effects of dietary saturated fat”, J. Biol. Chem., (2007), Vol. 282, No. 4, p. p. 2483-93, Xu H. et al., “Hepatic knockdown of stearoyl-CoA desaturase 1 via RNA interference in obese mice decreases lipid content and changes fatty acid composition”, Front. Biosci. (2007), Vol. 12, p.p 3781-94.

Настоящее изобретение решает эту проблему, предоставляя новые лекарственно-подобные классы соединений, которые применяются для модулирования SCD активности и регулирования липидных уровней, в частности липидных уровней плазмы, которые применяются в лечении SCD-опосредуемых болезней таких, как болезни, относящиеся к дислипидемии и заболеваниям липидного метаболизма, в частности, болезней, связанных с повышенными липидными уровнями, сердечно-сосудистых болезней, диабета, ожирения, метаболического синдрома и им подобных.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение предлагает гетероциклические производные, которые модулируют активность стеароил-КоА десатуразы. Способы применения таких производных для модулирования активности стеароил-КоА десатуразы и фармацевтические композиции, включающие такие производные, также включены в данное изобретение.

Согласно одному аспекту, изобретение предлагает соединения формулы (I):



где

V выбирают из $-N(R^5)C(O)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-OC(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)O-$, $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$, $-O-$, $-N(R^5)-$, $-S-$, $-S(O)_t-$, $-N(R^5)S(O)_t-$, $-S(O)_tN(R^5)-$, $-OS(O)_2-$, $-OS(O)_2N(R^5)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^5)C(=N(R^{5a}))NR^5-$, $-N(R^5)C(=S)NR^5-$

$-N(R^5)((R^{5a})N=C)-$, $-C(=N(R^{5a}))N(R^5)-$, алкилена, алкенилена, алкинилена, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила или простой связи;

W выбирают из $-N(R^5)C(O)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-OC(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)O-$,
 $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$, $-O-$, $-N(R^5)-$, $-S-$, $-S(O)_t-$, $-N(R^5)S(O)_t-$, $-S(O)_tN(R^5)-$,
 $-OS(O)_2N(R^5)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^5)C(=N(R^{5a}))NR^5-$,
 $-N(R^5)((R^{5a})N=C)-$,

$-C(=N(R^{5a}))N(R^5)-$, арила, гетероарила, гетероциклила, алкинилена, алкенилена, алкилена или простой связи;

X выбирают из C(H) или N;

Y выбирают из S, O, N(H) или N(CH₃);

p обозначает 0, 1, 2 или 3;

t обозначает 1 или 2;

R¹ выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, алкоксигруппу, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил; или

R¹ обозначает многоциклическую структуру, содержащую от 2 до 4 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть сконденсированы друг с другом;

R² выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, алкоксигруппу, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, галоалкил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил; или

R² обозначает многоциклическую структуру, содержащую от 2 до 4 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть сконденсированы друг с другом;

R³ выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкоксигруппу, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, арил, аралкил, гетероарил, галогруппу, галоалкил, тригалоалкоксигруппу, цианогруппу и $-N(R^5)_2$;

R^4 выбирают из группы, включающей алкил, гидроксиалкил, циклоалкилалкил, аралкил, галогруппу, галоалкил, $-OCF_3$, $-OC(H)F_2$ и цианогруппу;

или две соседние R^4 группы, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовать циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, а оставшиеся R^4 группы, если они присутствуют, имеют значения, указанные выше;

R^5 выбирают из группы, включающей водород, арил, алкил, гетероарил, гетероциклил, галоалкил, гидроксиалкил, циклоалкилалкил и аралкил;

R^{5a} выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкилалкил и цианогруппу;

их стереоизомер, энантиомер, таутомер, их фармацевтически приемлемую соль, их фармацевтическую композицию или их пролекарство.

В следующем аспекте изобретение предлагает способы лечения SCD-опосредуемой болезни или заболевания у млекопитающих, предпочтительно человека, заключающиеся во введении млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, представленного выше.

В следующем аспекте изобретение предлагает соединения или фармацевтические композиции, применяемые в лечении, профилактике и/или диагностировании болезней или заболеваний, связанных с SCD биологической активностью, таких, как болезни, включающие сердечно-сосудистые заболевания и/или метаболический синдром (включая дислипидемию, инсулиновую резистентность и ожирение).

В следующем аспекте изобретение предлагает способы профилактики или лечения болезней или заболеваний, связанных с повышенными липидными уровнями такими, как липидные уровни плазмы, в частности, повышенные триглицеридные или холестериновые уровни, у пациентов, пораженных заболеваниями, связанными с наличием таких повышенных уровней, заключающиеся во введении названным пациентам терапевтически или профилактически эффективного количества композиции, представленной в данном описании. Настоящее изобретение относится также к новым соединениям, обладающим терапевтической способностью понижать уровень

липидов у животных, в частности, понижать уровни триглицеридов и холестерина.

В следующем аспекте изобретение предлагает фармацевтические композиции, включающие соединения по изобретению, представленные выше, и фармацевтически приемлемые наполнители. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая соединение по изобретению в фармацевтически приемлемом носителе и в количестве, эффективном для модулирования триглицеридного уровня, или для лечения болезней, связанных с дислипидемией, и заболеваний, связанных с липидным метаболизмом, которая вводится животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку. В варианте такая композиция вводится пациенту с повышенным липидным уровнем таким, как повышенный уровень триглицеридов или холестерина в плазме, и в количестве присутствующего в ней соединения, эффективном для понижения липидного уровня.

В следующем аспекте изобретение предлагает способы лечения пациента, или защиты пациента от развития болезни или заболевания, опосредованных стеарил-КоА десатуразой (SCD), заключающиеся во введении пациенту, подверженному такой болезни или заболеванию, или риску развития такой болезни или заболевания, терапевтически эффективного количества соединения, ингибирующего активность SCD.

В следующем аспекте, изобретение предлагает способы лечения ряда болезней, включающих липидный метаболизм и/или липидный гомеостаз, применяющие соединения, идентифицируемые методами, раскрытыми в данном описании. В соответствии с этим в данном описании из ряда соединений, обладающих такой активностью, основанной на анализе скрининга для идентификации из библиотеки тестируемых соединений, раскрыт терапевтический агент, который модулирует биологическую активность названной SCD, и применяется в лечении расстройств или заболеваний у человека, связанных с уровнем липидов в сыворотке, таких, как триглицериды, ЛОНП, ЛВП, ЛНП и/или общий холестерин. В следующем аспекте, изобретение предлагает применение соединений по изобретению, представленных выше, для

получения лекарственного средства для лечения SCD-опосредуемой болезни или заболевания у млекопитающих, предпочтительно человека.

Следует понимать, что объем изобретения, относящийся к соединениям формулы (I), не предполагает содержание соединений, которые известны, включая, не лимитируя, любые специфические соединения, которые раскрыты и/или заявлены в следующих публикациях: РСТ патентная заявка WO 00/25768; РСТ патентная заявка WO 99/47507; РСТ патентная заявка WO 01/60458; РСТ патентная заявка WO 01/60369; РСТ патентная заявка WO 94/26720; европейская патентная заявка 0 438 230; европейская патентная заявка 1 184 442; СА 2 114 178; и патент США 5 334 328; патент США 5 310 499; и патентная заявка США 2003/0127627.

Детальное описание изобретения

Определения

Перед некоторыми химическими группами, упомянутыми в данном описании, введены короткие обозначения, указывающие на общее число атомов углерода, содержащихся в данной химической группе. Например, C₇-C₁₂алкил обозначает алкильную группу, определение которой дано ниже, содержащую в общем от 7 до 12 атомов углерода, а C₄-C₁₂циклоалкилалкил обозначает циклоалкилалкильную группу, определение которой дано ниже, содержащую в общем от 4 до 12 атомов углерода. В общее число углеродных атомов, указанных в предшествующих коротких обозначениях, не входят атомы углерода, которые могут содержаться в заместителях при указанной группе.

Таким образом, в описании и формуле изобретения, если не указано иначе, используются термины, имеющие следующие значения: "цианогруппа" относится к

-CN радикалу; "гидроксигруппа" относится к -ОН радикалу; "нитрогруппа" относится к -NO₂ радикалу; "аминогруппа" относится к -NR¹⁴ или NR¹⁵ радикалу; "меркаптогруппа" относится к -SR радикалу; "кислота" относится к -COOH радикалу; "трифторметил" относится к -CF₃ радикалу;

Термин "алкил" относится к линейному или разветвленному углеводородному цепному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, насыщенному, имеющему от одного до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода или от одного

до шести атомов углерода, соединенному с остатком молекулы простой связью, например, метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изо-пропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил), и им подобные. Если в описании специально не

5 указано иначе, алкильная группа может быть необязательно замещена одной или более из следующих групп: алкил, алкенил, галогруппа, цианогруппа, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил,

10 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$ и $-\text{S}(\text{O})_i\text{N}(\text{R}^{14})_2$, и каждый R^{14} обозначает независимо водород, алкил, галоалкил, циклоалкил,

15 циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{16} обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

20 Термин "алкенил" относится к линейному или разветвленному углеводородному цепному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему, по крайней мере, одну двойную связь,

25 имеющему от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от двух до восьми атомов углерода или от двух до шести атомов углерода, соединенному с остатком молекулы простой связью, например, этинил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и им подобные. Если в описании специально не

30 указано иначе, алкенильная группа может быть необязательно замещена одной или более из следующих групп: алкил, алкенил, галогруппа, галоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$ и $-\text{S}(\text{O})_i\text{N}(\text{R}^{14})_2$, и каждый R^{14} обозначает независимо водород, алкил,

40 галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{16} обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

45 Термин "алкинил" относится к линейному или разветвленному углеводородному цепному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему, по крайней мере, одну тройную связь,

50

имеющему от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от двух до восьми атомов углерода или от двух до шести атомов углерода, соединенному с остатком молекулы простой связью. Если в описании специально не указано
 5 иначе, алкенильная группа может быть необязательно замещена одной или более из следующих групп: алкил, алкенил, галогруппа, галоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил,
 10 гетероарилалкил, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$, $-S-$, $-S(O)_tOR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, и $-S(O)_tN(R^{14})_2$ и каждый R^{14} обозначает независимо водород, алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил,
 15 гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{16} обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термины "алкилен" и "алкиленовая цепь" относятся к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остаток молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из атомов углерода
 25 и водорода, содержащей, по крайней мере, одну двойную связь, и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода, или от одного до шести атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и им подобные. Алкиленовая цепь может быть присоединена к остатку молекулы и радикальной группе посредством одного атома углерода внутри цепи или посредством двух любых атома углерода внутри
 35 цепи. Если в описании специально не указано иначе, алкиленовая цепь может быть необязательно замещена одной или более из следующих групп: алкил, алкенил, галогруппа, цианогруппа, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$,
 40 $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$, $-S-$, $-S(O)_tOR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$ и $-S(O)_tN(R^{14})_2$; и каждый R^{14} обозначает независимо водород, алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{16} обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термины "алкенилен" и "алкениленовая цепь" относятся к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остаток молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей, по крайней мере, одну двойную связь, и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода или от двух до шести атомов углерода, например, этенилен, пропенилен, н-бутенилен и им подобные. Если в описании специально не указано иначе, алкениленовая цепь может быть необязательно замещена одной или более из следующих групп: алкил, алкенил, галогруппа, цианогруппа, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$, $-S-$, $-S(O)_tOR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$ и $-S(O)_tN(R^{14})_2$, и каждый R^{14} обозначает независимо водород, алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{16} обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термины "алкинилен" и "алкиниленовая цепь" относятся к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остаток молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей, по крайней мере, одну тройную связь, и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода или от двух до шести атомов углерода, например, такой, как пропинилен, н-бутилилен и им подобные. Если в описании специально не указано иначе, алкениленовая цепь может быть необязательно замещена одной или более из следующих групп: алкил, алкенил, галогруппа, цианогруппа, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$, $-S-$, $-S(O)_tOR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$ и $-S(O)_tN(R^{14})_2$, и каждый R^{14} обозначает независимо водород, алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{16} обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "алкоксигруппа" относится к радикалу формулы $-OR_a$, где R_a обозначает алкильный радикал, определение которого дано выше. Алкильная часть алкоксирадикала может быть необязательно замещена, как описано выше для алкильного радикала.

Термин "алкоксиалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-O-R_a$, где R_b обозначает алкиленовую цепь, как описано выше, и R_a обозначает алкильный радикал, определение которого дано выше. Атом кислорода может быть соединен с любым атомом углерода в алкиленовой цепи и в алкильном радикале. Алкильная часть алкоксиалкильного радикала может быть необязательно замещена, как это определено выше для алкильной группы. Алкиленовая цепная часть алкоксиалкильного радикала может быть необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи.

Термин "арил" относится к ароматической или многокольцевой углеводородной кольцевой системе, включающей только атомы водорода и углерода, и содержащей от 6 до 19 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода, где кольцевая система может быть частично насыщена. Арильные группы включают, не лимитируя, такие группы, как флуоренил, фенил, инденил и нафтил. Если в описании специально не указано иначе, термин "арил" или приставка "ар-" (такая, как в термине "аралкил") обозначает включение арильных радикалов, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей алкил, алкенил, алкинил, галогруппу, галоалкил, цианогруппу, нитрогруппу, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$, $-S-$, $-R^{15}-S(O)OR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ и $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, и каждый R^{14} обозначает независимо водород, алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый R^{15} обозначает независимо простую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь; и каждый R^{16} обозначает алкил, галоалкил, циклоалкил,

циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "аралкил" относится к радикалу формулы $-R_aR_b$, где R_a обозначает алкиленовую цепь по определению выше и R_b обозначает один или более арильных радикалов, определение которых дано выше, например, бензил, дифенилметил и им подобных. Арильная часть аралкильного радикала может быть необязательно замещена, как это описано выше для арильной группы. Алкиленовая цепная часть аралкильного радикала может быть необязательно замещена, как описано выше для алкильной группы.

Термин "аралкенил" относится к радикалу формулы $-R_aR_b$, где R_a обозначает алкениленовую цепь, как определено выше, и R_b обозначает один или более арильных радикалов по определению выше, который может быть необязательно замещенным по определению выше. Арильная часть аралкенильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено выше для арильной группы. Алкениленовая цепь аралкенильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для алкенильной группы.

Термин "арилоксигруппа" относится к радикалу формулы $-OR_b$, где R_b обозначает арильную группу по определению выше. Арильная часть арилоксирадикала может быть необязательно замещенной по определению выше.

Термин "циклоалкил" относится к стабильному неароматическому или полициклическому углеводородному радикалу, включающему только атомы углерода и водорода, содержащему от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно от трех до двенадцати атомов углерода или от трех до шести атомов, и который является насыщенным или ненасыщенным и соединен с остатком молекулы простой связью, например, такому, как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, декалинил и им подобным. Если в описании специально не указано иначе, термин "циклоалкил" подразумевает включение циклоалкильных радикалов, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей алкил, алкенил, галогруппу, галоалкил, цианогруппу, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил,

гетероарилалкил, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$,
 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$,
 $-S-$,
 $-R^{15}-S(O)OR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ и $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, и каждый R^{14} независимо
 обозначает водород, алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил,
 аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил;
 каждый R^{15} независимо обозначает простую связь или линейную или
 разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь; и каждый R^{16} обозначает
 алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил,
 гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "циклоалкилалкил" относится к радикалу формулы $-R_aR_d$, где R_a
 обозначает алкиленовую цепь по определению выше, и R_d обозначает
 циклоалкильный радикал по определению выше. Алкиленовая цепь и
 циклоалкильный радикал могут быть необязательно замещенными, как это
 определено выше.

Термин "конденсированный" относится к любой циклической структуре,
 приведенной в описании, которая конденсирована с любой существующей
 кольцевой структурой в соединениях по изобретению. В случае, когда
 конденсированное кольцо является гетероциклильным кольцом или
 гетероарильным кольцом, любой атом углерода существующей кольцевой
 структуры, который становится частью конденсированного гетероциклильного
 кольца или конденсированного гетероарильного кольца может быть заменен
 атомом азота.

Термин "галогруппа" относится к брому, хлору, фтору или йоду.

Термин "галоалкил" относится к алкильному радикалу по определению
 выше, который замещен одним или более галорадикалов, по определению выше,
 например, таким, как трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-
 трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1-бромметил-2-
 бромэтил, и им подобным. Алкильный фрагмент галоалкильного радикала может
 быть необязательно замещенным по определению выше на алкильную группу.

"Гетероциклил" относится к стабильному от 3-до 18-членному
 неароматическому кольцевому радикалу, который состоит из атомов углерода и

из от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу. По данному изобретению гетероциклический радикал может быть моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклическом радикале могут быть необязательно окисленными; атом азота может быть необязательно алкилированным/замещенным; и гетероциклический радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры таких гетероциклических радикалов включают, не лимитируя, диоксолонил, декагидроизохинолил, имидазолил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тританил, тетрагидропиранил, тиоморфолил, тиаморфолил, 1-оксотиоморфолил и 1,1-диоксотиоморфолил. Если в описании специально не указано иначе, термин "гетероцикл" обозначает гетероциклические радикалы по определению выше, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей алкил, алкенил, галогруппу, галоалкил, цианогруппу, оксогруппу, тиоксогруппу, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$, $-S-$, $-R^{15}-S(O)OR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ и $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, и каждый R^{14} независимо выбирают из водорода, алкила, галоалкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероцикла, гетероциклалкила, гетероарила или гетероарилалкила; каждый R^{15} независимо выбирают из простой связи или линейной или разветвленной алкиленовой или алкениленовой цепи; и каждый R^{16} обозначает алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "гетероциклалкил" относится к радикалу формулы $-R_aR_e$, где R_a обозначает алкиленовую цепь по определению выше, и R_e обозначает

гетероциклический радикал по определению выше, и, если гетероциклический является азотсодержащим гетероциклическим, гетероциклический может быть соединен с алкильным радикалом по атому азота. Алкильный фрагмент

гетероциклического радикала может быть необязательно замещенным, по определению выше, на алкильную группу. Гетероциклический фрагмент гетероциклического радикала может быть необязательно замещенным, как это определено выше, на гетероциклическую группу.

Термин "гетероарил" относится к от 5 до 18-членному ароматическому циклическому радикалу, который состоит из атомов углерода и из от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу. Согласно данному изобретению, гетероарильный радикал может быть моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно алкилированным/замещенным. Примеры включают, не лимитируя, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензотиадиазолил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопуранил, бензопуранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил. Если в описании специально не указано иначе, термин "гетероарил" обозначает гетероарильные радикалы по определению выше, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей алкил, алкенил, галогруппу, галоалкил, цианогруппу, оксогруппу, тиоксогруппу, нитрогруппу, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклический, гетероциклический алкил,

гетероарил, гетероарилалкил, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$,
 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$,
 $-S-$,
 $-R^{15}-S(O)OR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ и $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, и каждый R^{14} независимо
 обозначает водород, алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил,
 аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил;
 каждый R^{15} независимо обозначает простую связь или линейную или
 разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь; каждый R^{16} обозначает
 алкил, галоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил,
 гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R_aR_f$, где R_a
 обозначает алкиленовую цепь по определению выше и R_f обозначает
 гетероарильный радикал по определению выше. Гетероарильный фрагмент
 гетероарилалкильного радикала может быть необязательно замещен, как это
 определено выше, на гетероарильную группу. Алкильный фрагмент
 гетероарилалкильного радикала может быть необязательно замещен по
 определению выше на алкильную группу.

Термин "гидроксиалкил" относится к радикалу формулы $-R_a-OH$, где R_a
 обозначает алкиленовую цепь по определению выше. Гидроксильная группа
 может быть присоединена к алкильному радикалу по любому атому углерода
 внутри алкильного радикала. Алкильный фрагмент гидроксиалкильной группы
 может быть необязательно замещен, как это определено выше, на алкильную
 группу.

Термин "тригалоалкоксигруппа" относится к радикалу формулы $-OR_g$, где
 R_g обозначает галоалкильную группу по определению выше, где три галогруппы
 замещены на алкил. Тригалоалкильный фрагмент тригалоалкоксигруппы может
 быть необязательно замещен, как это определено выше, галоалкильной группой.

Термин "полициклические структуры" относится к полициклическим
 системам, включающим от двух до четырех колец, где кольца независимо
 выбирают из циклоалкила, арила, гетероциклила или гетероарила по
 определению выше. Каждый циклоалкил может быть необязательно замещен,
 как это определено выше для циклоалкильной группы. Каждый арил может быть

необязательно замещен, как это определено выше, для арильной группы.

Каждый гетероциклил может быть необязательно замещен, как это определено выше для гетероциклильной группы. Каждый гетероарил может быть
5 необязательно замещен, как это определено выше для гетероарильной группы. Кольца могут быть соединены друг с другом посредством простых связей или могут быть сконденсированы друг с другом.

10 Термин "пролекарство" подразумевает соединение, которое может быть превращено в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение по изобретению. Так, термин "пролекарство" относится к
15 метаболическому предшественнику соединения по изобретению, которое является фармацевтически приемлемым. Пролекарство может быть неактивным при введении его субъекту, нуждающемуся в этом, но превращается в условиях *in vivo* в активное соединение по изобретению. Пролекарства обычно быстро
20 превращаются в условиях *in vivo* в исходное соединение по изобретению, например, посредством гидролиза в крови или превращения в кишечнике или печени. Пролекарственное соединение часто имеет преимущество при
25 растворимости, тканевой совместимости или пролонгированном высвобождении в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), p.p. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Дискуссия относительно
30 пролекарств представлена в следующих публикациях: Higuchi, T., et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, Anglican
35 Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых включены в описание посредством ссылок.

Термин "пролекарство" подразумевает также включение ковалентно
40 связанных носителей, которые высвобождают активное соединение по изобретению в условиях *in vivo*, когда такое пролекарство вводится млекопитающему субъекту. Пролекарства соединений по изобретению могут
45 быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в соединении по изобретению, таким образом, чтобы модификации затем могли быть удалены путем отщепления с использованием обычно применяемых
50 методов или в условиях *in vivo* с образованием исходного соединения по изобретению. Пролекарства включают соединения по изобретению, в которых

гидроксигруппа, аминогруппа или меркаптогруппа или кислотная группа
связаны с любой группой так, что когда пролекарство соединения по
изобретению вводят млекопитающему субъекту, происходит отщепление с
5 образованием свободных гидроксигруппы, аминогруппы, меркаптогруппы или
кислотной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, не
лимитируя, ацетатные, формиатные или бензоатные производные спиртовых или
10 амиды аминовых функциональных групп в соединениях по изобретению, и им
подобные.

Термины "стабильное соединение" и "стабильная структура"
15 подразумевают включение соединения, которые достаточно прочны, чтобы
сохранить пригодную степень чистоты при выделении его из реакционной смеси
и превращении в эффективный терапевтический агент.

Термин "млекопитающий субъект" включает человека и домашних
20 животных таких, как кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы,
лошади, кролики и им подобные.

Термины "необязательный" или "необязательно" подразумевают, что
25 описанный впоследствии случай или обстоятельства могут иметь, а могут и не
иметь места, и что описание включает примеры, где названные случай или
обстоятельства имеют место и примеры, в которых они не имеют места.

Например, "необязательно замещенной арил" подразумевает, что арильный
30 радикал как может, так и не может быть замещенным, и что описание включает
как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие
заместителей.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и
наполнитель" включает, не лимитируя, любые активизирующие добавки, носители,
40 наполнители, смазки, подсластители, разбавители, консерванты,
красители/пигменты, усилители вкуса, поверхностно-активные вещества,
смачивающие агенты, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты,
стабилизаторы, изотонические агенты, растворители или эмульгаторы, которые
45 утверждены в United States Food и Drug Administration в качестве приемлемых
для человека и домашних животных.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает как кислотно-
50 аддитивные, так и основно-аддитивные соли.

Термин "фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль"

относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, и которые не являются нежелательными с биологической или других точек зрения, и которые образуются с неорганическими кислотами такими, как, не лимитируя, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и им подобные, и органическими кислотами такими, не лимитируя, как уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспартамовая кислота, бензосульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламовая кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, слизевая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себадиновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и им подобные.

Термин "фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль"

относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот и которые не являются нежелательными с биологической или других точек зрения. Эти соли получают путем

присоединения неорганических оснований или органических оснований к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, не лимитируя, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и им подобные. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, не лимитируя, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая замещенные амины натурального происхождения, циклических аминов и основных ионо-обменных смол такие, как соли аммония, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, диэтанолamina, этаноламина, деанола, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, гидабамина, холина, бетаина, бенетамина, бензатина, этилендиамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, триэтанолamina, трометамина, пуринов, пиперазина, пиперидина, N-этилпиперидина, полиаминовых смол, и им подобные. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

При кристаллизации соединения по изобретению часто образуют сольваты. Используемый в описании термин "сольват" относится к агрегату, включающему одну или более молекул соединения по изобретению с одной или более молекулой растворителя. В качестве растворителя может быть использована вода и в этом случае сольват является гидратом. Альтернативно, растворитель может быть органическим растворителем. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата, включая моногидрат, дигидрат, хемигидрат, сесквигидрат, тригидрат, тетрагидрат и им подобные, а также в виде соответствующих сольватных форм. Соединение по изобретению может быть истинным сольватом, в то время как в других случаях, в соединении по изобретению может просто оставаться случайная вода или смесь воды с некоторым случайным количеством растворителя.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции соединения по изобретению и среды, в общем приемлемой для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например, человеку.

Такая среда включает все фармацевтически приемлемые носители, разбавители или наполнители.

5 Термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения по изобретению, которое при введении
млекопитающему, предпочтительно человеку, является достаточным для
10 эффективного лечения SCD-опосредуемой болезни или болезненного состояния у млекопитающего, предпочтительно, человека. Количество соединения по изобретению, которое составляет "терапевтически эффективное количество",
может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести,
15 возраста и массы тела млекопитающего, подлежащего лечению, но обычно может быть установлено любым специалистом в области техники, имеющим профессиональный опыт и отношение к области, рассматриваемой в данном изобретении.
20

Термины "обработка" или "лечение", используемые в данном описании, охватывают лечение болезни или заболевания, представляющих интерес для
25 млекопитающих, предпочтительно человека, имеющих такие болезни или заболевания, и включают: (i) профилактику болезни или заболевания, встречающихся у млекопитающих, в частности, когда такие млекопитающие предрасположены к подобным заболеваниям, но которые не диагностируются
30 пока ещё, как тяжелые; (ii) ингибирование болезни или заболевания, то есть, задержка его развития; (iii) облегчение болезни или заболевания, то есть, способность вызывать регрессию болезни или заболевания; или (iv) снятие
35 симптомов болезни или заболевания, то есть, снятие симптомов, характерных для данной болезни или заболевания.

Используемые в данном описании термины "болезнь" и "заболевание"
40 могут чередоваться или могут различаться в том смысле, что конкретная болезнь или заболевание вызываются неустановленным пока агентом (так, что этиология еще не разработана), и поэтому не могут быть еще признаны болезнью, а только болезненным состоянием или синдромом, при которых более или менее
45 клинически идентифицирован специфический набор симптомов.

Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли
могут иметь один или более асимметрических центров, что вследствие этого
50 приводит к энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным формам,

которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии, как (*R*)- или (*S*)-, или как (*D*)- или (*L*)- для аминокислот. Настоящее изобретение подразумевает включение всех возможных изомеров, а также их рацемических и оптически чистых форм. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)-, или (*D*)- и (*L*)- изомеры могут быть получены при использовании хирального синтеза или хиральных реагентов, или путем разделения с помощью стандартных методов таких, как ВЭЖХ с использованием хиральной колонки. В случае, когда описанные здесь соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и при этом специально не указано иначе, имеется в виду, что соединения включают оба *E* и *Z* геометрических изомера. Таким образом, подразумевается, что все таутомерные формы также должны быть включены.

Термин "стереоизомер" относится к соединениям, состоящим из одинаковых атомов, соединенных одинаковыми связями, имеющим трехмерные пространственные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение рассматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых не являются зеркальным отображением друг друга.

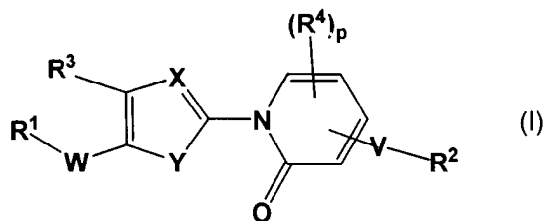
Термин "таутомер" относится к переходу протона от одного атома молекулы к другому атому той же самой молекулы. Настоящее изобретение включает таутомеры любого из названных соединений.

В объем настоящего изобретения включены также все промежуточные соединения формулы (I) и все полиморфные модификации упомянутых выше образцов и их кристаллические формы.

В данном описании использованы протокольные химические названия и структурные схемы в соответствии с особенностями химических наименований, применяемых ChemDraw версии 10.0 программного обеспечения (предоставленного Cambridgesoft® Corp., Cambridge, MA).

Варианты осуществления изобретения

В одном варианте по изобретению предлагаются соединения формулы (I):



где

V выбирают из $-N(R^5)C(O)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-OC(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)O-$, $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$, $-O-$, $-N(R^5)-$, $-S-$, $-S(O)_t-$, $-N(R^5)S(O)_t-$, $-S(O)_tN(R^5)-$, $-OS(O)_2N(R^5)-$,

$-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^5)C(=N(R^{5a}))NR^5-$, $-N(R^5)C(=S)NR^5-$, $nN(R^5)((R^{5a})N=)C-$,

$-C(=N(R^{5a}))N(R^5)-$, алкилена, алкенилена, алкинилена, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила или простой связи;

W выбирают из $-N(R^5)C(O)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-OC(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)O-$, $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$, $-O-$, $-N(R^5)-$, $-S-$, $-S(O)_t-$, $-N(R^5)S(O)_t-$, $-S(O)_tN(R^5)-$, $-OS(O)_2N(R^5)-$,

$-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^5)C(=N(R^{5a}))NR^5-$, $-N(R^5)((R^{5a})N=)C-$, $-C(=N(R^{5a}))N(R^5)-$, арила, гетероарила, гетероциклила, алкинилена, алкенилена, алкилена или простой связи;

X выбирают из C(H) или N;

Y выбирают из S, O, N(H) или N(CH₃);

p обозначает 0, 1, 2 или 3;

t обозначает 1 или 2;

R¹ выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, алкоксигруппу, гидроксильный алкил, алкоксильный алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

или R¹ обозначает многокольцевую структуру, содержащую от 2 до 4 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть сконденсированы друг с другом;

R² выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, алкоксигруппу, гидроксильный алкил, алкоксильный алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, галоалкил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил; или

R^2 обозначает многоциклическую структуру, содержащую от 2 до 4 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть
 5 сконденсированы друг с другом;

R^3 выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкоксигруппу, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, арил, аралкил, гетероарил, галогруппу, галоалкил, тригалоалкоксигруппу, цианогруппу и
 10 $-N(R^5)_2$;

R^4 выбирают из группы, включающей алкил, гидроксиалкил, циклоалкилалкил, аралкил, галогруппу, галоалкил, $-OCF_3$, $-OC(H)F_2$ и цианогруппу;

или две соседние R^4 группы, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовать циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, а оставшиеся R^4 группы, если они присутствуют, имеют значения, указанные выше;

R^5 выбирают из группы, включающей водород, арил, алкил, гетероарил, гетероциклил, галоалкил, гидроксиалкил, циклоалкилалкил и аралкил;

R^{5a} выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкилалкил и цианогруппу;

их стереоизомер, энантиомер, таутомер, их фармацевтически приемлемая соль, их фармацевтическая композиция или их пролекарство.

Еще один вариант по изобретению представлен формулой (I), где X обозначает C(H) и Y обозначает S;

V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из $-N(R^5)C(O)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-C(O)O-$ или простой связи;

r обозначает 0, 1, 2 или 3;

R^1 выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкинил, гидроксиалкил, алкоксигруппу, алкоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, галоалкил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

или R^2 обозначает многоциклическую структуру, содержащую от 2 до 4 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть
 5 сконденсированы друг с другом;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;

R^4 обозначает алкил или галоалкил; и

10 R^5 выбирают из группы, включающей водород или алкил.

Еще один вариант по изобретению представлен соединением формулы (I), где X обозначает N, и Y обозначает S;

15 V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из $-N(R^5)C(O)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-C(O)O-$ или простой связи; р обозначает 0, 1, 2 или 3;

20 R^1 выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкинил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

25 или R^2 обозначает многокольцевую структуру, содержащую от 2 до 3 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть
 30 сконденсированы друг с другом;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;

35 R^4 обозначает алкил или CF_3 ; и

R^5 выбирают из группы, включающей водород или алкил.

Еще один вариант по изобретению представлен соединением формулы (I), где X обозначает N, и Y обозначает $N-CH_3$ или NH;

40 V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из $-N(R^5)C(O)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ или простой
 45 связи;

р обозначает 0, 1, 2 или 3;

R^1 выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкинил, гидроксилалкил, алкоксигруппу, алкоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, галоалкил, аралкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

или R^2 обозначает многоциклическую структуру, содержащую от 2 до 4 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть сконденсированы друг с другом;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;

R^4 обозначает алкил, галогруппу и галоалкил;

или две соседние R^4 группы, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовать циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, а оставшиеся R^4 группы, если они присутствуют, имеют значения, описанные выше; и

R^5 выбирают из группы, включающей водород или алкил.

Еще один вариант по изобретению представлен соединением формулы (I), где

X выбирают из CH или N;

Y выбирают из S, O, N(H) или N(CH₃);

V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из -N(R⁵)C(O)-, -C(O)N(R⁵)-, -C(O)O- или простой связи;

r обозначает 0, 1, 2 или 3;

R^1 выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, аралкил, алкоксигруппу, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, алкоксигруппу, гидроксилалкил, алкоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, галоалкил, аралкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

или R^2 обозначает многокольцевую структуру, содержащую от 2 до 4 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть сконденсированы друг с другом;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;

R^4 обозначает алкил или галоалкил; и

R^5 выбирают из группы, включающей водород или алкил

Еще один вариант по изобретению представлен соединением формулы (I), где

X выбирают из CH или N;

Y выбирают из S, O, N(H) или N(CH₃);

V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из -N(R⁵)C(O)- или -C(O)O-;

r обозначает 0, 1, 2 или 3;

R^1 выбирают из группы, включающей алкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил и гетероарилалкил;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, алкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

или R^2 обозначает многоциклическую структуру, содержащую от 2 до 3 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть сконденсированы друг с другом;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;

R^4 обозначает галоалкил или алкил; и

R^5 выбирают из группы, включающей водород или алкил.

Еще один вариант по изобретению представлен соединением формулы (I),

где

X выбирают из CH или N;

Y выбирают из S, O, N(H) или N(CH₃);

V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из -N(R⁵)C(O)- или -C(O)O-;

r обозначает 0, 1, 2 или 3;

R^1 выбирают из группы, включающей алкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил и гетероарилалкил;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, алкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

или R^2 обозначает многокольцевую структуру, содержащую от 2 до 3 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть
 5 сконденсированы друг с другом;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;

R^4 обозначает галоалкил или алкил; и

10 R^5 выбирают из группы, включающей водород или алкил.

Еще один вариант по изобретению представлен соединением формулы (I),
 где

15 X выбирают из CH или N;

Y выбирают из S, O, NH или N-CH₃;

V выбирают из -O- или простой связи;

20 W выбирают из -N(R⁵)C(O)- или -C(O)O-;

r обозначает 0, 1, 2 или 3;

R^1 выбирают из группы, включающей алкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил и гетероарилалкил;

25 R^2 выбирают из группы, включающей водород, алкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

30 или R^2 обозначает многокольцевую структуру, содержащую от 2 до 3 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть
 35 сконденсированы друг с другом;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;

R^4 обозначает алкил или галоалкил; и

40 R^5 выбирают из группы, включающей водород или алкил.

Еще один вариант по изобретению представлен соединением формулы (I),
 где

45 V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из -N(R⁵)C(O)- или -C(O)O-;

r обозначает 0, 1, 2 или 3;

R^1 выбирают из группы, включающей алкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил и гетероарилалкил;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, алкил, гидроксилалкил, алкоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

или R^2 обозначает многокольцевую структуру, содержащую от 2 до 3 колец, где кольца независимо выбирают из группы, включающей циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил, и где некоторые или все кольца могут быть конденсированы друг с другом;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;

R^4 обозначает галоалкил или алкил; и

R^5 выбирают из группы, включающей водород или алкил.

В одном варианте предлагаются способы по изобретению, направленные непосредственно на лечение и/или профилактику болезней, опосредованных стеарил-CoA десатуразой (SCD), в частности, человеческой SCD (hSCD), предпочтительно болезней, связанных с дислипидемией, и заболеваний липидного метаболизма, и в частности, болезней, связанных с повышенными уровнями липидов в плазме, сердечно-сосудистых болезней, диабета, ожирения, метаболического синдрома, дерматологических заболеваний и им подобных, заключающиеся во введении эффективного количества соединения по изобретению.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей соединения по изобретению. В одном варианте изобретение относится к композиции, включающей соединение по изобретению в фармацевтически приемлемом носителе и в количестве, эффективном для модулирования триглицеридных уровней или для лечения болезней, связанных с дислипидемией, и заболеваний липидного метаболизма, которая вводится животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку. В другом варианте такой композиции пациенту, имеющему повышенный уровень липидов, например, повышенный уровень триглицеридов или холестерина, вводится композиция по изобретению, содержащая названное соединение по изобретению в количестве, эффективном для понижения названного липидного уровня.

Применение и тестирование соединений по изобретению

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам применения соединений и фармацевтических композиций для лечения и/или профилактики болезней, опосредуемых стеароил-СоА десатуразой (SCD), в частности, человеческой SCD (hSCD), предпочтительно болезней, связанных с дислипидемией, и заболеваний липидного метаболизма, и в частности, болезни, связанной с повышенными липидными уровнями в плазме, в частности, сердечно-сосудистых болезней, диабета, ожирения, метаболического синдрома, дерматологических заболеваний и им подобных, заключающимся во введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества SCD модулирующего, в частности, ингибирующего агента.

В общем, настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики пациента от развития болезни, связанной с дислипидемией, и/или заболеваний липидного метаболизма, когда липидные уровни у животного, в частности, у человека, превышают нормальный диапазон (то есть, имеет место аномальный липидный уровень такой, как повышенный липидный уровень в плазме), в частности, уровень выше нормального, предпочтительно, когда названным липидом является жирная кислота такая, как свободная или комплексная жирная кислота, триглицериды, фосфолипиды, или холестерин такой, когда ЛНП-холестериновые уровни повышены или ЛВП-холестериновые уровни понижены, или любая их комбинация, где названное липид-зависимое заболевание или болезнь является SCD-опосредуемой болезнью или заболеванием, заключающийся во введении пациенту - животному такому, как млекопитающее, или, в частности, человеку, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или фармацевтической композиции, включающей соединение по изобретению, где соединение модулирует активность SCD, предпочтительно человеческой SCD1.

Соединения по изобретению модулируют, предпочтительно ингибируют, активность человеческих SCD ферментов, в частности, человеческого фермента SCD1.

Общее значение соединений по изобретению в модуляции, в частности, ингибировании, активности SCD может быть определено при использовании аналитических данных, представленных ниже в примере 28.

Альтернативно, общее значение соединений в лечении заболеваний и болезней может быть установлено с помощью стандартных моделей на животных, принятых в технике для демонстрации эффективности соединений в лечении ожирения, диабета или повышенных триглицеридных или холестерина уровней или для улучшения толерантности к глюкозе. Такие модели включают Zucker obese *fa/fa* крыс (получены от Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)), или Zucker diabetic жирных крыс (ZDF/*GmiCrl-fa/fa*) (получены от Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)), и Sprague Dawley крыс (Charles Rivers), как описано для диет-индуцируемого ожирения (Ghibaudi, L. et al., (2002), *Obes. Res.* Vol. 10, pp. 956-963). Подобные модели были также разработаны на мышах.

Соединения по изобретению являются ингибиторами дельта-9 десатуразы и применяются для лечения болезней и заболеваний человеческого организма и других животных, включая все те человеческие болезни и заболевания, которые являются результатом отклоняющейся от нормы биологической активности дельта-9 десатуразы, или для улучшения состояния посредством модулирования биологической активности дельта-9 десатуразы.

Как определено в данном описании, SCD-опосредуемая болезнь или заболевание рассматривается как любая болезнь или заболевание, при которой активность SCD повышена, и/или где ингибирование активности SCD может быть продемонстрировано достигнутым симптоматическим улучшением состояния подлежащего лечению пациента. Как определено в данном описании, SCD-опосредуемая болезнь или заболевание включает, не лимитируя, болезнь или заболевание, которое является или связано с сердечно-сосудистой болезнью, дислипидемией, включая, но не лимитируя, заболевания, связанные с уровнями триглицеридов в сыворотке крови, гипертриглицеридемией, ЛОНП, ЛВП, ЛНП, индексом десатурации жирной кислоты (например, соотношение 18:1/18:0 жирной кислоты, или других кислот, по определению выше), холестерином, и общим холестерином, гиперхолестеролемией, а также заболеваний, связанных с холестерином (включая заболевания, характеризующиеся нарушением

обратимого транспорта холестерина), семейной комбинированной гиперлипидемией, коронарной сосудистой болезнью, атеросклерозом, болезнями сердца, цереброваскулярной болезнью (включая, но не лимитируя, инсульт, ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК)), периферической васкулярной болезнью и ишемической ретинопатией.

SCD-опосредуемая болезнь или заболевание также включает метаболический синдром (включая, но не лимитируя, дислипидемию, ожирение и инсулиновую резистентность, гипертензию, микроальбуминемию, гиперурицемию и гиперкоагуляцию), синдром X, диабет, инсулиновую резистентность, пониженную толерантность к глюкозе, инсулиннезависимый сахарный диабет, диабет II типа, диабет I типа, осложнения на почве диабета, заболевания, связанные с массой тела (включая, но не лимитируя, ожирение, избыточный вес, кахексию и анорексию), потерю веса, индекс массы тела и лептин-родственные болезни. В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения по изобретению следует применять для лечения сахарного диабета и/или ожирения.

Используемый в данном описании термин "метаболический синдром" обозначает клинический термин, применяемый для описания заболевания, включающего комбинацию диабета II типа, пониженную толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность, гипертензию, ожирение, увеличивающийся абдоминальный обхват (girth), гипертриглицеридемию, низкий уровень ЛВП, гиперурицемию, гиперкоагуляцию и/или микроальбуминемию. Американская Сердечная Ассоциация (The American Heart Association) открала справочную линию для диалога по вопросам метаболического синдрома, Grundy, S., et. al., (2006) Cardiol. Rev. Vol. 13, No. 6, p.p. 322-327.

SCD-опосредуемые болезнь или заболевание включают также жировую дистрофию печени, липолиз печени, гепатит, неалкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный гепатит, острую жировую дистрофию печени, жировую дистрофию печени при беременности, индуцируемый лекарствами гепатит, эритрогепатические заболевания, связанные с избыточным содержанием железа, наследственный гемохроматоз, гепатический фиброз, гепатический цирроз, гепатому и заболевания, связанные с ними.

SCD-опосредуемые болезнь или заболевание также включает, не
 лимитируя, болезнь или заболевание, которые существуют, или связаны с
 первичной гипертриглицеридемией, или гипертриглицеридемией, вторичной по
 отношению к заболеванию или болезни, такие, как гиперлипопротеинемия,
 семейный гистоцитический ретикулоз, дефицит липопротеинлипазы, дефицит
 аполипопротеина (такой, как ApoCII недостаточность или ApoE
 недостаточность), и им подобные, или гипертриглицеридемия неизвестной или
 неспецифической этиологии.

SCD-опосредуемая болезнь или заболевание также включает болезнь
 полиненасыщенной жирной кислоты (PUFA), или дерматологические
 заболевания, включая, не лимитируя, экзему, угри, псориаз, образование или
 профилактику келоидных рубцов, болезней, связанных с образованием или
 секретированием из мембран слизистой оболочки мононенасыщенных жирных
 кислот, воскообразных сложных эфиров и им подобных. Предпочтительно,
 соединения по изобретению, ингибирующие SCD активность, могут
 предотвращать или смягчать образование келоидных рубцов путем снижения
 выделения сальных желез, которое приводит обычно к их образованию.
 Исследование роли SCD ингибиторов в лечении угрей усовершенствовано
 открытием, что отсутствие у грызунов SCD1 гена влияет на состояние их глаз,
 кожи, шерсти (Zheng Y., et al. "SCD1 is expressed in sebaceous glands and is
 disrupted in the asebica mouse", Nat. Genet. (1999) 23:268-270. Miyazaki, M.,
 "Targeted Disruption of Stearoyl-CoA Desaturase 1 Gene in Mice Causes Atrophy of
 Sebaceous and Meibomian Glands и Depletion of Wax Esters in the Eyelid", J. Nutr.
 (2001), Vol. 131, p.p 2260-68., Binczek, E. et al., "Obesity resistance of the Stearoyl-
 CoA Desaturase -deficient mouse results from disruption of the epidermal lipid
 barrier and adaptive thermoregulation", Biol. Chem. (2007) Vol. 388 No. 4, p.p 405-
 18).

SCD-опосредуемые болезни или заболевания также включают воспаление,
 синуситы, астму, панкреатит, остеоартрит, ревматоидный артрит, цистический
 фиброз, и предменструальный синдром.

SCD-опосредуемые болезни или заболевания также включают, не
 лимитируя, болезни или заболевания, которые являются или связаны с раком,
 неоплазией, злокачественными образованиями, метастазом, опухолями

(доброкачественными или злокачественными), карциогенезом, гепатомой и им подобными.

SCD-опосредуемые болезни или заболевания также включают состояния, когда уменьшение массы тела или уменьшение мускульной массы тела является желательным, путем, например, укрепления мускульного телосложения.

Миопатия и липидная миопатия такие, как дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT I или CPT II) также включены в данный текст. Такое лечение применяется у человека и сельскохозяйственных животных, включающее введение домашним животным, таким, как коровы, свиньи или птицы, или любым другим животным, триглицерид-понижающих препаратов, и/или обеспечивающих снижение жира в мясных продуктах, и/или сохраняющих здоровье животных.

SCD-опосредуемые болезни или заболевания также включают болезни или заболевания, которые являются или связаны с неврологическими болезнями, психиатрические заболевания, рассеянный склероз, иммунные заболевания и глазные болезни, включая, но не лимитируя, заболевания, характеризующиеся чрезмерным или недостаточным продуцированием липидов мейбомиевыми железами.

SCD-опосредуемые болезни или заболевания также включают болезни или заболевания, которые являются или связаны с вирусными болезнями или инфекциями, включая, но не лимитируя, все положительные тяжы РНК-овых вирусов, коронавирусы, SARS вирусы, SARS-ассоциируемые коронавирусы, тогавирусы, вирусы семейства *Picornoviridae*, Коксакивирус, вирус желтой лихорадки, вирусы семейства *Flaviviridae*, Альфавирус (*TOGAVIRIDAE*), включая вирус краснухи, *Eastern equine encephalitis virus* (вирус восточного лошадиного энцефаломиелита), *Western equine encephalitis virus* (вирус западного лошадиного энцефаломиелита), *Venezuelan equine encephalitis virus* (вирус венесуэльского лошадиного энцефаломиелита), вирус Синдбис, вирус леса Семлики, чикунгунья-вирус, вирус лихорадки о'ньюн'ньонг (вирус рода *Alphavirus*), *Ross river virus* (вирус реки Росс, возбудитель эпидемического полиартрита), вирус Майяро, Альфавирусы; вирусы группы *ASTROVIRIDAE*, включая астровирус, человеческие астровирусы; вирусы семейства *CALICIVIRIDAE*, включая везикулярную экзантему свиного вируса, вирус

Норфолка, калицивирус, коровий калицивирус, свиной калицивирус, Гепатит Е; вирусы семейства *CORONAVIRIDAE* включая коронавирусы, SARS вирус, птичий вирус инфекционного бронхита, коровий коронавирус, собачий коронавирус, кошачий вирус инфекционного перитонита, человеческий коронавирус 229Е, человеческий коронавирус OC43, мышинного гепатита вирус, свиной эпидемической диареи вирус, свиной *hemagglutinating encephalomyelitis* вирус, свиной *transmissible gastroenteritis* вирус, крысиный коронавирус, индюшачий коронавирус, кроличий коронавирус, вирус Берне, вирус Бреда; вирусы семейства *FLAVIVIRIDAE*, включая гепатита С вирус, западного берега Нила вирус, желтой лихорадки вирус, Сент Луис энцефалита вирус, вирусы денге группы, гепатита G вирус, японского В энцефалита вирус, долины Мюррей энцефалита вирус, центрально-европейского клещевого энцефалита вирус, дальневосточного клещевого энцефалита вирус, вирус болезни кьясанурского леса, вирус шотландского энцефалита, Повассан вирус, вирус омской геморрагической лихорадки, Kumilinge вирус, Absetarov anzalova hypr вирус, ITheus вирус, Россио энцефалита вирус, Лангат вирус, пестивирус, коровья вирусная диарея, вирус холеры свиней, Rio Bravo группа, Tyuleniy группа, Ntaaya группа, S-вирус Уганда группа, Modoc группа; вирусы семейства *PICORNAVIRIDAE*, включая Коксаки А вирус, риновирус, гепатита А вирус, энцефаломиокардита вирус, менговирус, ME вирус, человеческий полиовирус 1, Коксаки В; вирусы семейства *POCIVIRIDAE*, включая потивирус, римовирус, бумовирус. Дополнительно, это могут быть болезни или инфекции, связанные с вирусами гепатита, вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и им подобными. Подлежащие лечению вирусные инфекции включают такие, где вирус использует РНК интермедиат, как часть воспроизводимого цикла (гепатит или ВИЧ); кроме того, это могут быть болезни или инфекции, вызываемые или связанные с РНК-овыми отрицательными тяжами вирусов, такие, как вирусы гриппа и парагриппа.

Соединения, приводимые в конкретных примерах, ингибируют десатурацию различных жирных кислот (таких, как C₉-C₁₀ десатурация стеароил-СоА), которая завершается дельта-9-десатуразами, такими, как стеароил-СоА десатураза 1 (SCD1). Как таковые, эти соединения ингибируют образование различных жирных кислот и их получаемых на следующих стадиях метаболитов.

Это может приводить к аккумулярованию стеароил-КоА или пальмитоил-КоА и других получаемых ранее предшественников различных жирных кислот; которое возможно приводит в результате к отрицательной петле обратной связи, вызывающей полное изменение в метаболизме жирных кислот. Любое из этих последствий может быть в конце концов ответственным за общее терапевтическое улучшение, достигаемое с помощью этих соединений.

Обычно, успешный SCD ингибирующий терапевтический агент должен отвечать некоторым или всем следующим критериям. Оральная доступность должна составлять приблизительно около 20%. Эффективная доза на моделях животных составляет менее, чем приблизительно 20 мг/кг, 2 мг/кг, 1 мг/кг или 0,5 мг/кг, а направленная доза для человека составляет от 10 до 250 мг/70 кг, хотя дозы, выходящие за этот диапазон, также могут быть приемлемыми ("мг/кг" обозначает количество вводимого соединения в мг на кг массы тела субъекта, которому осуществляют введение). Требуемая доза предпочтительно вводится не более одного или двух раз в день во время приема пищи. Терапевтический индекс (или соотношение токсической дозы и терапевтической дозы) должно быть более 10. IC_{50} ("концентрация ингибирования 50%") является измерением количества соединения, требуемого для достижения 50%-ного ингибирования SCD активности, в течение конкретного периода времени, при анализе SCD биологической активности. Любой процесс измерения активности SCD ферментов, предпочтительно SCD ферментов мышцы или человека, может быть осуществлен с помощью анализа активности соединений, применяемых в способах по изобретению при ингибировании названной SCD активности. Соединения по изобретению показали величины IC_{50} ("концентрация ингибирования 50%") при 15-минутном микросомальном анализе, предпочтительно менее, чем 10 мкМ, менее, чем 5 мкМ, менее, чем 2,5 мкМ, менее, чем 1 мкМ, менее, чем 750 нМ, менее, чем 500 нМ, менее, чем 250 нМ, менее, чем 100 нМ, менее, чем 50 нМ, и наиболее предпочтительно, менее, чем 20 нМ. Соединения по изобретению могут проявлять обратимое ингибирование (то есть, конкурирующее ингибирование) и предпочтительно не ингибировать другие железосвязывающие белки.

Идентификация соединений по изобретению таких, как SCD ингибиторы, легко осуществляется с использованием SCD фермента и микросомального

анализа, метод проведения которого описан в публикации: Shanklin J. и Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, p.p. 2510-2514. При проведении анализа соединения по изобретению показывают менее, чем 50% оставшейся SCD активности при 10 мкМ концентрации тестируемого соединения, предпочтительно менее, чем 40% оставшейся SCD активности при 10 мкМ концентрации тестируемого соединения, более предпочтительно менее, чем 30% оставшейся SCD активности при 10 мкМ концентрации тестируемого соединения, и еще предпочтительнее, менее, чем 20% оставшейся SCD активности при 10 мкМ концентрации тестируемого соединения, демонстрируя тем самым, что соединения по изобретению являются потенциальными ингибиторами SCD активности.

Эти результаты предоставляют основу для анализа взаимодействия структура-активность (SAR) между тестируемым соединением и SCD. Определенные группы имеют тенденцию придавать соединениям большую потенциальную ингибирующую способность. SAR анализ является одним из инструментов, которые могут быть использованы специалистами в области техники с целью идентификации соединений по изобретению для применения их в качестве терапевтических агентов. Другие методы тестирования соединений, раскрытые в данном описании, также легко доступны специалистам в данной области техники. Так, кроме этого, определение способности соединений ингибировать SCD может быть осуществлено в условиях *in vivo*. В одном из таких вариантов это осуществляется посредством введения названного химического агента животному с заболеванием, связанным с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) или наличием липопротеинов очень низкой плотности (ОНПЛ), и, следовательно, отмечаемыми изменениями в плазме уровня триглицеридов у названного животного, вследствие чего идентифицируемый терапевтический агент применяется в лечении заболеваний, связанных с уровнем триглицеридов (ТГ) или липопротеинами очень низкой плотности (ОНПЛ). В таком варианте животным может быть человек, у которого диагностируется такое заболевание, и нуждающийся в лечении названного заболевания.

В специальных вариантах процессов, проводимых в условиях *in vivo*, упомянутое изменение SCD1 активности у названного животного представляет

собой уменьшение активности, предпочтительно, когда названный SCD1 модулирующий агент в основном не ингибирует активность дельта-5-десатуразы, дельта-6-десатуразы или синтетазы жирной кислоты или других ферментов, содержащих железо на активном участке.

Модельные системы, применяемые для оценки соединений, могут включать, не лимитируя, использование микросом печени, таких, как извлеченные из печени мышей, содержащихся на углеводной подкормке, или взятых у человеческих доноров, включая пациентов, страдающих от ожирения. Иммутизация клеточных линий таких, как HepG2 (из человеческой печени), MCF-7 (из человеческой раковой опухоли молочной железы) и 3T3-L1 (из мышинных адипоцитов) также может быть использована. Первичные клеточные линии такие, как первичные гепатоциты мыши, также используются при тестировании соединений по изобретению. Когда опыты проводятся на животных в целом, мышь, используемая в качестве источника первичных гепатоцитов клеток, должна содержаться на высокоуглеводном вскармливании для увеличения SCD активности в микросомах и/или для повышения уровня триглицеридов в плазме (то есть, при соотношении 18:1/18:0); альтернативно может быть использована мышь, содержащаяся на нормальной диете, или мышь с нормальными уровнями триглицеридов. Модели мышей, использующие схему с трансгенными мышами в случае гипертриглицеридемии, также являются приемлемыми. Кролики и хомяки также используются в животных моделях, в частности те, которые экспрессируют CETP (сложный эфир холестерина трансплантированного белка).

Другим подходящим методом определения эффективности в условиях *in vivo* соединений по изобретению является непосредственное измерение их влияния на ингибирование SCD фермента путем измерения у пациента индекса десатурации после введения соединения.

Термин "индекс десатурации", используемый в данном описании, подразумевает отношение продукта по сравнению с SCD ферментом, измеренное в данном образце ткани. Он может быть вычислен с использованием трех дифференциальных уравнений 18:1n-9/18:0 (олеиновая кислота по сравнению со стеариновой кислотой); 16:1n-7/16:0 (пальмитолеиновая кислота по сравнению с

пальмитиновой кислотой); и/или 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (измерение всех реакционных продуктов 16:0 десатурации по сравнению с 16:0 субстрата).

5 Главным образом, индекс десатурации измеряют в триглицеридах печени или плазмы, но может измеряться и в других липидных фракциях, выделенных из других тканей. Вообще говоря, индекс десатурации является инструментом для определения липидного профиля плазмы.

10 Ряд человеческий болезней и заболеваний являются результатом нарушенной SCD1 биологической активности, и их улучшение может быть достигнуто моделированием SCD1 биологической активности с использованием терапевтических агентов по изобретению.

15 Ингибирование SCD экспрессии может также влиять на состав жирных кислот мембранных фосфолипидов, а также на продуцирование или уровни триглицеридов и эфиров холестерина. Состав жирных кислот фосфолипидов, в конце концов, определяет текучесть мембран, с последующим модулированием активности многочисленных ферментов, присутствующих в мембране, в то время как воздействие на состав триглицеридов и сложных эфиров холестерина может оказывать воздействие на метаболизм липопротеина и ожирение.

25 При выполнении настоящего изобретения следует, конечно, понимать, что ссылки на существенно значимые буферы, среды, реагенты, клетки, культуральные условия и им подобные, не предполагают ограничения, но должны быть рассмотрены так, чтобы включить все родственные материалы, которые известны специалистам в данной области техники, как представляющие интерес или значение в конкретном контексте, где такое обсуждение присутствует.

30 Например, часто можно заменить одну буферную систему или культуральную среду на другую и при этом достигнуть подобных, если не идентичных результатов. Специалисты в области техники, имеющие профессиональные знания для работы с такими системами и владеющие методами проведения таких работ, без специального эксперимента могут сделать такие замены, чтобы получить оптимальные для заданных целей результаты, используя методы и методики, представленные в данном описании.

45 Альтернативно, может быть использован другой формат для измерения воздействия SCD ингибирования на функцию сальной железы. В обычном

эксперименте SCD ингибитор орально, внутривенно или топически вводится
грызуну в интервале времени от 1 до 8 дней. Затем берутся образцы кожи и
готовятся для гистологической оценки с определением количества сальных
5 желез, размеров или липидного содержания. Снижение числа или функции
сальной железы указывает на то, что SCD ингибитор оказывает благоприятное
влияние на угри *vulgaris*, (Clark, S.B. et al. "Pharmacological modulation of
10 sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications", Dermatol. Clin.
(2007) Vol. 25, No. 2, p.p. 137-46. Geiger, J.M., "Retinoids and sebaceous gland
activity" Dermatology (1995), Vol. 191, No. 4, p.p. 305-10).

15 Фармацевтические композиции по изобретению и их введение

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции,
содержащей соединение по изобретению, раскрытое в данном описании. По
одному варианту настоящее изобретение относится к композиции, включающей
20 соединение по изобретению в фармацевтически приемлемом носителе в
количестве, эффективном для модулирования уровня триглицеридов или для
лечения болезней, связанных с дислипидемией, и заболеваний липидного
25 метаболизма, которая вводится пациенту, являющемуся животным,
предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку. В
варианте такой композиции, когда пациент перед введением названного
соединения по изобретению имеет повышенный липидный уровень, например,
30 повышенный уровень триглицеридов или холестерина, соединение по
изобретению присутствует в количестве, эффективном для снижения уровня
липидов.

35 Фармацевтические композиции, используемые в данном описании,
содержат также фармацевтически приемлемый носитель, включающий любой
соответствующий разбавитель или наполнитель, который включает любой
40 фармацевтический агент, сам не индуцирующий образование антител, вредных в
отношении индивидуальной полученной композиции, которая может быть
введена без излишней токсичности. Фармацевтически приемлемые носители
45 включают, не лимитируя, жидкости такие, как вода, физиологический раствор,
глицерин, этанол и им подобные. Литературные данные по фармацевтически
приемлемым носителям, разбавителям и другим наполнителям можно найти в

50

публикации: Remington's Pharmaceutical Science (Mack Pub. Co., N.J. current edition).

5 Специалистам в данной области техники известно, как определить соответствующие дозы соединений, используемых при лечении болезней и заболеваний, рассмотренных в данном описании.

10 Терапевтические дозы в общем идентичны дозам, применяемым для человека, на основе предварительных опытов, поставленных на животных. Дозы должны быть достаточными для получения нужного терапевтического эффекта без нежелательных побочных эффектов для пациента. Предпочтительная область дозирования для животных составляет от 0,001 мг/кг до 10,000 мг/кг, включая 15 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг 5,0 мг/кг и 10 мг/кг, хотя и выход за эти пределы дозирования может быть приемлемым. Режим дозирования может соответствовать одному или двум приемам в день, хотя более частое или менее частое применение также допустимо.

20 Специалисты в области техники также хорошо знакомы с определенными методами введения (оральный, внутривенный, ингаляционный, подкожный, трансдермальный, топический и т. п.), дозируемыми формами, подходящими фармацевтическими наполнителями и другими веществами, соответствующими способу введения соединений субъекту, нуждающемуся в этом.

30 В альтернативном методе по изобретению, соединения по изобретению могут применяться в опытах, проводимых в условиях *in vitro* или *in vivo*, в качестве примерных агентов в целях сравнения для нахождения других соединений, также применяемых в лечении или защите от различных болезней, описанных выше.

40 Фармацевтические композиции согласно изобретению являются подходящими для энтерального введения такого, как оральное или ректальное, трансдермального, топического и парентерального введения млекопитающим, включая человека, для ингибирования стеароил-СоА десатуразы, и для лечение заболеваний, связанных с активностью стеароилдесатуразы. В общем, 45 фармацевтические композиции включают терапевтически эффективное количество фармакологически активного соединения по настоящему изобретению, одного, или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемым носителем.

Фармакологически активные соединения по изобретению применяются при производстве фармацевтических композиций, включающих их терапевтически эффективное количество в сочетании или в смеси с наполнителями или носителями, подходящими для энтерального или парентерального применения. Для энтерального или парентерального применения предпочтительно введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно изобретению в виде таблеток или желатиновых капсул. Такие фармацевтически композиции могут включать, например, активный ингредиент вместе с разбавителями (например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитолом, сорбитолом, целлюлозой и/или глицерином), смазывающими агентами (например, оксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, её магниевой или кальциевой солями и/или полиэтиленгликолем), а для таблеток также могут включать связующие вещества (например, силикат магния и алюминия, крахмальную пасту, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу и/или поливинилпирролидон) и дезинтегранты (например, крахмалы, агар, альгиновую кислоту или её натриевую соль) или вспенивающие смеси и абсорбанты, красители, вкусовые вещества и подсластители.

В другом аспекте по настоящему изобретению соединения могут быть в форме инъекционной композиции, например, предпочтительно в форме водных изотонических растворов или суспензий, и суппозиторий, которые можно успешно изготавливать из жирных эмульсий или суспензий. Композиции могут быть стерилизованы и/или содержать активные добавки такие, как консерванты, стабилизаторы, увлажняющие или эмульсифицирующие агенты, раствор промоторов, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут содержать другие терапевтически ценные субстанции. Композиции могут быть получены стандартными методами путем смешивания, гранулирования или пленочного покрытия, соответственно, и содержать приблизительно от 0,1 до 75%, предпочтительно приблизительно от 1 до 50%, активного ингредиента.

Подходящие препараты для трансдермального и топического применения включают терапевтически эффективные количества соединения по изобретению с носителем. Преимущественные носители представляют собой абсорбируемые приемлемые растворители, способствующие проникновению через кожу

пациента. Характерно, что трансдермальные устройства производятся в виде устройства с наружной оболочкой, заключающего в себе опорную деталь, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителями, необязательно барьер, регулирующий скорость доставки соединения на кожу пациента с контролируемой и predetermined скоростью в течение пролонгированного отрезка времени, и предназначены для нанесения препарата на кожу.

Выбор наиболее подходящего метода введения зависит от природы и тяжести заболевания, подлежащего лечению. Специалисты в области техники хорошо знакомы с определяющими способами введения, дозируемыми формами, подходящими фармацевтическими наполнителями и другими веществами, соответствующими способу введения соединений нуждающемуся в этом субъекту.

Соединения по изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более других терапевтических агентов для лечения SCD-опосредуемых болезней и заболеваний. Предпочтительно, другие терапевтические агенты выбирают из антидиабетических, гиполипидемических агентов, агентов против ожирения, антигипертензивных агентов или инотропных агентов.

Так, дополнительный аспект по настоящему изобретению касается фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения по изобретению в комбинации с одним или более других терапевтических агентов. Например, композиция может быть составлена таким образом, чтобы включать терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, как оно определено выше, в комбинации с другим терапевтическим агентом, каждый в эффективной терапевтической дозе, как известно из уровня техники. Такие терапевтические агенты могут, например, включать инсулин, инсулиновые производные и миметики; стимуляторы секреции инсулина такие, как сульфонилмочевины, например, глипизид, глбурид и амарил; лиганды инсулинотропного рецептора сульфонилмочевины такие, как меглитиниды, например, натеглинид и репагинид; лиганды PPAR γ и/или PPAR α (рецептор, активируемый пролифератором пероксисомы) такие, как MCC-555, MK767, L-165041, GW7282 или тиазолидендионы такие, как розиглитазон, пиоглитазон, троглитазон; сенсебилизаторы инсулина, такие, как

ингибиторы протеинтирозинфосфатазы-1В (PTP-1В) такие, как PTP-112; GSK3 (гликоген синтазакиназа-3) ингибиторы такие, как SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445, или лиганды RXR такие, как GW-0791, AGN-194204; ингибиторы натрий-зависимого сопереносчика глюкозы такие, как T-1095, ингибиторы гликогенфосфорилазы А такие, как BAY R3401; бигуанидины такие, как метформин; ингибиторы альфа-глюкосидазы такие, как акарбоз; GLP-1 (глюкагон-подобный пептид-1), GLP-1 аналоги такие, как эксендин-4, и GLP-1 миметики; ингибиторы DPPIV (дипептидилпептидаза IV) такие, как LAF237 (вилдаглиптин) или МК-0431 (стиаглиптин); гипополидемические агенты такие, как ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (HMG-CoA) редуктазы, например, ловастатин, питавастатин, симвастатин, правастатин, серивастатин, мевастатин, велостатин, флувастатин, далвастатин, аторвастатин, розувастатин, флюиндостатин и ривастатин, ингибиторы скваленсинтазы или FXR (фарнезоил-Х-рецептор) и лиганд LXR (печеночный Х рецептор), холестирамин, фибраты, никотиновую кислоту и аспирин; агенты против ожирения, такие, как орлистат, антигипертензивные агенты, инотропные агенты и гипополидемические агенты, например, петельные диуретики, такие, как этакриновая кислота, фуросемид и торсемид; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) такие, как беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, мозексеприл, перинодоприл, куинаприл, рамиприл и триолаприл; ингибиторы Na-K-АТФаза мембранного насоса такие, как гиогоксин; ингибиторы нейтралендипептидазы (NEP); АСЕ/NEP ингибиторы такие, как омапатрилат, сампатрилат и фазидотрил; антагонисты ангиотензина II такие, как кандесатран, эпросатран, ирбесатран, лосатран, термисатран и валсатран, в частности валсатран; блокаторы β -адренергического рецептора такие, как ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, бизопрлол, метопролол, надолол, пропанолол, соталол и тимолол; инотропные агенты такие, как дигоксин, добутамин и мильринон; блокаторы кальциевых каналов такие, как амлодипин, безпридил, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нимодипин, нифедипин, низолдипин и верапамил. Другие специфические антидиабетические соединения описаны в публикации Patel Mona (Expert Opin Investig Drugs. (2003) Apr; 12(4):623-33) и под цифрами от 1 до 7 посредством ссылок включены в данное описание. Соединения по настоящее изобретение могут быть введены

одновременно, перед или после активного ингредиента, либо отдельно тем же самым или другим способом введения, или вместе с фармацевтической композицией.

Структуры активных агентов идентифицируются кодовыми номерами, непатентованными международными названиями или торговыми марками и могут быть найдены в действующем издании справочника "The Merck Index" или в базах данных, например, Patents International (например, IMS World Publications). Их соответствующее содержание включено в данный текст посредством ссылок.

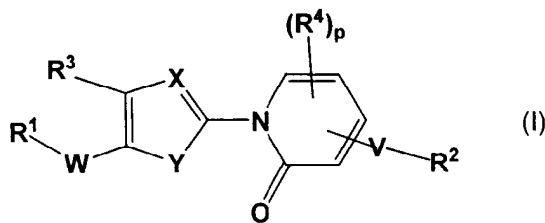
В другом аспекте применяют фармацевтическую композицию по описанию выше для получения лекарственного средства для лечения SCD-опосредуемой болезни или заболевания.

В другом аспекте применяют фармацевтическую композицию или комбинацию по описанию выше для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с активностью стеароил-КоА десатуразы.

Фармацевтическая композиция по описанию выше для лечения заболеваний, связанных с ингибированием стеароил-КоА десатуразы.

Получение соединений по изобретению

Следующая реакционная схема иллюстрирует способы получения соединений по изобретению, то есть, соединений формулы (I):



где p , V , W , X , Y , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, указанные выше в кратком изложении сущности изобретения для соединений формулы (I), в виде их стереоизомера, энантиомера или таутомера, их фармацевтически приемлемой соли, их фармацевтической композиции или их пролекарства.

Следует понимать, что в следующем описании комбинации заместителей и/или варианты изображенных формул допустимы только в случае, если их участие приводит к стабильным соединениям.

Специалистам в области техники также должно быть понятным, что в методе, описанном ниже, функциональные группы промежуточных соединений

могут нуждаться в защите подходящими защитными группами. Такие функциональные группы представляют собой гидроксигруппу, аминогруппу, меркаптогруппу и карбоксильную группу. Подходящие защитные группы для гидроксигруппы включают триалкилсилильную группу или диарилалкилсилильную группу (например, *трет*-бутилдиметилсилильную группу, *трет*-бутилдифенилсилильную группу или триметилсилильную группу), тетрагидропиранил, бензил и им подобные. Подходящие защитные группы для аминогруппы, амидиногруппы и гуанидиногруппы включают *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и им подобные. Подходящие защитные группы для меркаптогруппы включают -C(O)-R" (где R" обозначает алкил, арил или арилалкил), *п*-метоксибензил, тритил и им подобные. Подходящие защитные группы для карбоксильной группы включают алкил, арил- или арилалкил-сложноэфирные группы.

Защитные группы могут быть введены или удалены согласно стандартным методикам, которые хорошо известны специалистам в области техники и приведены в данном описании.

Применение защитных групп детально описано в публикации Greene, T.W. and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4th Ed., Wiley. В качестве защитной группы может быть также использована полимерная смола такая, как Wang смола или 2-хлортритилхлоридная смола.

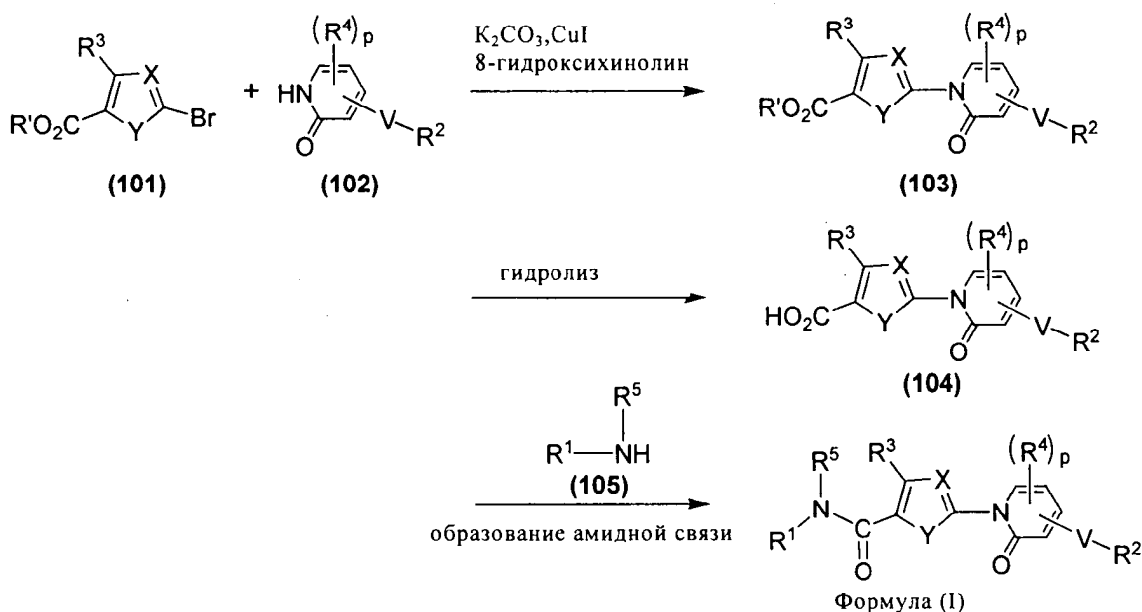
Специалистам в области техники также должно быть понятным, что хотя такие защищенные производные соединений по данному изобретению могут не обладать фармакологической активностью, они могут быть введены млекопитающим с последующим метаболизированием в организме с образованием соединений по изобретению, которые являются фармакологически активными. Такие производные поэтому представлены, как "пролекарства". Все пролекарства соединений по изобретению включены в объем данного изобретения.

Следующие реакционные схемы иллюстрируют методы получения таких соединений по настоящему изобретению. Понятно, что специалисты в области техники могут получить эти соединения подобными методами или методами, известными из области техники. В общем, исходные соединения могут быть получены из таких источников, как фирмы Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis,

Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, и Fluorochem USA, и т. п., или синтезированы согласно методам, известным специалистам из области техники (см., например, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)), или синтезированы, как описано в данном изобретении.

В общем, соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью общих методик, представленных на реакционной схеме 1, где W обозначает $-N(R^5)C(O)-$, и p, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , W, V, X и Y имеют значения, приведенные в описании, если не указано иначе. R' обозначает защитную группу.

Реакционная схема 1



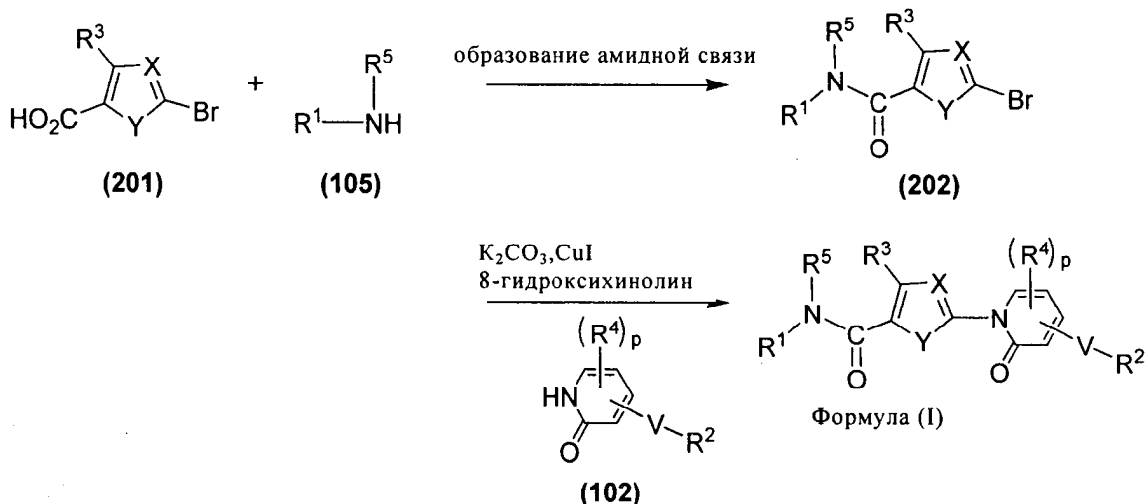
Исходные вещества для осуществления приведенной выше реакционной схемы коммерчески доступны или могут быть получены согласно методам, известным из области техники, или методами, приведенными в описании. В общем, соединения по изобретению получают в соответствии с приведенной выше реакционной схемой следующим образом:

Соединение (101) вводят в реакцию конденсации с соединением (102) в присутствии металлического катализатора с получением соединения (103), которое подвергают стандартному гидролизу, процедура которого известна специалистам из области техники, с получением карбоновой кислоты (104). Конденсация соединений (104) и (105) в стандартных условиях образования

амидной связи, известная любому специалисту в области техники, приводит к соединению формулы (I) по изобретению, где W обозначает $-N(R^5)C(O)-$.

Альтернативно, соединения формулы (I) по данному изобретению могут быть синтезированы с помощью следующего общего метода, представленного на реакционной схеме 2, где W обозначает $-N(R^5)C(O)-$, и p, X, Y, V, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, приведенные в описании, если не указано иначе.

Реакционная схема 2

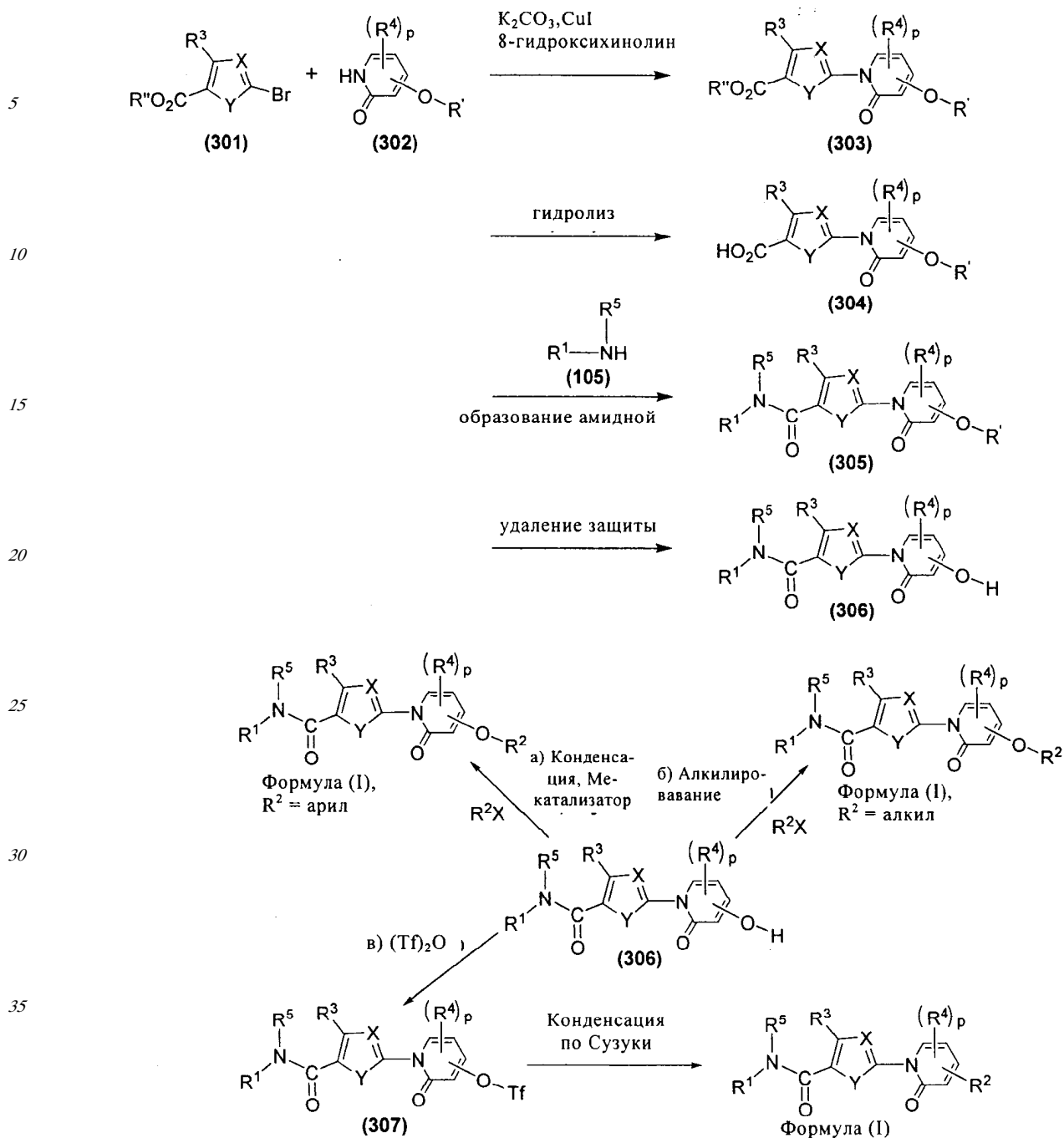


Исходные вещества для осуществления приведенной выше реакционной схемы коммерчески доступны или могут быть получены согласно методам, известным из области техники, или методами, приведенными в описании. В общем, соединения по изобретению получают в соответствии с приведенной выше реакционной схемой следующим образом:

Исходное соединение (201) вводят в реакцию конденсации с амином (105) в стандартных условиях образования амидной связи, известных любому специалисту в области техники, что приводит к соединению (202). Соединение (202) конденсируют затем с соединением (102) в присутствии металлического катализатора, получая соединение формулы (I), где W обозначает $-N(R^5)C(O)-$.

Альтернативно, соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью общей методики, как описано на реакционной схеме 3, где W обозначает $-N(R^5)C(O)-$, V обозначает $-O-$ или простую связь и p, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, приведенные в описании, если не указано иначе. R' и R'' обозначают защитные группы.

Реакционная схема 3

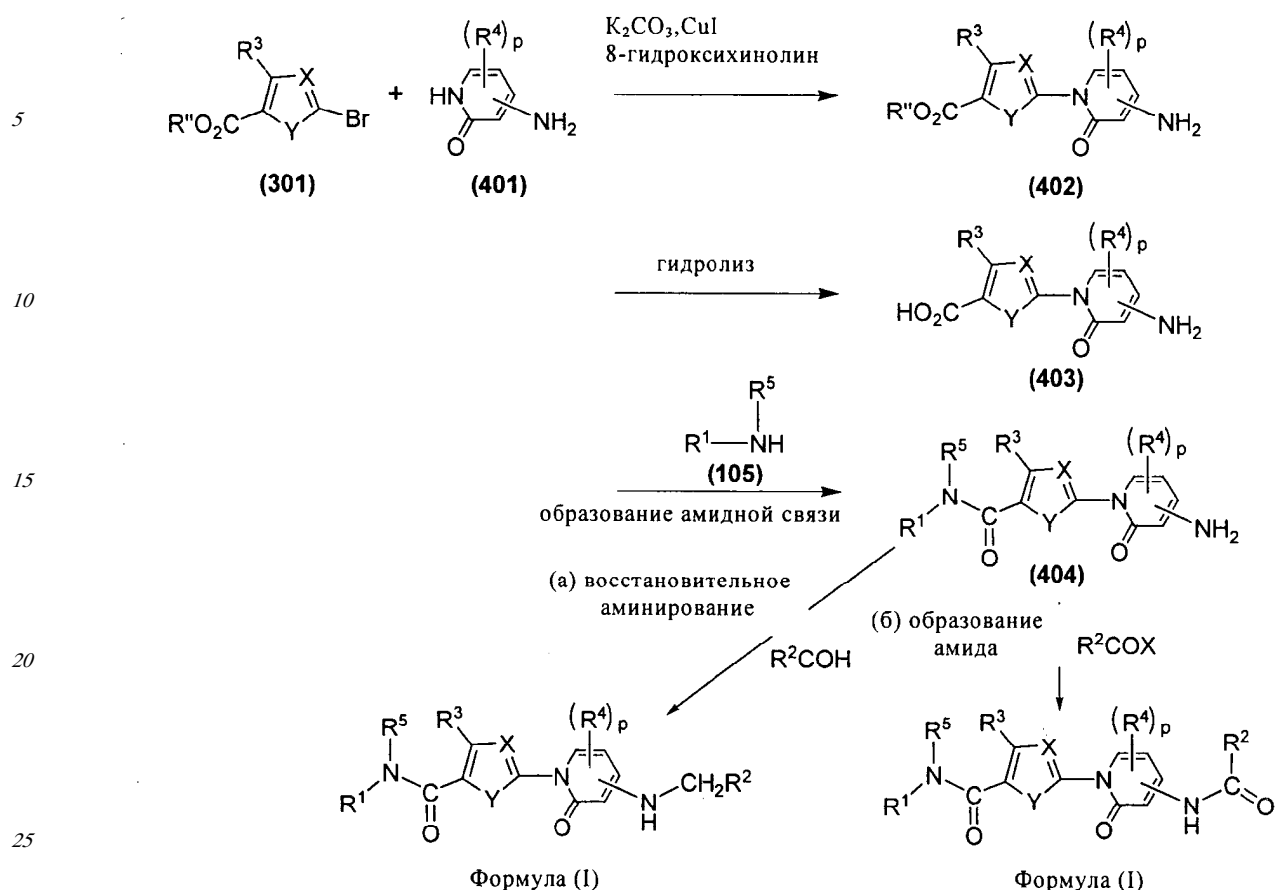


Исходные вещества для осуществления приведенной выше реакционной схемы коммерчески доступны или могут быть получены согласно методам, известным из области техники, или методами, приведенными в описании. В общем, соединения по изобретению получают в соответствии с приведенной выше реакционной схемой следующим образом:

Соединение (301) вводят в реакцию конденсации с соединением (302) в присутствии металлического катализатора с получением соединения (303), которое подвергают стандартному гидролизу, процедура которого известна специалистам из области техники, с получением карбоновой кислоты (304). Конденсация соединения (304) с амином (105) в стандартных условиях образования амидной связи, известная любому специалисту в области техники, приводит к соединению формулы (305). Удаление защитной R' группы (R' = бензил) с помощью гидрирования над палладиевым катализатором, известное любому специалисту в области техники, приводит к соединению (306). Соединение (выход 306) используется в качестве ключевого промежуточного соединения для получения соединения формулы (I) в условиях: (а) катализируемой металлом реакции конденсации, где R² обозначает арил, или (б) алкилирования, где R² обозначает алкил, или (в) образования трифлата с получением соединения (307), с последующей конденсацией по Сузуки.

Альтернативно, соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью общей методики, как описано на реакционной схеме 4, где W обозначает -N(R⁵)C(O)-, V обозначает -N(H)C(O)- и p, X, Y, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, приведенные в описании, если не указано иначе. R'' обозначает защитную группу.

Реакционная схема 4



Исходные вещества для осуществления приведенной выше реакционной
схемы коммерчески доступны или могут быть получены согласно методам,
известным из области техники, или методами, приведенными в описании. В
общем, соединения по изобретению получают в соответствии с приведенной
выше реакционной схемой следующим образом:

Соединение (301) вводят в реакцию конденсации с соединением (401) в
присутствии металлического катализатора с получением соединения (402),
которое подвергают стандартному гидролизу, процедура которого известна
специалистам из области техники, с получением карбоновой кислоты (403).
Конденсация соединения (403) с амином (105) в стандартных условиях
образования амидной связи, известная любому специалисту в области техники,
приводит к соединению формулы (404). Соединение (404) используется в
качестве ключевого промежуточного соединения для получения соединения
формулы (I) в условиях: (а) восстановительного аминирования или (б)
образования амидной связи.

Хотя любой специалист в области техники способен получить соединения по изобретению согласно общим методам, описанным выше, более специфические детали синтетических методов для соединений по изобретению предлагаются в другом месте в данном описании для удобства. Еще раз следует отметить, что все реагенты и реакционные условия, используемые в синтезе, известны специалистам из области техники и доступны из обычных коммерческих источников.

Синтез 1

Получение 4-фенилпиридин-2-ола

Раствор 4-фенилпиридин-1-оксида (2,00 г, 0,012 моля) в ангидриде уксусной кислоты (6 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (80 мл) и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (дважды по 15 мл) и рассолом (15 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в метаноле (20 мл) и добавляют в раствор карбонат калия (0,32 г, 0,002 моля). Реакционную смесь перемешивают после этого при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляют хлороформом (100 мл) и фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в смеси метанол/хлороформ в соотношении 1:10 (30 мл). Названное в заголовке соединение осаждают гексаном (30 мл) в виде белого твердого вещества, которое выделяют посредством фильтрования (выход 1,20 г, 60%): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,66-7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 4H), 6,51 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,44 (dd, $J = 6,7, 1,8$ Гц, 1H); МС (ЭС+) m/z 172,5 ($M + 1$).

Синтез 2

Получение N-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамида

К смеси 2-бром-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (10,00 г, 45,03 ммоль) и гидрохлорида 1-(3-диметил)аминопропил)-3-этилкарбодиимида (12,09 г, 63,04 ммоль) в тетрагидрофуране (170 мл) в атмосфере азота добавляют диизопропилэтиламин (17,46 г, 135,0 ммоль). После этого смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем добавляют 1-гидроксибензотриазол (8,52 г, 63,04 ммоль) и бензиламин (6,76 г, 6,88 мл, 63,04 ммоль). Смесь перемешивают затем при комнатной температуре в течение 16 ч,

после чего концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в дихлорметане (500 мл), промывают водой (дважды по 100 мл) и рассолом (дважды по 100 мл).

Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют.

5 Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир в соотношении 2:1), получая названное в заголовке соединение (выход 11,91 г, 85%): ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 4,46 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 298,1 (M + 1), 300,1 (M + 1).

Синтез 3

Получение 3-(бензилокси)пиридин-2-ола

15 К перемешиваемому раствору гидроксида калия (2,52 г, 45,00 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляют пиридин-2,3-диол (5,00 г, 45,0 ммоль) тремя порциями, получая прозрачный красный раствор. К этому прозрачному красному 20 раствору добавляют бензилбромид (7,70 г, 5,35 мл, 45,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивают сначала при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем при температуре 40°C в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, 25 остаток растворяют в дихлорметане (100 мл) и промывают водой (100 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из 30 метанола (20 мл), получая названное в заголовке соединение (выход 4,60 г, 51%): ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,63 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 5H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,07 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H); МС (ЭС+) m/z 202,2 (M + 1).

Синтез 4

Получение 5-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она

35 К раствору 5-гидроксипиридин-2(1H)-она (4,44 г, 40,0 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют гидроксид калия (2,64 г, 40,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре с последующим 40 добавлением бензилбромида (5,2 мл, 44 ммоль). После этого реакционную смесь снова перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем 45 нагревают при температуре 45-50°C в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают водой, дихлорметаном, а затем перекристаллизовывают из метанола, получая названное в заголовке соединение 50 (выход 5,39 г, 67%): ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,42-7,26 (m,

6H), 7,09 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,30 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,89 (s, 2H); МС (ЭС+) m/z 202,3 ($M + 1$).

Синтез 5

Получение 5-(бензилокси)изохинолин-1(2H)-она

5-Гидроксиизохинолин-1(2H)-он (0,65 г, 4,04 ммоль) добавляют порциями в раствор гидроксида калия (0,23 г, 4,04 ммоль) в метаноле (15 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляют бензилбромид (0,69 г, 0,48 мл, 4,04 ммоль). После этого смесь перемешивают сначала при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем при температуре 40°C в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в дихлорметане (100 мл) и промывают водой (100 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из метанола (10 мл), получая названное в заголовке соединение (выход 0,40 г, 40%): т. пл. 165-168°C; МС (ЭС+) m/z 252,1 ($M + 1$).

Синтез 6

Получение 6-(бензилокси)хинолин-2(1H)-она

Аналогично методу, описанному в синтезе (5), и используя 6-гидросихинолин-2(1H)-он вместо 5-гидроксиизохинолин-1(2H)-она, получают названное в заголовке соединение (выход 0,42 г, 42%): МС (ЭС+) m/z 252,2 ($M + 1$).

Синтез 7

Получение N-бензил-5-бромтиофен-3-карбоксамида

А. К перемешиваемому раствору 3-тиофенкарбоновой кислоты (1,00 г, 7,80 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (9 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота медленно добавляют бром (0,39 мл, 7,53 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (6 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин, затем гасят реакционную смесь водой (50 мл). Осадок фильтруют, промывают водой и высушивают в вакуумной печи при температуре 50°C, получая 5-бром-3-тиофенкарбоновую кислоту в виде бесцветного твердого вещества (выход 0,78 г, 50%): т. пл. 133-135°C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H).

Б. К перемешиваемому раствору 5-бром-3-тиофенкарбоновой кислоты (0,50 г, 2,42 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляют *N,N*-диизопропилэтиламин (1,30 мл, 7,46 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,49 г, 3,61 ммоль) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (0,69 г, 3,62 ммоль). Бензиламин (0,26 мл, 2,41 ммоль) добавляют через 5 мин, после чего реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем разбавляют этилацетатом (75 мл). Органический слой промывают 10%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты (25 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (дважды по 25 мл), высушивают над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (выход 0,57 г, 80%): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 6H), 6,14 (расширенный s, 1H), 4,59 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H).

Синтез 8

Получение *N*-бензил-5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксамида

К перемешиваемому раствору *N*-бензил-3-метилтиофен-2-карбоксамида (0,74 г, 3,18 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляют *N*-бромсукцинимид (0,57 г, 3,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч, а затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента 5-35% этилацетата в гексане, и получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (выход 0,69 г, 69%): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,30 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,46 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 310,1 ($M + 1$), 312,1 ($M + 1$).

Синтез 9

Получение 2-циклопропилэтил-4-метилбензолсульфоната

К перемешиваемому раствору 2-циклопропилэтанола (5,00 г, 58,05 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют пиридин (7,03 мл, 86,92 ммоль) с последующим добавлением *p*-толуолсульфонилхлорида (10,50 г, 55,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч, а затем распределяют между дихлорметаном (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывают 10%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты (50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и рассолом (50 мл), высушивают

над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая 2-циклопропилэтил-4-метилбензолсульфонат в виде бесцветного масла (выход 11,90 г, 96%): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,09 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,57-1,48 (m, 2H), 0,74-0,59 (m, 1H), 0,45-0,36 (m, 2H), 0,08-0,06 (m, 2H).

Синтез 10

Получение фенэтил-4-метилбензолсульфоната

К перемешиваемому раствору фенэтилового спирта (0,50 мл, 4,17 ммоль) в пиридине (4 мл) при температуре 0°C добавляют *n*-толуолсульфонилхлорид (0,80 г, 4,18 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч, а затем разбавляют этилацетатом (75 мл). Органический раствор промывают 10%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты (дважды по 25 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и рассолом (25 мл), а затем высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, а остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента 0-20% этилацетата в гексане, и получая названное в заголовке соединени в виде желтоватой жидкости (выход 0,59 г, 51%): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,31-7,20 (m, 5H), 7,11 (dd, $J = 7,4, 1,7$ Гц, 2H), 4,21 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,96 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,43 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 299,2 ($M + 23$).

Синтез 11

Получение 2-гидрокси-N-фенилизоникотинамида

А. К раствору 2-метоксиизоникотиновой кислоты (2,00 г, 13,06 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (80 мл) добавляют 4-метилморфолин (1,84 г, 18,28 ммоль). После охлаждения до температуры 0°C в реакционную смесь добавляют изобутилхлорформиат (2,31 г, 16,98 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч с последующим добавлением анилина (1,70 г, 18,28 ммоль). Образовавшуюся смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате (150 мл) и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (дважды по 50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме, получая 2-метокси-N-

фенилизоникотинамид (выход 2,50 г, 86%) в виде бесцветного твердого вещества:

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,85 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 7,35-7,20 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 1H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,54-6,42 (m, 1H); МС (ЭС+) m/z 229,2 ($M + 1$).

Б. К раствору 2-метокси-*N*-фенилизоникотинамида (1,00 г, 4,38 ммоль) в безводном хлороформе (60 мл) добавляют йодтриметилсилан (17,50 г, 87,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры по каплям добавляют метанол (10 мл) для остановки реакции. Затем растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в этилацетате (300 мл) и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (дважды по 100 мл) и рассолом (150 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт коричневого цвета перекристаллизовывают из смеси этилацетата и метанола, получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (выход 0,35 г, 19%): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,88 (расширенный s, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,49 (dd, $J = 6,8, 1,7$ Гц, 1H); МС (ЭС+) m/z 215,2 ($M + 1$).

Синтез 12

Получение 2-оксо-*N*-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида

К раствору 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,00 г, 7,18 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) добавляют 4-метилморфолин (1,01 г, 10,06 ммоль). После охлаждения до температуры 0°C изобутилхлороформат (1,27 г, 9,34 ммоль) добавляют в реакционную смесь. Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч с последующим добавлением анилина (0,87 г, 9,34 ммоль). Образовавшуюся смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, растворитель удаляют в вакууме, а остаток растворяют в этилацетате (100 мл) и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (дважды по 50 мл) и рассолом (50 мл). Затем органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (выход 1,50 г, 97%):

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,71 (расширенный s, 1H), 12,14 (s, 1H), 8,46-8,38 (m, 1H), 7,80-7,52 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,10-6,95 (m, 1H), 6,58-6,45 (m, 1H); МС (ЭС+) *m/z* 215,2 (M + 1).

Синтез 13

Получение этил-2-бром-1,4-диметил-1*H*-имидазол-5-карбоксилата и этил-2-бром-1,5-диметил-1*H*-имидазол-4-карбоксилата

А. К перемешиваемой суспензии этил-4-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксилата (2,00 г, 13,0 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) и хлороформе (25 мл) добавляют *N*-бромсукцинимид (2,31 г, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 20 ч, затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате (100 мл) и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Органический слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента 50% этилацетата в гексане, и получая этил-2-бром-4-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксилат в виде желтоватого твердого вещества (выход 1,88 г 62%): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,35 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭС+) *m/z* 233,1 (M + 1), 235,1 (M + 1).

Б. К перемешиваемой суспензии этил-2-бром-4-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксилата (0,90 г, 3,86 ммоль) и карбоната калия (1,07 г, 7,74 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) в атмосфере азота добавляют йодметан (0,73 мл, 11,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч, после чего разбавляют этилацетатом (75 мл). Органический слой промывают водой (25 мл) и рассолом (25 мл), высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Затем остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента 10-60% этилацетата в гексане, и получая названное в заголовке соединение. Первая фракция: этил-2-бром-1,4-диметил-1*H*-имидазол-5-карбоксилат (выход 0,61 г, 64%): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,33 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭС+) *m/z* 247,1 (M + 1). Вторая фракция: этил-2-бром-1,5-диметил-1*H*-имидазол-4-карбоксилат (выход 0,30 г, 32%): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,35 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭС+) *m/z* 247,1 (M + 1).

Синтез 14Получение 2-бром-N-(4-фторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

К смеси 2-бром-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (2,00 г, 9,00 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) добавляют N,N-диизопропилэтиламин (4,67 мл, 27,0 ммоль) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (2,41 г, 12,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин с последующим добавлением 1-гидроксibenзотриазола (1,70 г, 12,60 ммоль) и (4-фторфенил)метанамина (2,50 г, 12,60 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего растворитель выпаривают до половины объема в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом (200 мл), промывают последовательно 10%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты (50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и рассолом (100 мл). Затем органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из этилацетата и гексана, получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (выход 2,38 г, 81%): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,30-7,26 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,99-5,87 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,63 (s, 3H).

Синтез 14.1Получение 2-бром-N-(3,4-дифторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

Аналогично методу, описанному в синтезе (15), и используя (3,4-дифторфенил)метанамин вместо (4-фторфенил)метанамина в реакции с 2-бром-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, названное в заголовке соединение получают в виде бесцветного твердого вещества с 50%-ным выходом: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,16-7,01 (m, 3H), 6,08-5,94 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,64 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 347,2 ($M + 1$), 349,2 ($M + 3$).

Синтез 15Получение 2-бром-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамида

К раствору 2-бром-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (10,00 г, 45,00 ммоль) и 4-метилморфолина (6,5 мл, 59,0 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляют изобутилхлорформиат (6,5 мл, 49,6 ммоль) при температуре 0°C . Образовавшуюся смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1

ч, а затем добавляют 3-(аминометил)пиридин (5,2 мл, 51,4 ммоль). После этого реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 17 ч, а затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, получая 2-бром-4-метил-*N*-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамид с выходом 52% (7,3 г): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,39-8,80 (m, 2H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,47 (расширенный s, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H); МС (ЭС+) *m/z* 312,1, 314,1 (*M* + 1).

Синтез 16

Получение 4-(феноксиметил)пиридин-2(1*H*)-она

А. К раствору трибутилфосфина (4,57 г, 22,63 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляют диизопропилазодикарбоксилат (4,57 г, 22,63 ммоль) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при температуре 0°C, затем добавляют к раствору смесь (2-хлорпиридин-4-ил)метанола и фенола в безводном тетрагидрофуране (50 мл) при температуре 0°C. После этого реакционную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 20 мин, а потом при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливают с помощью водного насыщенного раствора хлорида аммония (10 мл). Растворитель выпаривают в вакууме, а остаток разбавляют этилацетатом (350 мл), промывают 1-нормальным раствором гидроксида натрия (трижды по 40 мл), высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. После этого остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь этилацетата с гексаном (в соотношении 1:9), и получая 2-хлор-4-(феноксиметил)пиридин в виде резиноподобного твердого вещества с выходом 61% (2,34 г): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,01-6,91 (m, 3H), 5,05 (s, 2H); МС (ЭС+) *m/z* 220,2 (*M* + 1).

Б. К раствору 2-хлор-4-(феноксиметил)пиридина (2,34 г, 10,68 ммоль) в безводном метаноле (30 мл) в стальном сосуде добавляют гидроксид натрия (3,20 г, 80,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре 170°C в течение 16 ч, охлаждают до температуры 0°C и нейтрализуют с помощью охлажденной концентрированной хлористоводородной кислотой с последующим добавлением метанола (10 мл), после чего фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, а остаток промывают метанолом и гексаном.

Названное в заголовке соединение получают в виде бесцветного твердого вещества с выходом 93% (2 г): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13,00 (расширенный s, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 6,99-6,90 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,34 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,93 (s, 2H); МС (ЭС+) m/z 202,2 ($M + 1$).

Синтез 17

Получение *N*-бензил-3-метилфуран-2-карбоксамида

К смеси 3-метилфуран-2-карбоновой кислоты (0,79 г, 6,28 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (1,27 г, 9,42 ммоль) и гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (1,81 г, 9,42 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) добавляют *N,N*-диизопропилэтиламин (3,30 мл, 18,94 ммоль) и бензиламин (0,69 мл, 6,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч, а затем разбавляют этилацетатом (75 мл). Органический слой промывают 10%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты (дважды по 25 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (дважды по 25 мл), высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая *N*-бензил-3-метилфуран-2-карбоксамид в виде коричневатого твердого вещества (выход 0,57 г, 80%): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,28 (m, 5H), 7,27 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,61 (расширенный s, 1H), 6,34 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 216,2 ($M + 1$).

Синтез 17.1

Получение *N*-(4-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

Аналогично методу, описанному в синтезе (18), при использовании 3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты вместо 3-метилфуран-2-карбоновой кислоты в реакции с 4-фторбензиламином вместо бензиламина, *N*-(4-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамид получают в виде бесцветного твердого вещества с выходом 94%: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,26 (m, 3H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,09 (расширенный s, 1H), 4,57 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,52 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 250,2 ($M + 1$).

Синтез 17.2

Получение *N*-(3-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

Аналогично методу, описанному в синтезе (18), при использовании 3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты вместо 3-метилфуран-2-карбоновой

кислоты в реакции с 3-фторбензиламином вместо бензиламина, получают *N*-(3-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамид в виде бесцветного твердого вещества с выходом 96%: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,35-7,25 (m, 2H), 7,15-6,94 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,14 (расширенный s, 1H), 4,61 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 250,2 (M+1).

Синтез 17.3

Получение *N*-этил-3-метилтиофен-2-карбоксамида

Аналогично методу, описанному в синтезе (18), при использовании 3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты вместо 3-метилфуран-2-карбоновой кислоты в реакции с этиламином вместо бензиламина, *N*-этил-3-метилтиофен-2-карбоксамид получают в виде бесцветного жидкости с выходом 92%: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,77 (расширенный s, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H); МС (ЭС+) m/z 170,2 (M + 1).

Синтез 18

Получение *N*-бензил-5-бром-3-метилфуран-2-карбоксамида

К перемешиваемому раствору *N*-бензил-3-метилфуран-2-карбоксамида (1,18 г, 5,49 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляют *N*-бромсукцинимид (0,98 г, 5,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч, а затем распределяют между этилацетатом (100 мл) и водой (75 мл). Органический слой промывают 1-нормальным раствором гидроксида натрия (50 мл) и рассолом (50 мл), высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь 0-20% этилацетата в гексане, и получая *N*-бензил-5-бром-3-метилфуран-2-карбоксамид в виде бесцветного твердого вещества (выход 0,18 г, 11%): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,27 (m, 5H), 6,54 (расширенный s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,58 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,40 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 294,1 (M + 1), 296,1 (M + 1).

Синтез 18.1

Получение 5-бром-*N*-(4-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

Аналогично методу, описанному в синтезе (19), при использовании *N*-(4-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида вместо *N*-бензил-3-метилфуран-2-карбоксамида в реакции с *N*-бромсукцинимидом, 5-бром-*N*-(4-фторбензил)-3-

метилтиофен-2-карбоксамид получают в виде бесцветного твердого вещества с выходом 87%: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ 7,38-7,32 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,45 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,40 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 328,1 ($M + 1$), 330,1 ($M + 1$).

Синтез 18.2

Получение 5-бром-N-(3-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамид

Аналогично методу, описанному в синтезе (19), при использовании *N*-(3-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамид вместо *N*-бензил-3-метилфуран-2-карбоксамид в реакции с *N*-бромсукцинимидом, 5-бром-*N*-(3-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамид получают в виде бесцветного твердого вещества с выходом 89%: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ 7,39-7,31 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,48 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 328,1 ($M + 1$), 330,1 ($M + 1$).

Синтез 18.3

Получение 5-бром-N-этил-3-метилтиофен-2-карбоксамид

Аналогично методу, описанному в синтезе (19), при использовании *N*-этил-3-метилтиофен-2-карбоксамид вместо *N*-бензил-3-метилфуран-2-карбоксамид в реакции с *N*-бромсукцинимидом, 5-бром-*N*-этил-3-метилтиофен-2-карбоксамид получают в виде бесцветного масла с выходом 92%: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,85 (s, 1H), 5,65 (расширенный s, 1H), 3,48-3,38 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H); МС (ЭС+) m/z 248,1 ($M + 1$), 250,1 ($M + 1$).

Синтез 19

Получение этил 5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилата

А. К перемешиваемому раствору 3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (1,84 г, 12,9 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют тионилхлорид (0,94 мл, 12,9 ммоль). Образовавшуюся реакционную смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 20 ч, а затем оставляют самопроизвольно охлаждаться до комнатной температуры, после чего концентрируют в вакууме. Остаток переносят в этилацетат (200 мл) и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (дважды по 100 мл). Органический слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая этил-3-метилтиофен-2-карбоксилат в виде желтоватой жидкости (выход

1,89 г, 86%): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

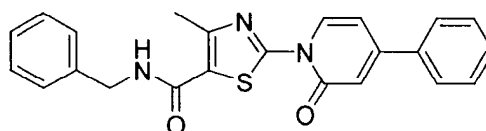
Б. К перемешиваемому раствору этил-3-метилтиофен-2-карбоксилата (1,89 г, 11,10 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют *N*-бромсукцинимид (1,98 г, 11,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч, а затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента 0-5% этилацетата в гексане, и получая смесь этил-5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилата и этил-4-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилата в виде бесцветной жидкости (выход 2,04 г, 72%): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,89 (s, 1H), 4,39-4,26 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,43-1,31 (m, 3H).

Хотя любой специалист в области техники способен получить соединения по изобретению согласно общим методам, описанным выше, более специфические детали синтетических методов для соединений по изобретению предлагаются в другом месте в данном описании для удобства. Еще раз следует отметить, что все реагенты и реакционные условия, используемые в синтезе, известны специалистам в области техники и доступны из обычных коммерческих источников.

Синтез соединений по изобретению иллюстрируется, но не лимитируется следующими примерами.

Пример 1

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксиамида

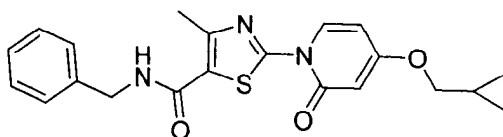


К раствору 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты (0,20 г, 0,64 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляют 1-гидроксibenзотриазол (0,23 г, 1,67 ммоль), *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид (0,15 г, 0,77 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,11 г, 0,83 ммоль) и бензиламин (0,084 мл, 0,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем *N,N*-диметилформамид удаляют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате (15 мл) и промывают насыщенным водным раствором

бикарбоната натрия (дважды по 5 мл) и рассолом (5 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 0,12 г, 47%): т. пл. 235-237°C (этилацетат); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,34-7,18 (m, 5H), 7,08-7,00 (m, 2H), 4,40 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,59 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 161,9, 160,4, 153,7, 151,4, 150,6, 139,9, 135,9, 131,6, 130,9, 129,7, 128,8, 127,8, 127,5, 127,3, 124,5, 43,2, 17,6; МС (ЭС+) m/z 402,5 ($M + 1$).

Пример 1.1

Синтез *N*-бензил-2-(4-(циклопропилметокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

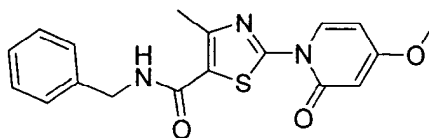


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем в использовании 2-(4-(циклопропилметокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2*H*)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с бензиламином, получая названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 58%: т. пл. 218-220°C (гексан/этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,77 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,35-7,18 (m, 5H), 6,34 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,05 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,88 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,26-1,10 (m, 1H), 0,52-0,50 (m, 2H), 0,32-0,27 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,8, 161,9, 161,6, 153,8, 150,3, 139,9, 131,9, 128,7, 127,7, 127,2, 123,6, 104,4, 96,8, 73,9, 43,1, 17,5, 9,9, 3,6; МС (ЭС+) m/z 396,2 ($M + 1$).

Пример 1.2

Синтез *N*-бензил-2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

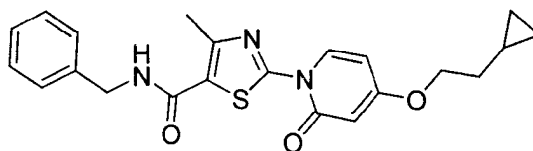


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с бензиламином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 17%: т. пл. 205-208°C (гексан/этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,35-7,17 (m, 5H), 6,33 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,11 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 168,6, 161,9, 161,6, 153,9, 150,3, 139,9, 132,0, 128,7, 127,2, 123,7, 104,2, 86,5, 56,8, 43,1, 17,5; МС (ЭС+) m/z 356,2 (M + 1).

Пример 1.3

Синтез N-бензил-2-(4-(2-циклопропилэтокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

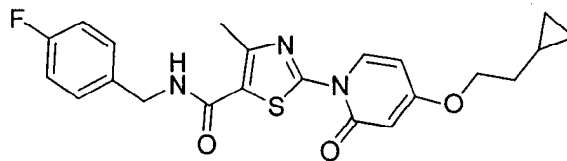


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-(2-циклопропилэтокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с бензиламином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 17%: т. пл. 172-174°C (гексан/этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,37-7,26 (m, 5H), 6,16 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Гц, 1H), 6,09 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,97 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,03 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,68 (q, $J = 6,6$ Гц, 2H), 0,89-0,72 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,13-0,08 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,8, 162,2, 162,1, 153,6, 152,1, 137,7, 131,3, 128,8, 127,9, 127,7, 122,2, 104,1, 96,6, 69,1, 44,1, 33,6, 17,3, 7,5, 4,2; МС (ЭС+) m/z 410,2 (M + 1).

Пример 1.4

Синтез 2-(4-(2-циклопропилэтокс)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(4-фторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

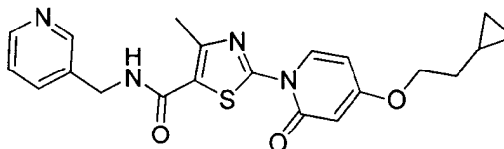


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-фторбензиламина вместо бензиламина в реакции с 2-(4-(2-циклопропилэтокс)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 30%: т. пл. 172-174°C (этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,32-8,27 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,17-6,08 (m, 2H), 5,97 (t, $J = 2,5$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,03 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,68 (q, $J = 6,6$ Гц, 2H), 0,87-0,93 (m, 1H), 0,54-0,46 (m, 2H), 0,13-0,08 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,9, 163,9, 162,2, 160,6, 153,6, 152,4, 133,6, 131,3, 129,6, 122,0, 115,8, 104,2, 96,6, 69,1, 43,3, 33,6, 17,3, 7,5, 4,2; МС (ЭС+) m/z 428,2 (M + 1).

Пример 1.5

Синтез 2-(4-(2-циклопропилэтокс)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамида



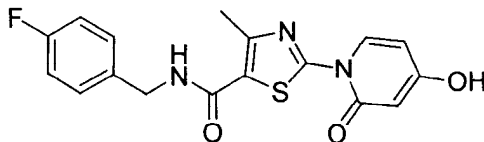
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании пиридин-3-илметанамина вместо бензиламина в реакции с 2-(4-(2-циклопропилэтокс)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 47%: т. пл. 170-172°C (этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 6,43 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,16 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Гц, 1H), 5,96 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,03 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,68 (q, $J = 6,6$ Гц, 2H), 0,86-0,74 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,13-0,08 (m,

2Н); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,9, 162,5, 162,1, 153,7, 152,6, 148,6, 148,3, 136,3, 131,3, 121,7, 104,2, 96,6, 69,1, 41,4, 33,6, 17,3, 7,56, 4,2; МС (ЭС+) m/z 411,2 ($M + 1$).

Пример 1.6

Синтез *N*-(4-фторбензил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

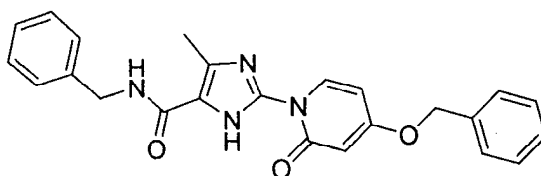


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-фторбензиламина вместо бензиламина в реакции с 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 37%: т. пл. 280-282 °С (метанол/этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,74 (t, $J = 5,9$ Гц, 1Н), 8,56 (d, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,34-7,29 (m, 2Н), 7,12 (t, $J = 8,9$ Гц, 2Н), 6,22 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1Н), 5,75 (d, $J = 2,5$ Гц, 1Н), 4,35 (d, $J = 5,8$ Гц, 2Н), 2,52 (s, 3Н); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167,9, 162,0, 161,6, 154,1, 150,2, 139,9, 132,6, 128,7, 127,7, 127,2, 123,6, 104,4, 98,0, 43,1, 17,5; МС (ЭС+) m/z 360,1 ($M + 1$).

Пример 1.7

Синтез *N*-бензил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксамида

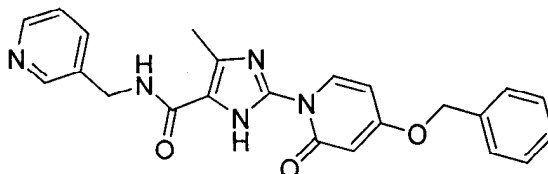


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2Н)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с бензиламином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 59%: т. пл. 183-184°С;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,86 (расширенный s, 1H), 8,42 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,43-7,26 (m, 10H), 6,18 (dd, $J = 8,0, 2,6$ Гц, 1H), 6,04 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,61 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,65 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,4, 163,6, 163,4, 138,8, 134,6, 132,2, 129,5, 128,8, 128,7, 128,6, 127,8, 127,8, 127,3, 126,9, 103,5, 98,4, 70,7, 42,7, 11,0; МС (ЭС+) m/z 415,2 ($M + 1$).

Пример 1.8

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)-1H-имидазол-5-карбоксамида

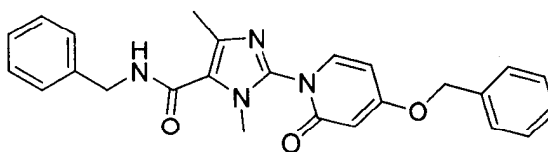


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с 3-(аминометил)пиридином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 63%: т. пл. 203-204°C;

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,70 (расширенный s, 1H), 8,58-8,51 (m, 2H), 8,43 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,50-7,29 (m, 6H), 6,23 (dd, $J = 7,8, 2,6$ Гц, 1H), 6,07 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,40 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,47 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167,2, 162,9, 162,0, 148,8, 147,8, 137,3, 135,9, 135,6, 135,4, 135,1, 130,8, 128,5, 128,2, 128,0, 127,4, 123,3, 101,6, 97,5, 70,0, 10,5; МС (ЭС+) m/z 416,3 ($M + 1$).

Пример 1.9

Синтез N-бензил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,4-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамида



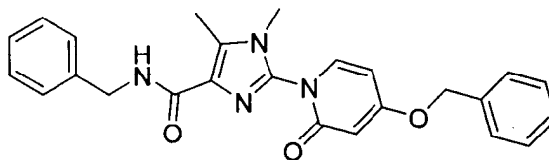
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-(бензилокси)-2-

оксопиридин-1(2H)-ил)-1,4-диметил-1*H*-имидазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с бензиламином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 62%: т. пл. 232-233°C;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,29 (m, 10H), 7,19 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,17 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,09 (dd, *J* = 7,7, 2,5 Гц, 1H), 5,96 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,62 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 168,3, 163,3, 160,9, 141,5, 138,0, 137,8, 136,8, 134,7, 128,84, 128,8, 128,6, 127,7, 127,7, 127,6, 123,5, 102,8, 97,8, 70,6, 43,6, 32,7, 15,2; МС (ЭС+) *m/z* 429,3 (М + 1).

Пример 1.10

Синтез *N*-бензил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,5-диметил-1*H*-имидазол-4-карбоксамида [не охватывается формулой (I)]

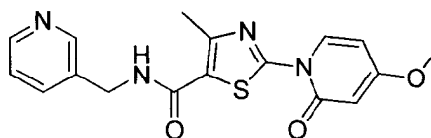


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,5-диметил-1*H*-имидазол-4-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с бензиламином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 76%: т. пл. 190-191°C;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,29 (m, 10H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,08 (dd, *J* = 7,7, 2,5 Гц, 1H), 5,98 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,63 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 168,3, 163,4, 163,1, 138,6, 138,4, 137,1, 134,7, 133,5, 129,1, 128,8, 128,7, 128,5, 127,8, 127,7, 127,2, 102,7, 97,8, 70,6, 42,7, 30,6, 10,0; МС (ЭС+) *m/z* 429,3 (М + 1).

Пример 1.11

Синтез 2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-*N*-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамида

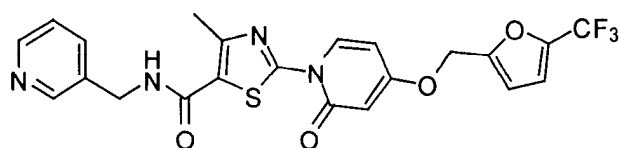


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-метокси-2-оксопирidin-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпирidin-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с пирidin-3-илметанамином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 58%: т. пл. 200-202°C (дихлорметан/метанол);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,60-8,59 (m, 1H), 8,52-8,51 (m, 1H), 7,51-7,68 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,30 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,17 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Гц, 1H), 5,96 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 168,4, 162,4, 162,1, 153,6, 152,6, 149,2, 149,0, 135,7, 133,7, 131,4, 123,6, 121,8, 103,9, 96,2, 56,0, 41,4, 17,3; МС (ЭС+) m/z 357,2 (M + 1).

Пример 1.12

Синтез 4-метил-2-(2-оксо-4-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метокси)пирidin-1(2H)-ил)-N-(пирidin-3-илметил)тиазол-5-карбоксамид

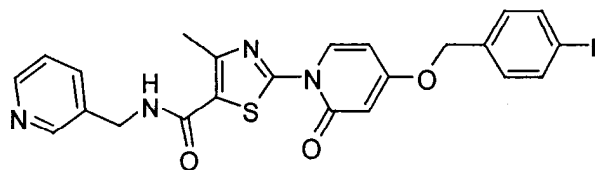


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-метил-2-(2-оксо-4-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метокси)пирidin-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпирidin-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с пирidin-3-илметанамином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 90%: т. пл. 240-242°C (дихлорметан/метанол);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,57-6,56 (m, 1H), 6,38 (расширенный s, 1H), 6,25-6,18 (m, 1H), 6,05 (расширенный s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,61 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,67 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 166,6, 162,3, 161,7, 153,4, 152,5, 150,5, 149,3, 149,1, 135,6, 133,6, 131,8, 123,6, 122,1, 112,4, 111,7, 103,7, 97,1, 62,1, 41,5, 17,3; МС (ЭС+) m/z 491,3 (M + 1).

Пример 1.13

Синтез 2-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-*N*-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамида

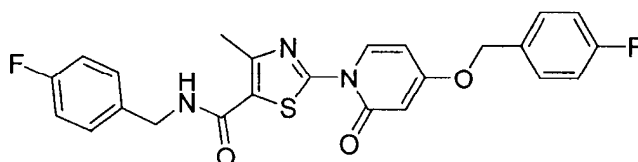


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с пиридин-3-илметанаминном, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 52%: т. пл. 231-233°C (дихлорметан/метанол);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,22 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,41-6,35 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,13 (s, 2H) 4,40 (d, $J = 4,2$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,4, 164,1, 162,0, 161,6, 160,9, 154,0, 150,6, 149,3, 148,5, 135,6, 132,1, 131,0, 130,9, 123,9, 116,0, 115,7, 104,4, 97,5, 70,1, 42,2, 17,5; МС (ЭС+) m/z 451,3 (M + 1).

Пример 1.14

Синтез *N*-(4-фторбензил)-2-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

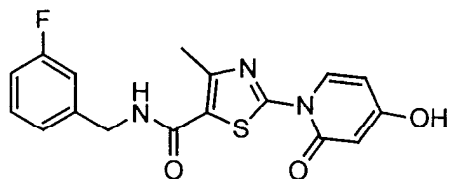


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с (4-фторфенил)метанаминном, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 34%: т. пл. 249-251°C (гексан/этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,25-7,08 (m, 4H), 6,37 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,4, 164,1, 163,2, 161,9, 160,9, 153,9, 150,4, 136,1, 132,1, 131,0, 130,9, 129,8, 123,6, 116,0, 115,7, 104,3, 97,5, 70,1, 42,4, 17,5; МС (ЭС+) m/z 468,3 (M + 1).

Пример 1.15

Синтез N-(3-фторбензил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

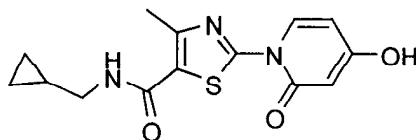


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с (3-фторфенил)метанамином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 44%: т. пл. 250-252°C (этилацетат с гексаном);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,50 (расширенный s, 1H), 8,78 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,13-7,00 (m, 3H), 6,26 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1H), 5,82 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,9, 164,2, 162,1, 161,6, 154,2, 142,9, 142,8, 132,6, 130,7, 123,7, 123,4, 114,5, 114,1, 104,4, 98,0, 42,6, 17,5; МС (ЭС+) m/z : 360,2 (M + 1).

Пример 1.16

Синтез N-(циклопропилметил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида



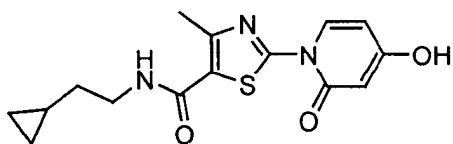
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-

1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с циклопропилметанамином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 76%: т. пл. 240-242°C (этилацетата с гексаном);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,56 (расширенный s, 1H), 8,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,26 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,25 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,05-0,92 (m, 1H), 0,43-0,36 (m, 2H), 0,20-0,15 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,9, 161,8, 161,6, 153,9, 149,7, 132,6, 124,0, 104,3, 98,0, 43,9, 17,4, 11,4, 3,7; МС (ЭС+) m/z : 306,2 (M + 1).

Пример 1.17

Синтез N-(2-циклопропилэтил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

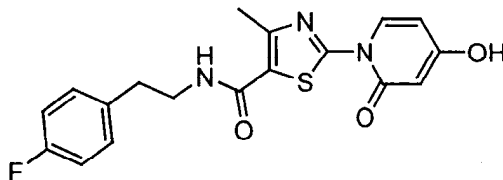


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с 2-циклопропилэтанамином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 64%: т. пл. 234-236°C (этилацетат/смесь гексанов);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,47 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,16 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,25 (dd, $J = 8,0, 2,6$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,40-1,34 (m, 2H), 0,76-0,59 (m, 1H), 0,39-0,33 (m, 2H), 0,03-0,01 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,8, 161,8, 161,6, 153,9, 149,4, 132,6, 124,2, 104,3, 98,0, 39,9, 34,4, 17,4, 9,0, 4,6; МС (ЭС+) m/z 320,2 (M + 1).

Пример 1.18

Синтез N-(4-фторфенэтил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

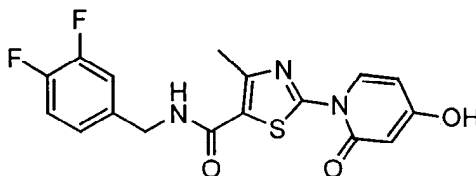


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с 2-(4-фторфенил)этанамином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 69%: т. пл. 225-227°C (этилацетат/смесь гексанов);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,47 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,23 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,25 (dd, $J = 8,0, 2,6$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,78 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,50 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,8, 161,9, 161,6, 159,6, 154,1, 149,6, 136,0, 132,6, 130,9, 124,0, 115,5, 104,3, 98,0, 41,2, 34,5, 17,3; МС (ЭС+) m/z 374,2 (M + 1).

Пример 1.19

Синтез N-(3,4-дифторбензил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид



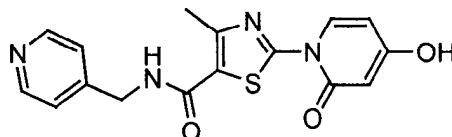
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с (3,4-дифторфенил)метанамином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 88%: т. пл. 294-296°C (этилацетат/смесь гексанов);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,50 (расширенный s, 1H), 8,77 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,26 (dd, $J = 8,0, 2,6$ Гц, 1H), 5,82 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,9, 162,1, 161,6, 154,2, 150,5, 137,7, 132,6, 124,5,

123,3, 117,8, 117,6, 116,8, 116,6, 104,4, 98,0, 42,2, 17,5; МС (ЭС+) m/z 378,2 (М + 1).

Пример 1.20

Синтез 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метил-N-(пиридин-4-илметил)тиазол-5-карбоксамида

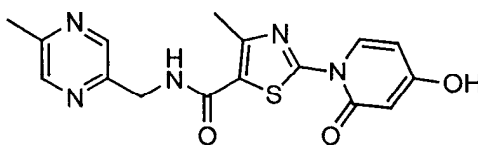


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2Н)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с пиридин-4-илметанаминном, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 46%: т. пл. 275-278°C (дихлорметан/метанол);

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,59 (расширенный s, 1H), 8,88-8,78 (m, 1H), 8,58 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,47-8,44 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,27-6,22 (m, 1H), 5,85-5,80 (m, 1H), 4,44-4,30 (m, 2H), 2,56 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167,9, 162,2, 161,6, 154,2, 150,6, 149,9, 148,8, 132,6, 123,2, 122,6, 104,4, 98,0, 42,2, 17,5; МС (ЭС+) m/z 343,2 (М + 1).

Пример 1.21

Синтез 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метил-N-((5-метилпиразин-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида

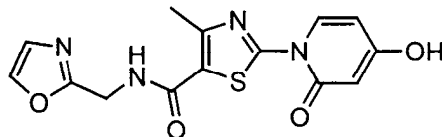


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2Н)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с (5-метилпиразин-2-ил)метанаминном, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 14%:

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,80 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,8 Гц 1H), 8,44 (s, 2H), 6,26 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); МС (ЭС+) *m/z* 358,1 (М + 1).

Пример 1.22

Синтез 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-*N*-(оксазол-2-илметил)тиазол-5-карбоксамида

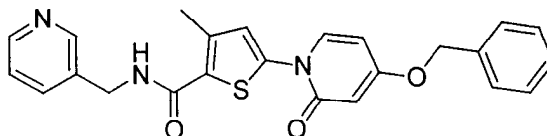


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с оксазол-2-илметанаминном, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 25%:

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,51 (s, 1H), 8,84 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,26 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Гц, 1H), 5,82 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); МС (ЭС+) *m/z* 333,2 (М + 1).

Пример 1.23

Синтез 5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метил-*N*-(пиридин-3-илметил)тиофен-2-карбоксамида



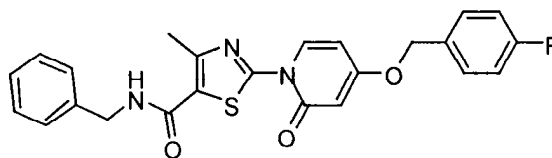
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с 3-(аминометил)пиридином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 39%; т. пл. 165-167°C;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,54 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,43-7,27 (m, 6H), 6,85 (s, 1H), 6,30 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,15 (dd, *J* = 7,8, 2,7 Гц, 1H), 6,06 (d, *J* = 2,7 Гц,

¹H), 5,04 (s, 2H), 4,61 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 166,2, 162,6, 160,9, 138,8, 137,5, 135,4, 135,0, 128,5, 128,2, 128,0, 126,9, 120,5, 102,6, 97,3, 70,0, 15,5; МС (ЭС+) m/z 432,2 ($M + 1$).

Пример 1.24

Синтез *N*-бензил-2-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

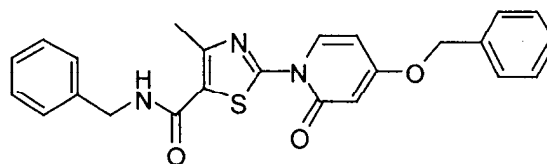


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 1, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-метил-2-(2-оксо-4-(4-(трифторметил)бензилокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты в реакции с бензиламином, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 8%: т. пл. 243-245°C;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,7 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,59-7,06 (m, 9H), 6,23-6,05 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,60 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 192,8, 167,2, 162,3, 162,2, 153,5, 152,1, 137,7, 131,7, 130,4, 129,9, 129,7, 128,9, 127,9, 127,7, 122,4, 116,0, 115,7, 104,0, 97,4, 70,1, 44,1, 17,3; МС (ЭС+) m/z 450,3 ($M + 1$).

Пример 2

Синтез *N*-бензил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида



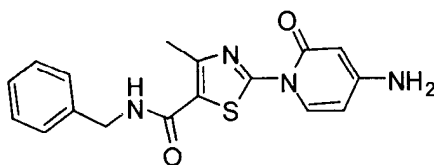
К раствору 4-метил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,29 ммоль) и 4-метилморфолина (0,032 мл, 0,29 ммоль) в безводном дихлорметане (6 мл) добавляют по каплям изобутилхлороформиат (0,044 мл, 0,34 ммоль) при температуре 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь снова охлаждают до температуры 0°C и добавляют по каплям бензиламин (0,032

мл, 0,29 ммоль). Перемешивание при комнатной температуре продолжают в течение 18 ч, затем реакционную смесь разбавляют этилацетатом (30 мл) и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и
 5 рассолом (10 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растирают со смесью этилацетата с дихлорметаном в соотношении 1:1 (10 мл), получая при этом
 10 названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 0,055 г, 44%): т. пл. 219-220°C (этилацетат/дихлорметан);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,47-7,15 (m, 10H), 6,22 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Гц, 1H), 6,14 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,05 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,4, 162,3, 162,0, 153,5, 152,2, 137,8, 134,6, 131,6, 128,9, 128,8, 127,9, 127,8, 127,7, 122,4, 104,1, 97,4, 70,8, 44,1, 17,3; (ЭС+) m/z 432,2 ($M + 1$).

Пример 3

Синтез 2-(4-амино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-бензил-4-метилтиазол-5-карбоксамида



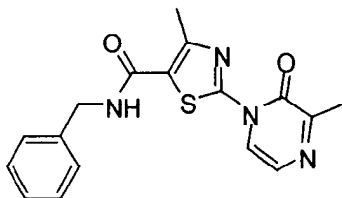
К дегазированному раствору *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамида (1,58 г, 5,00 ммоль), 4-аминопиридин-2(1H)-она (0,72 г, 6,50 ммоль), карбоната калия (2,00 г, 14,40 ммоль) и 8-гидроксихинолина (0,08 г, 0,50 ммоль) в диметилсульфоксиде (30 мл) добавляют йодид меди(I) (0,10 г, 0,50 ммоль). Реакционную смесь нагревают при температуре 75-80°C в течение 16 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. В смесь добавляют воду (300 мл) и сырой продукт осаждают, выделяя его затем посредством
 40 фильтрования. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии, получая названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 0,84 г, 49%): т. пл. 171-172°C;

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,68 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,32-7,19 (m, 5H), 6,80 (s, 2H), 6,07 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 1H), 5,38 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,37 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,50 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ

162,2, 160,8, 157,7, 154,6, 150,0, 140,0, 131,5, 128,7, 127,7, 127,1, 122,9, 103,4, 90,5, 43,0, 17,5; МС (ЭС+) m/z 341,2 (M + 1).

Пример 3.1

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(3-метил-2-оксопирозин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида [не охватывается формулой (I)]

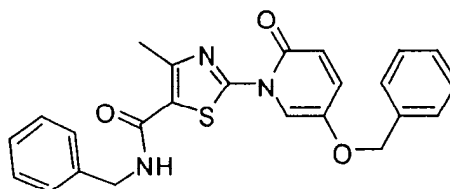


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 3-метилпирозин-2(1H)-она вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 5%: т. пл. 186-187°C;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 7,45-7,25 (m, 6H), 6,12 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 161,6, 159,2, 153,4, 152,4, 152,0, 137,5, 128,8, 127,9, 127,8, 124,5, 123,5, 119,3, 44,2, 20,8, 17,3; МС (ЭС+) m/z 341,2 (M + 1).

Пример 3.2

Синтез *N*-бензил-2-(5-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида



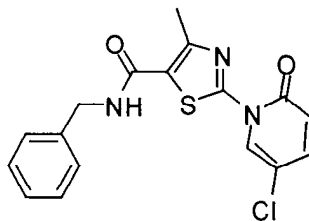
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 5-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 32%: т. пл. 166-167°C;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,48-7,22 (m, 11H), 6,61 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 6,45 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,70 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 162,2, 158,7, 153,3, 152,1, 143,3, 137,8,

136,1, 135,5, 128,7, 128,6, 127,9, 127,8, 127,6, 121,7, 112,0, 71,3, 44,0, 17,3; МС (ЭС+) m/z 432,2 (M + 1).

Пример 3.3

Синтез *N*-бензил-2-(5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

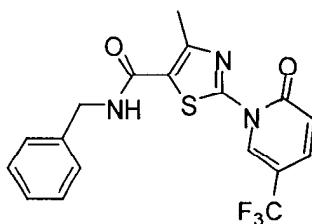


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 5-хлор-2-гидроксипиридина вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 39%: т. пл. 173-174°C;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,79 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,36-7,23 (m, 6 H), 6,61 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,66 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 161,9, 158,8, 152,4, 152,0, 141,0, 131,7, 128,7, 128,5, 127,8, 127,6, 123,8, 121,9, 115,5, 44,1, 17,2; МС (ЭС+) m/z 360,1 (M + 1), 362,1 (M + 1).

Пример 3.4

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-5-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида

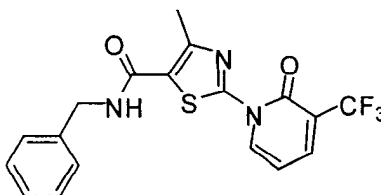


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-гидрокси-5-(трифторметил)пиридина вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 60%: т. пл. 148-149°C;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,19 (расширенный s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,37-7,25 (m, 5H), 6,78 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,27 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,69 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 161,7, 159,6, 152,4, 151,9, 137,6, 135,2, 131,1, 128,8, 127,9, 124,6, 124,5, 122,1, 121,1, 111,8, 44,2, 17,2; МС (ЭС+) *m/z* 394,2 (*M* + 1).

Пример 3.5

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-3-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида

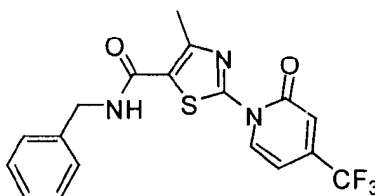


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-гидрокси-3-(трифторметил)пиридина вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамилом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 37%: т. пл. 203-204°C;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,01 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,36-7,23 (m, 5H), 6,53 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,69 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 161,7, 156,6, 152,2, 152,1, 139,3, 139,2, 137,4, 135,1, 128,9, 128,8, 127,8, 123,8, 121,9, 106,0, 44,2, 17,2; МС (ЭС+) *m/z* 394,2 (*M* + 1).

Пример 3.6

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида



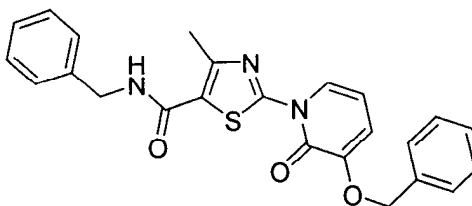
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-гидрокси-4-(трифторметил)пиридина вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с *N*-

бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 9%: т. пл. 197-198°C;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,93 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 7,00 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 6,57-6,54 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 161,7, 159,3, 152,4, 141,0, 137,5, 133,1, 128,8, 127,9, 127,8, 124,1, 119,1, 103,0, 44,2, 17,3; МС (ЭС+) *m/z* 394,2 (M + 1).

Пример 3.7

Синтез *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

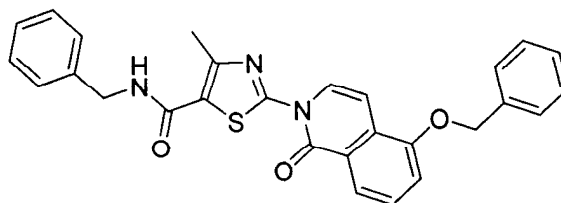


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 3-(бензилокси)пиридин-2-ола вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 7%: т. пл. 198-201 °C;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,45 (dd, *J* = 6,0, 3,0 Гц, 1H), 7,46-7,29 (m, 10H), 6,73 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,32 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,13 (расширенный, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,61 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 187,9, 162,1, 152,1, 148,9, 137,7, 135,5, 128,8, 128,7, 128,3, 127,8, 127,7, 127,3, 122,9, 114,8, 106,7, 106,7, 96,8, 71,1, 44,1, 17,3; МС (ЭС+) *m/z* 432,2 (M + 1).

Пример 3.8

Синтез *N*-бензил-2-(5-(бензилокси)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида



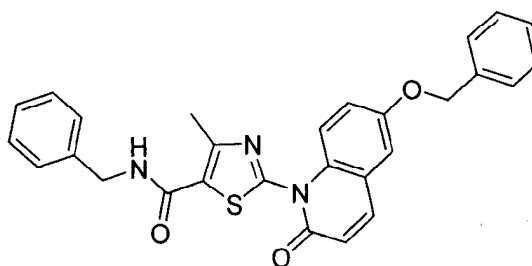
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 5-(бензилокси)изохинолин-

1(2*H*)-она вместо 4-аминопиридин-2(1*H*)-она в реакции с *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке

соединение в виде белого твердого вещества с выходом 2%: т. пл. 225-226°C;
¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,77 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,41-7,25 (m, 11H),
 7,10-7,08 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,57 (s, 3H);
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 162,0, 159,6, 153,5, 151,3, 136,7, 135,0, 128,3,
 127,2, 126,8, 126,7, 126,6, 126,4, 125,6, 125,4, 125,3, 125,2, 124,2, 115,5, 114,3,
 99,9, 41,7, 31,1, 14,1; МС (ЭС+) *m/z* 482,3 (М + 1).

Пример 3.9

Синтез *N*-бензил-2-(6-(бензилокси)-2-оксохинолин-1(2*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксиамида

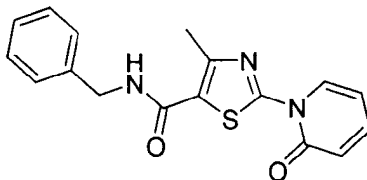


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 6-(бензилокси)хинолин-1(2*H*)-она вместо 4-аминопиридин-2(1*H*)-она в реакции с *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке

соединение в виде белого твердого вещества с выходом 3%: т. пл. 213-216°C;
¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,85 (d, *J* = 12,0 Гц, 1H), 7,41-7,23 (m, 11H),
 7,11 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 6,58 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆)
 δ 161,4, 159,7, 154,4, 151,9, 139,6, 138,8, 137,9, 135,8, 132,1, 129,9, 129,2, 128,3,
 128,2, 127,2, 126,8, 121,9, 119,9, 119,7, 116,1, 111,4, 42,8, 34,5, 16,8; МС (ЭС+) *m/z* 482,3 (М + 1).

Пример 3.10

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)тиазол-5-карбоксиамида

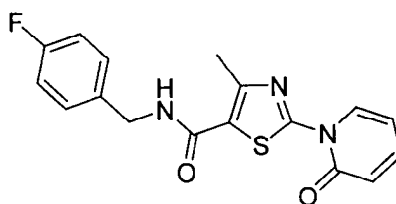


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании пиридин-2(1*H*)-она вместо 4-аминопиридин-2(1*H*)-она в реакции с *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 48%: т. пл. 180-182°C (гексан/этилацетат);

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,83 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,71 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,37-7,18 (m, 5H), 6,74 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 6,60-6,55 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 167,9, 162,0, 161,6, 154,1, 150,2, 139,9, 132,6, 128,7, 127,7, 127,2, 123,6, 104,4, 98,0, 43,1, 17,5; (ЭС+) *m/z* 326,1 (*M* + 1).

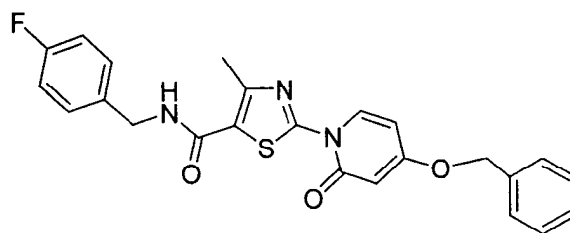
Пример 3.11

Синтез *N*-(4-фторбензил)-4-метил-2-(2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)тиазол-5-карбоксамида



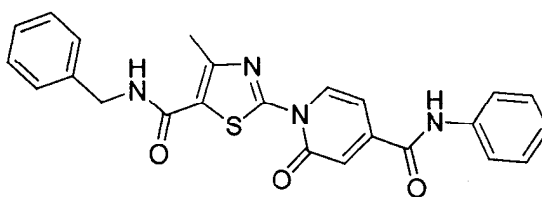
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании пиридин-2(1*H*)-она вместо 4-аминопиридин-2(1*H*)-она в реакции с 2-бром-*N*-(4-фторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом вместо *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 45%: т. пл. 170-172°C (гексан/этилацетат);

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,80-8,77 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,03 (t, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,75 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 6,44 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 6,06 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 163,9, 162,1, 160,6, 153,2, 152,5, 139,9, 133,5, 131,2, 129,6, 129,5, 122,9, 121,3, 115,8, 115,5, 107,8, 43,4, 17,3; (ЭС+) *m/z* 344,2 (*M* + 1).

Пример 3.12Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(4-фторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с 2-бром-N-(4-фторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом вместо N-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 92%: т. пл. 223-225°C (гексан/этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,38-7,35 (m, 5H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,01 (t, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,23 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Гц, 1H), 6,11 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,54 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,67 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,4, 163,9, 162,2, 160,6, 153,5, 152,3, 134,5, 133,6, 131,5, 129,6, 128,8, 128,7, 127,7, 122,1, 115,8, 104,1, 97,3, 70,8, 43,3, 17,3; (ЭС+) m/z 450,2 ($M + 1$).

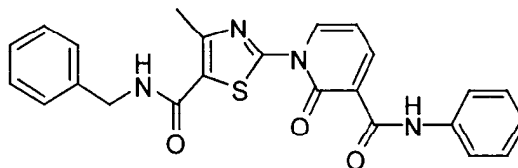
Пример 3.13Синтез N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(фенилкарбамоил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида

Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-гидрокси-N-фенилизоникотинамида вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с N-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 20%: т. пл. 243-245°C (гексан/этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,88 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,36-7,19 (m, 8H), 7,10 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,98 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,59 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 163,0, 161,7, 160,2, 153,5, 150,7, 139,8, 132,0, 129,1, 128,7, 127,7, 127,2, 124,7, 124,6, 123,6, 121,0, 119,5, 107,0, 106,1, 43,2, 17,5; (ЭС+) m/z 445,1 ($M + 1$).

Пример 3.14

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-3-(фенилкарбамоил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида

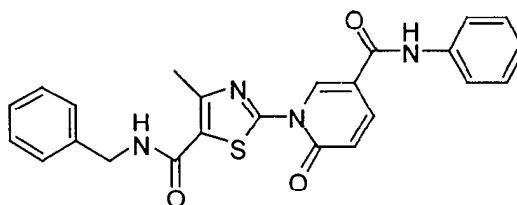


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-оксо-*N*-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 15%: т. пл. 225-227°C (гексан/этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,64-8,55 (m, 2H), 8,18 (dd, $J = 6,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,58-7,47 (m, 5H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 4,37 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,44 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 162,0, 161,8, 156,0, 151,4, 146,0, 145,7, 140,2, 140,0, 129,7, 129,5, 128,7, 127,6, 127,2, 127,2, 120,1, 118,4, 107,8, 43,1, 17,4; (ЭС+) m/z 445,1 ($M + 1$).

Пример 3.15

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-5-(фенилкарбамоил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида



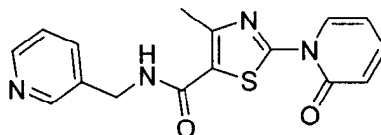
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 6-оксо-*N*-фенил-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с

N-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 31%: т. пл. 223-225°C (гексан/этилацетат);

¹H -ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,40 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,89 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,14 (dd, *J* = 9,6, 2,5 Гц, 1H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 6H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,41 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 162,4, 161,6, 160,1, 153,5, 150,5, 139,7, 139,3, 139,1, 134,0, 129,1, 128,7, 127,7, 127,3, 125,3, 124,4, 121,0, 120,2, 116,2, 43,2, 17,5; (ЭС+) *m/z* 445,1 (M + 1).

Пример 3.16

Синтез 4-метил-2-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамида

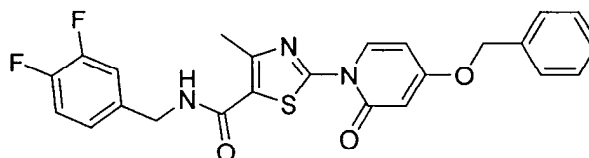


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании пиридин-2(1H)-она вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с 2-бром-4-метил-*N*-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 21%: т. пл. 218-220°C (этилацетат/смесь гексанов);

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,87 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,71 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Гц, 1H), 8,56-8,43 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,38 (расширенный s, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,60-6,55 (m, 1H), 4,42 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 161,9, 160,2, 153,8, 150,8, 149,3, 148,4, 141,4, 135,5, 131,5, 124,2, 120,9, 108,7, 41,0, 17,5; МС (ЭС+) *m/z* 327,2 (M + 1).

Пример 3.17

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-(3,4-дифторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

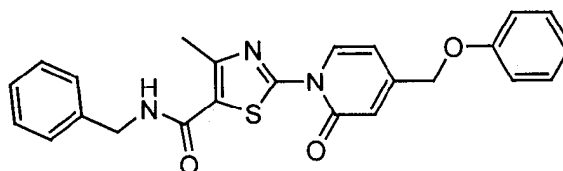


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1*H*)-она вместо 4-аминопиридин-2(1*H*)-она в реакции с 2-бром-*N*-(3,4-дифторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 85%: т. пл. 225-227°C (этилацетат/смесь гексанов);

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,43-7,35 (m, 5H), 7,17-7,05 (m, 3H), 6,35-6,19 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,67 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 167,4, 162,3, 162,0, 153,5, 152,6, 152,1, 151,5, 148,8, 135,0, 134,5, 131,5, 128,8, 127,7, 123,7, 121,8, 117,6, 116,9, 104,1, 97,3, 70,8, 42,9, 17,3; МС (ЭС+) *m/z* 468,3 (M + 1).

Пример 3.18

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(феноксиметил)пиридин-1(2*H*)-ил)тиазол-5-карбоксамида

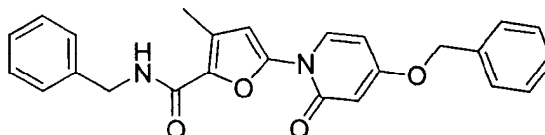


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1*H*)-она вместо 4-аминопиридин-2(1*H*)-она в реакции с *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 12%: т. пл. 175-177°C (метанол);

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,78 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,37-7,26 (m, 7H), 7,01-6,91 (m, 3H), 6,83-6,82 (m, 1H), 6,48 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 6,10 (t, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,59 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,70 (m, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 162,0, 160,3, 157,7, 153,2, 152,3, 150,8, 137,6, 131,2, 129,7, 128,8, 127,9, 127,7, 123,1, 121,7, 117,2, 114,7, 106,3, 67,3, 44,1, 17,3; МС (ЭС+) *m/z* 432,3 (M + 1).

Пример 3.19

Синтез *N*-бензил-5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилфуран-2-карбоксамида

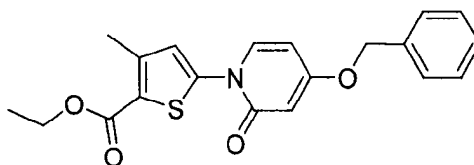


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1*H*)-она вместо 4-аминопиридин-2(1*H*)-она в реакции с *N*-бензил-5-бром-3-метилфуран-2-карбоксамидом вместо *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 22%: т. пл. 191-192°C;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,92 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,49-7,20 (m, 10 H), 6,78 (s, 1H), 6,25 (dd, $J = 7,9, 2,7$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,43 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,33 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 166,4, 160,7, 158,3, 143,7, 139,6, 137,1, 135,4, 134,5, 128,4, 128,3, 128,2, 128,0, 127,2, 126,7, 105,6, 101,8, 97,6, 69,9, 41,5, 11,0; МС (ЭС+) m/z 415,3 (M + 1).

Пример 3.20

Синтез этил 5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксилата

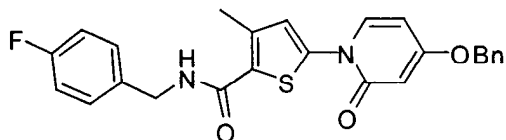


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1*H*)-она вместо 4-аминопиридин-2(1*H*)-она в реакции с этил-5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилатом вместо *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 26%:

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,44-7,36 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,13 (dd, $J = 7,8, 2,7$ Гц, 1H), 6,07 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ЭС+) m/z 370,2 (M + 1).

Пример 3.21

Синтез 5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-(4-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

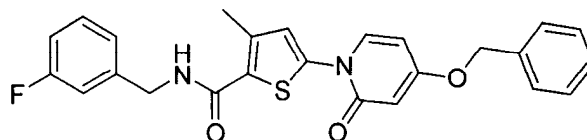


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1*H*)-она вместо 4-аминопиридин-2(1*H*)-она в реакции с 5-бром-*N*-(4-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамидом вместо *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксиамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 28%: т. пл. 175-177°C;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,55 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,43-7,36 (m, 5H), 7,31 (dd, *J* = 8,5, 5,6 Гц, 2H), 7,02 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Гц, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,20 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 6,14 (dd, *J* = 7,8, 2,4 Гц, 1H), 6,05 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 166,8, 162,9, 162,2, 139,8, 139,7, 134,7, 134,4, 133,8 (*J*_{C-F} = 3,3 Гц), 129,5 (*J*_{C-F} = 8,1 Гц), 128,8, 127,8, 126,8, 121,9, 115,6 (*J*_{C-F} = 21,4 Гц), 103,4, 98,1, 70,6, 43,2, 15,9; МС (ЭС+) *m/z* 449,3 (М + 1).

Пример 3.22

Синтез 5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-(3-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксиамида



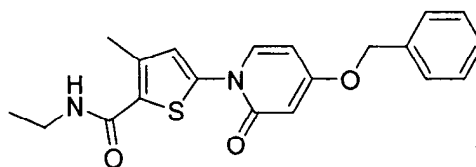
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1*H*)-она вместо 4-аминопиридин-2(1*H*)-она в реакции с 5-бром-*N*-(3-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамидом вместо *N*-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксиамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 45%: т. пл. 140-141°C;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,43-7,27 (m, 6H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,29 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 6,14 (dd, *J* = 7,8, 2,7 Гц, 1H), 6,05 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,58 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 166,8, 164,6, 163,0, 163,0 (d, *J*_{C-F} = 246,6 Гц), 162,2, 161,3, 140,7 (d, *J*_{C-F} = 7,0 Гц), 139,9, 139,7,

134,7, 134,4, 130,2 (d, $J_{C-F} = 8,2$ Гц), 128,8, 128,7, 127,8, 126,7, 123,2 (d, $J_{C-F} = 2,9$ Гц), 121,9, 114,6 (d, $J_{C-F} = 15,2$ Гц), 114,3 (d, $J_{C-F} = 14,4$ Гц), 103,4, 98,1, 70,6, 43,3, 15,9; МС (ЭС+) m/z 449,3 ($M + 1$).

Пример 3.23

Синтез 5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-этил-3-метилтиофен-2-карбоксамида

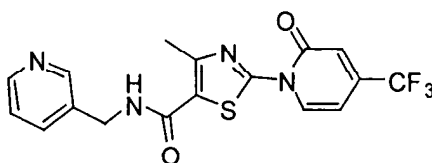


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с 5-бром-N-этил-3-метилтиофен-2-карбоксамидом вместо N-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде желтоватого твердого вещества с выходом 45%: т. пл. 158-160°C;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,43-7,36 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 6,13 (dd, $J = 7,8, 2,7$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,84 (расширенный s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 166,8, 162,9, 162,3, 139,4, 139,0, 134,8, 134,7, 128,8, 128,6, 127,7, 127,5, 122,2, 103,2, 98,2, 70,6, 34,8, 15,8, 14,9; МС (ЭС+) m/z 369,3 ($M + 1$).

Пример 3.24

Синтез 4-метил-2-(2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамида



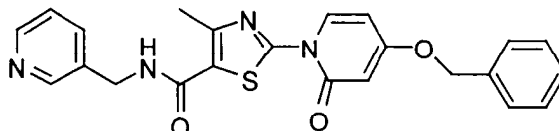
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с 2-бром-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамидом вместо N-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-

карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 52%: т. пл. 172-173°C;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,93 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,13 (расширенный s, 1H), 7,12-6,54, (m, 3H), 4,92 (расширенный s, 2H), 2,69 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 162,1, 159,3, 152,7, 152,6, 141,5, 141,0, 133,1, 127,1, 123,7, 119,9, 119,1, 119,0, 103,1, 44,2, 17,4; МС (ЭС+) m/z 395,2 ($M + 1$).

Пример 3.25

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамида

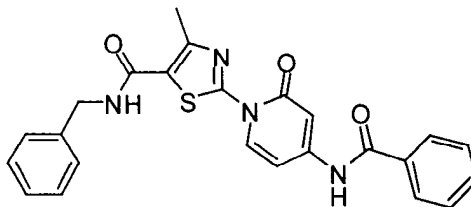


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 3, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она вместо 4-аминопиридин-2(1H)-она в реакции с 2-бром-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамидом вместо N-бензил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 47%: т. пл. 208-209°C;

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,86 (расширенный s, 1H), 8,68-8,60 (m, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,51-7,33 (m, 7H), 6,35-6,48 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,58 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167,0, 161,5, 161,1, 153,5, 150,1, 135,2, 131,6, 128,5, 128,3, 128,0, 122,9, 103,9, 97,0, 70,3, 17,0; МС (ЭС+) m/z : 433,3 ($M + 1$).

Пример 4

Синтез 2-(4-Бензамидо-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-бензил-4-метилтиазол-5-карбоксамида



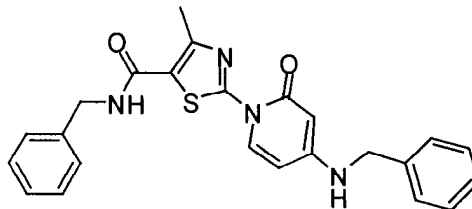
К смеси 2-(4-амино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-бензил-4-метилтиазол-5-карбоксамида (0,17 г, 0,50 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,01 г) в пиридине (10 мл) добавляют бензоилхлорид (0,07 мл, 0,60 ммоль) при

температуре 0°C. Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, после чего добавляют воду (100 мл). Названное в заголовке соединение осаждают в виде твердого вещества, которое выделяют посредством фильтрования и промывают водой и *трет*-бутилметилловым эфиром (выход 0,17 г, 76%): т. пл. 246-248°C;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,78 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,67 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,66-7,47 (m, 3H), 7,35-7,18 (m, 6H), 6,94 (dd, $J = 7,8, 2,1$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,55 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,4, 161,9, 161,0, 153,8, 150,3, 149,4, 139,8, 134,1, 132,9, 131,6, 129,0, 128,7, 128,4, 127,7, 127,2, 123,9, 104,2, 103,9, 43,1, 17,5; МС (ЭС+) m/z 445,3 (M + 1).

Пример 5

Синтез *N*-бензил-2-(4-(бензиламино)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида



К раствору 2-(4-амино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-бензил-4-метилтиазол-5-карбоксамида (0,30 г, 0,88 ммоль) и трифторуксусной кислоты (15 мл) в хлороформе (20 мл) добавляют бензальдегид (0,10 мл, 0,98 ммоль).

Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, а затем добавляют триэтилсилан (0,15 мл, 1,00 ммоль).

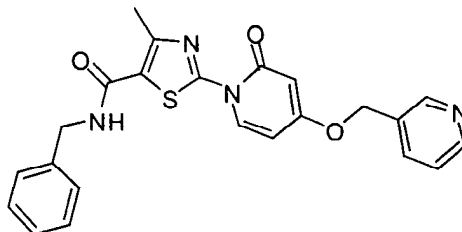
Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем добавляют вторую порцию бензальдегида (0,10 мл, 0,98 ммоль) и триэтилсилана (0,15 мл, 1,00 ммоль). Перемешивают реакционную смесь после этого дополнительно в течение 2 ч при комнатной температуре, затем растворитель удаляют в вакууме, а остаток промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и *трет*-бутилметилловым эфиром, получая названное в заголовке соединение (выход 0,30 г, 79%): т. пл. 253-255°C;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,68 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44-7,21 (m, 10H), 6,21 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,31 (d, $J = 4,5$ Гц, 2H), 2,50 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6)

δ 162,1, 160,9, 155,9, 154,5, 150,2, 140,0, 138,3, 130,6, 128,9, 128,7, 127,7, 127,6, 127,1, 122,8, 103,6, 88,6, 46,0, 43,0, 17,5; МС (ЭС+) m/z 431,2 (M + 1).

Пример 6

Синтез N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(пиридин-3-илметокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида

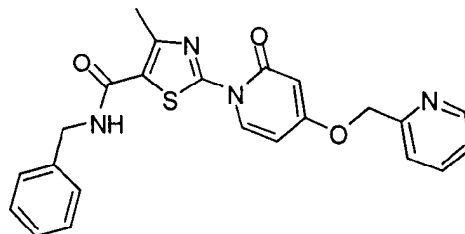


К раствору N-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида (0,10 г, 0,29 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) медленно добавляют гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 0,028 г, 0,70 ммоль) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин и затем добавляют гидробромид 3-(бромметил)пиридина (0,096 г, 0,38 ммоль) и тетра-n-бутиламмонийиодид (0,005 г, 0,014 ммоль) при температуре 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрируют в вакууме, получая твердый сырой продукт. Этот сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь этилацетата в смеси гексанов (в соотношении от 50:50 до 100:0), и получая названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 0,018 г, 14%): т. пл. 214-216°C;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,81-8,61 (m, 4H), 7,98 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,33-7,19 (m, 5H), 6,42-6,39 (m, 1H), 6,28 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,39 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,3, 161,9, 161,6, 153,9, 150,3, 149,1, 148,7, 139,9, 137,8, 132,3, 128,8, 127,7, 127,2, 124,7, 123,8, 104,3, 97,7, 68,3, 17,5; МС (ЭС+) m/z 433,2 (M + 1).

Пример 6.1

Синтез N-Бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(пиридин-2-илметокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида

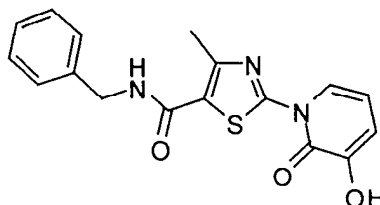


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 6, с отличием, состоящем лишь в использовании гидробромида 2-(бромметил)пиридина вместо гидробромида 3-(бромметил)пиридина в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 11%: т. пл. 202-205°C;

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,69 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,28-7,17 (m, 5H), 6,36-6,32 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,56 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 170,1, 165,7, 164,9, 156,7, 156,3, 154,0, 150,6, 141,9, 140,9, 134,7, 131,1, 130,0, 129,8, 126,8, 126,0, 125,5, 106,6, 100,1, 72,6, 46,2, 19,4; МС (ЭС+) m/z 433,3 ($M + 1$).

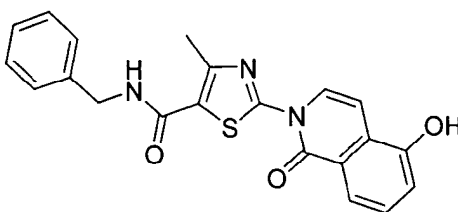
Пример 7

Синтез *N*-бензил-2-(3-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксиамида



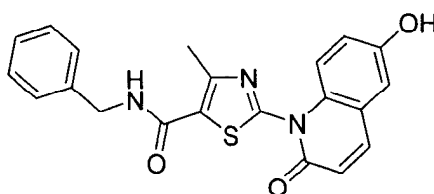
Смесь *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксиамида (0,14 г, 0,32 ммоль) и 20%-ного палладия на активированном угле (0,10 г) в метаноле (50 мл) перемешивают в атмосфере водорода в течение 2 ч. Смесь затем фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии с последующей перекристаллизацией из метанола (10 мл), получая названное в заголовке соединение (выход 0,027 г, 8%): т. пл. 225-228°C;

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,63 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,42-7,26 (m, 5H), 6,20-6,10 (m, 1H), 5,87-5,83 (m, 1H), 4,36 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,58 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 342,2 ($M + 1$).

Пример 7.1Синтез *N*-бензил-2-(5-гидрокси-1-оксоизохинолин-2(1*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 7, с отличием, состоящем лишь в использовании *N*-бензил-2-(5-(бензилокси)-1-оксоизохинолин-2(1*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида вместо *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 18%; т. пл. 218-221°C;

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,74 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,35-7,23 (m, 6H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CD_3OD) δ 162,1, 159,6, 153,5, 151,3, 136,7, 134,9, 128,3, 126,7, 126,6, 125,6, 125,4, 125,3, 125,3, 124,2, 115,5, 114,2, 99,8, 41,7, 14,1; МС (ЭС+) m/z 392,3 (M + 1).

Пример 7.2Синтез *N*-бензил-2-(6-гидрокси-1-оксоизохинолин-2(1*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

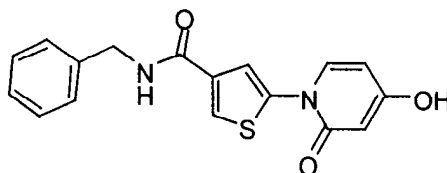
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 7, с отличием, состоящем лишь в использовании *N*-бензил-2-(6-(бензилокси)-1-оксоизохинолин-2(1*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида вместо *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 18%; т. пл. 225-228°C;

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,34-7,22 (m, 6H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,58 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,58 (s, 3H);

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 161,3, 159,7, 154,5, 151,9, 139,6, 138,9, 132,1, 129,9, 128,3, 127,2, 126,9, 121,9, 119,9, 119,7, 116,1, 111,4, 42,8, 16,8; МС (ЭС+) m/z 392,2 (М + 1).

Пример 7.3

Синтез *N*-бензил-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиофен-3-карбоксамида

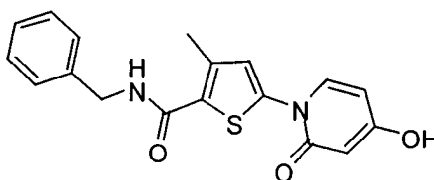


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 7, с отличием, состоящем лишь в использовании *N*-бензил-5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиофен-3-карбоксамида вместо *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 10%: т. пл. 150°C (декан);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37-7,20 (m, 5H), 6,00 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,45 (d, J = 5,8 Гц, 2H); МС (ЭС+) m/z 327,2 (М + 1).

Пример 7.4

Синтез *N*-бензил-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида



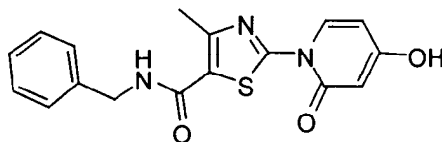
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 7, с отличием, состоящем лишь в использовании *N*-бензил-5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида вместо *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 87%: т. пл. 98°C (декан);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,37-7,22 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,12 (dd, J = 7,8, 2,5 Гц, 1H), 5,75 (d, J = 2,5

Гц, 1H), 4,40 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,41 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 166,8, 162,5, 161,1, 139,7, 139,1, 137,1, 135,4, 128,2, 127,1, 126,6, 120,1, 102,8, 97,8, 42,5, 15,6; МС (ЭС+) m/z 341,1 ($M + 1$).

Пример 7.5

Синтез *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид

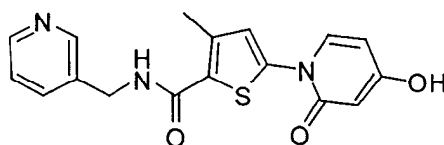


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 7, с отличием, состоящем лишь в использовании *N*-бензил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид вместо *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 89%: т. пл. 240-243°C (метанол);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,51 (расширенный s, 1H), 8,76 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,39-7,16 (m, 5H), 6,26 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,9, 162,0, 161,6, 154,1, 150,2, 139,9, 132,6, 128,7, 127,7, 127,2, 123,6, 104,4, 98,0, 43,1, 17,5; МС (ЭС+) m/z 342,2 ($M + 1$).

Пример 7.6

Синтез 5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метил-*N*-(пиридин-3-илметил)тиофен-2-карбоксамид

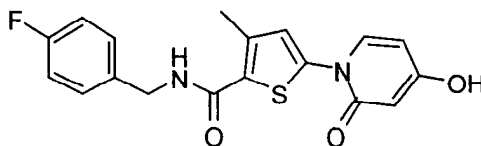


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 7, с отличием, состоящем лишь в использовании 5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метил-*N*-(пиридин-3-илметил)тиофен-2-карбоксамид вместо *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид, получая при этом названное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого вещества с выходом 14%: т. пл. 110°C (декан);

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J = 7,8, 4,9$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,20 (dd, $J = 7,8, 2,6$ Гц, 1H), 5,87 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,47 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CD_3OD) δ 169,8, 165,7, 164,8, 149,5, 148,8, 141,9, 140,5, 137,73, 137,7, 128,9, 125,3, 125,3, 124,0, 104,8, 99,4, 42,0, 15,9; МС (ЭС+) m/z 342,2 ($M + 1$).

Пример 7.7

Синтез *N*-(4-фторбензил)-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

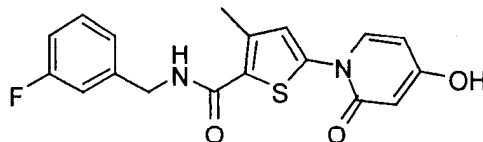


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 7, с отличием, состоящем лишь в использовании 5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-(4-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида вместо *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого вещества с выходом 76%; т. пл. 95°C (декан);

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,22 (расширенный s, 1H), 8,53 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,21-7,11 (m, 3H), 6,13 (dd, $J = 7,9, 2,6$ Гц, 1H), 5,76 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,41 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 166,5, 162,5, 161,0, 161,0 (d, $J_{C-F} = 242,0$ Гц), 139,1, 137,2, 135,9 (d, $J_{C-F} = 2,9$ Гц), 135,5, 129,1 (d, $J_{C-F} = 8,1$ Гц), 127,1, 120,2, 114,9 (d, $J_{C-F} = 21,3$ Гц), 102,6, 97,9, 41,8, 15,5; МС (ЭС+) m/z 359,2 ($M + 1$).

Пример 7.8

Синтез *N*-(3-фторбензил)-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида



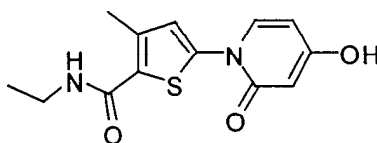
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 7, с отличием, состоящем лишь в использовании 5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-(3-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида вместо *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-

карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 76%: т. пл. 140-142°C;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,24 (расширенный s, 1H), 8,56 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18-7,02 (m, 3H), 6,13 (dd, $J = 7,9, 2,6$ Гц, 1H), 5,77 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 166,5, 162,6, 162,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 241,5$ Гц), 161,0, 142,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,0$ Гц), 139,2, 137,3, 135,4, 130,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,3$ Гц), 126,9, 123,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,6$ Гц), 120,2, 113,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,5$ Гц), 113,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 20,9$ Гц), 102,6, 97,9, 42,1, 15,5; МС (ЭС+) m/z 359,2 ($M + 1$).

Пример 7.9

Синтез *N*-этил-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

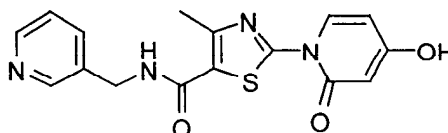


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 7, с отличием, состоящем лишь в использовании 5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-этил-3-метилтиофен-2-карбоксамида вместо *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого вещества с выходом 80%: т. пл. 183-184°C;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,8 (расширенный s, 1H), 8,07 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,94 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,12 (dd, $J = 7,9, 2,6$ Гц, 1H), 5,76 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 166,5, 162,2, 161,0, 138,9, 136,4, 135,6, 127,8, 120,2, 102,5, 97,9, 33,9, 15,4, 14,8; МС (ЭС+) m/z 279,2 ($M + 1$).

Пример 7.10

Синтез 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-*N*-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамида

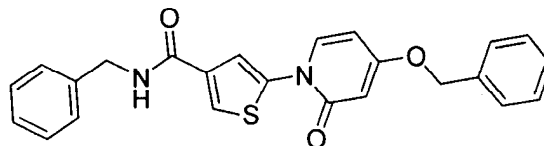


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 7, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-*N*-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамида вместо *N*-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида, получая при этом названное в заголовке соединение в виде желтоватого твердого вещества с выходом 34%: т. пл. 238-240°C;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,78 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,53 (расширенный s, 1H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,35 (расширенный s, 1H), 6,22 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 5,74 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 4,40 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 168,9, 162,2, 161,7, 154,4, 150,5, 132,4, 123,2, 105,2, 97,7, 40,9, 17,6; МС (ЭС+) *m/z*: 343,2 (М + 1).

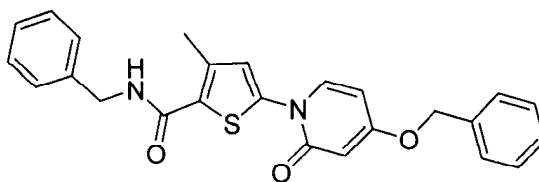
Пример 8

Синтез *N*-бензил-5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиофен-3-карбоксамида



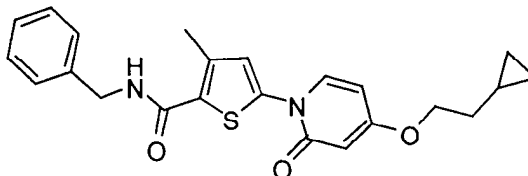
Смесь *N*-бензил-5-бромтиофен-3-карбоксамида (0,57 г, 1,91 ммоль), 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она (0,42 г, 2,10 ммоль), йодида меди(I) (0,055 г, 0,29 ммоль), 8-гидроксихинолина (0,042 г, 0,29 ммоль) и карбоната калия (0,40 г, 2,87 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) перемешивают при температуре 130°C в течение 17 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляют самопроизвольно охлаждаться до комнатной температуры, а затем разбавляют этилацетатом (50 мл). Органический слой промывают водой (дважды по 25 мл), высушивают над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь 10-80% этилацетата в смеси гексанов, и получая названное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 0,14 г, 18%): т. пл. 162-163°C;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,55 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,49-7,20 (m, 10H), 6,26 (dd, *J* = 7,8, 2,7 Гц, 1H), 6,11 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,46 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H); МС (ЭС+) *m/z*: 417,2 (М + 1).

Пример 8.1Синтез *N*-бензил-5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 8, с отличием, состоящем лишь в использовании *N*-бензил-5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксамида вместо *N*-бензил-5-бромтиофен-3-карбоксамида в реакции с 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-оном, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 49%: т. пл. 153-154°C;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,43-7,27 (m, 10H), 6,84 (s, 1H), 6,20-6,11 (m, 2H), 6,05 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 166,4, 162,5, 161,9, 139,2, 137,6, 134,2, 128,43, 128,40, 128,3, 127,5, 127,4, 127,2, 126,7, 121,8, 102,9, 97,8, 70,3, 43,6, 15,6; МС (ЭС+) m/z 431,3 (M + 1).

Пример 9Синтез *N*-бензил-5-(4-(2-циклопропилэтокс)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

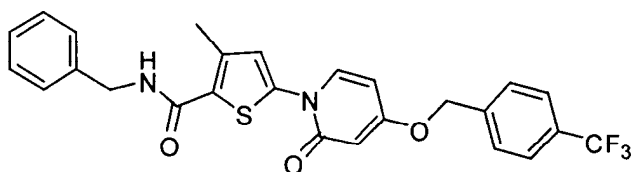
К перемешиваемому раствору *N*-бензил-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида (0,20 г, 0,59 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при комнатной температуре добавляют сначала карбонат калия (0,082 г, 0,59 ммоль), а затем добавляют 2-циклопропилэтил-4-метилбензолсульфонат (0,13 г, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре 70°C в течение 2 ч, после чего оставляют самопроизвольно охлаждаться до комнатной температуры и распределяют между этилацетатом (50 мл) и водой (25 мл). Органический слой промывают рассолом (25 мл), высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат

концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь из 40% этилацетата в смеси гексанов и получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного

твердого вещества (выход 0,14 г, 58%): т. пл. 134-136°C;
 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,36-7,27 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 6,18 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,06 (dd, $J = 7,8, 2,6$ Гц, 1H), 5,95 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,02 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,72-1,64 (m, 2H), 0,89-0,73 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 2H), 0,15-0,08 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,2, 162,9, 162,3, 139,7, 139,6, 138,0, 134,3, 128,7, 127,8, 127,5, 126,9, 121,9, 103,4, 97,4, 68,8, 43,9, 33,6, 15,9, 7,6, 4,2; МС (ЭС+) m/z 409,3 ($M + 1$).

Пример 9.1

Синтез *N*-бензил-3-метил-5-(2-оксо-4-(4-(трифторметил)бензилокси)пиридин-1(2H)-ил)тиофен-2-карбоксамида

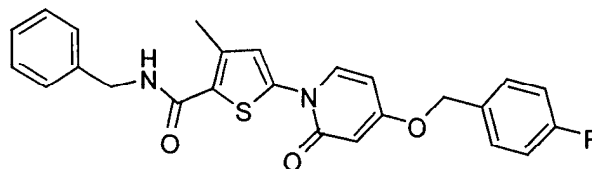


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола вместо 2-циклопропилэтил 4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-бензил-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 42%: т. пл. 225-227°C;

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,37-7,20 (m, 6H), 6,32 (dd, $J = 7,9, 2,8$ Гц, 1H), 6,14 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,41 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 166,0, 162,4, 160,9, 140,3, 139,6, 138,7, 137,2, 135,2, 128,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,7$ Гц), 127,4, 127,1, 126,6, 125,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,8$ Гц), 120,7, 102,4, 97,5, 69,0, 42,5, 15,5; МС (ЭС+) m/z 499,3 ($M + 1$).

Пример 9.2

Синтез *N*-бензил-5-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

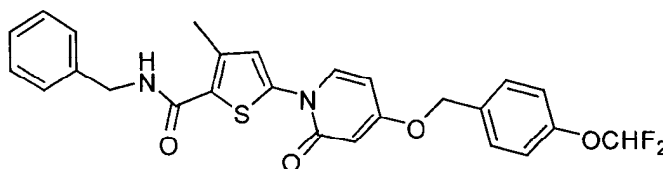


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании 1-(бромметил)-4-фторбензола вместо 2-циклопропилэтил 4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-бензил-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 43%: т. пл. 195-197°C;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 8H), 6,28 (dd, $J = 7,9, 2,7$ Гц, 1H), 6,15 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,41 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 166,2, 162,4, 160,9, 139,6, 138,8, 137,2, 135,2, 135,1, 131,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,0$ Гц), 130,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,4$ Гц), 128,2, 127,3, 127,1, 126,6, 120,6, 115,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,5$ Гц), 102,5, 97,3, 69,3, 42,5, 15,5; МС (ЭС+) m/z 449,3 (M+1).

Пример 9.3

Синтез *N*-бензил-5-(4-(4-(дифторметокси)бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида



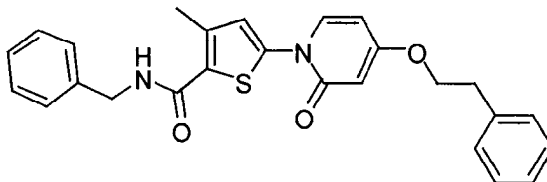
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании 1-(бромметил)-4-(дифторметокси)бензола вместо 2-циклопропилэтил 4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-бензил-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде розоватого твердого вещества с выходом 35%: т. пл. 178-180°C;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,38-7,20 (m, 9H), 6,28 (dd, $J = 7,9, 2,7$ Гц, 1H), 6,14 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,41 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 166,1, 162,4, 160,9, 150,8, 139,6, 138,8, 137,2, 135,1, 132,4,

129,9, 128,2, 127,3, 127,4, 127,1, 126,6, 120,6, 118,7, 116,2, 102,5, 97,3, 69,2, 42,5, 15,5; МС (ЭС+) m/z 497,3 (M+1).

Пример 9.4

Синтез *N*-бензил-3-метил-5-(2-оксо-4-фенэтокси-пиридин-1(2H)-ил)-тиофен-2-карбоксамида

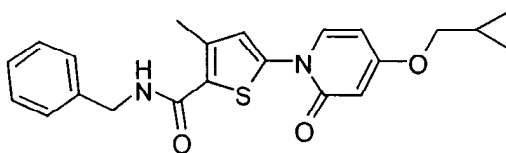


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании фенэтил-4-метилбензолсульфоната вместо 2-циклопропилэтил 4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-бензил-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 59%; т. пл. 159-160°C;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,35-7,20 (m, 11H), 6,18 (dd, $J = 7,9, 2,6$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,27 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,04 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 166,3, 162,4, 161,0, 139,6, 138,8, 137,7, 137,1, 135,0, 128,8, 128,3, 128,2, 127,3, 127,1, 126,6, 126,3, 120,5, 102,4, 96,8, 68,8, 42,5, 34,2, 15,5; МС (ЭС+) m/z 445,3 (M + 1).

Пример 9.5

Синтез *N*-бензил-5-(4-(циклопропилметокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

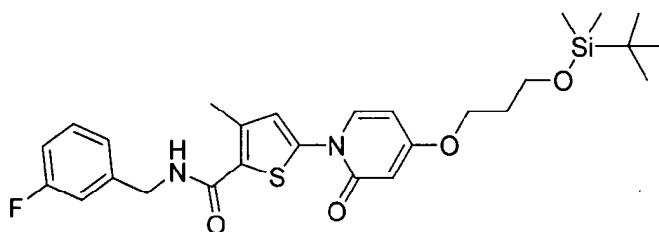


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании циклопропилметилбромида вместо 2-циклопропилэтил 4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-бензил-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 62%; т. пл. 175-177°C;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,35-7,20 (m, 6H), 6,24 (dd, $J = 8,0, 2,7$ Гц, 1H), 5,97 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,88 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,27-1,14 (m, 1H), 0,63-0,54 (m, 2H), 0,37-0,29 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 166,5, 162,4, 161,0, 139,6, 138,8, 137,2, 134,9, 128,2, 127,2, 127,1, 126,6, 120,4, 102,5, 96,6, 73,1, 42,3, 15,5, 9,5, 3,1; МС (ЭС+) m/z 395,2 ($M + 1$).

Пример 9.6

Синтез 5-(4-(3-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)пропокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-(3-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

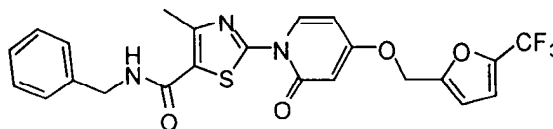


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании (3-бромпропокси)(*трет*-бутил)диметилсилана вместо 2-циклопропилэтил-4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-(3-фторбензил)-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде желтоватого вязкого масла с количественным выходом:

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,19 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,07 (dd, $J = 7,8, 2,7$ Гц, 1H), 5,98 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,07 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,77 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,52 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); МС (ЭС+) m/z 531,5 ($M + 1$).

Пример 9.7

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида



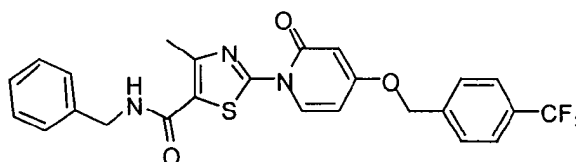
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(бромметил)-5-

(трифторметил)фурана вместо 2-циклопропилэтил-4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 16%: т. пл. 214-216°C;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,71-8,68 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 5H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,57-6,56 (m, 1H), 6,22-6,06 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,59 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,68 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 166,8, 161,9, 161,5, 153,9, 152,6, 150,4, 139,9, 132,3, 128,8, 127,7, 127,2, 123,8, 114,6, 113,2, 107,5, 104,1, 97,6, 62,9, 62,4, 43,1, 17,5; МС (ЭС+) *m/z* 490,3 (М + 1).

Пример 9.8

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(4-(трифторметил)бензилокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида



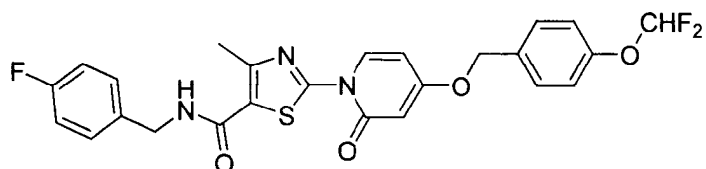
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-трифторметилбензилбромида вместо 2-циклопропилэтил 4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 21%: т. пл. 278-280°C;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,78 (расширенный s, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 7,78-7,64 (m, 4H), 7,30-7,29 (m, 5H), 6,44-6,41 (m, 1H), 6,23 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 167,3, 161,9, 161,6, 153,9, 150,4, 140,7, 139,9, 132,3, 128,8, 128,7, 127,7, 127,2, 126,4, 126,0, 125,9, 123,8, 104,3, 97,7, 69,8, 43,1, 17,5; МС (ЭС+) *m/z* 500,3 (М + 1).

Аналогично примеру 1.24

Пример 9.9

Синтез 2-(4-(4-(дифторметокси)бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-(4-фторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида



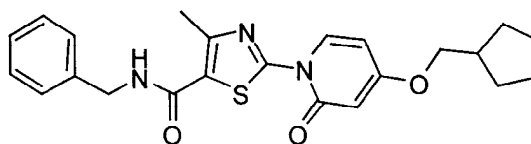
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-

(дифторметокси)бензилбромида вместо 2-циклопропилэтил 4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-(4-фторбензил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 25%: т. пл. 242-244°C (дихлорметан/метанол);

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,78 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,60 (dd, *J* = 8,1, 3,0 Гц, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,34-7,08 (m, 7H), 6,43-6,32 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 167,4, 163,2, 161,9, 160,0, 151,4, 150,4, 136,1, 133,7, 132,7, 130,5, 129,8, 123,6, 120,1, 119,2, 116,7, 115,6, 113,3, 104,3, 97,5, 70,1, 44,6, 17,5; МС (ЭС+) *m/z* 516,4 (M + 1).

Пример 9.10

Синтез *N*-бензил-2-(4-(циклопентилметокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида



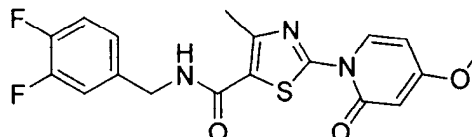
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании циклопентилметил-4-метилбензолсульфоната вместо 2-циклопропилэтил-4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 57%: т. пл. 196-198°C (метанол);

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,64 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 6,16 (d, *J* = 8,1, 2,6 Гц, 1H), 6,09-6,05 (m, 1H), 5,94 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,83 (d, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 167,9, 162,2, 162,1, 153,6, 152,2,

137,7, 131,3, 128,8, 127,9, 127,7, 122,1, 104,2, 96,6, 73,3, 44,1, 38,4, 29,3, 25,3, 17,3; МС (ЭС+) m/z 424,3 (M + 1).

Пример 9.11

Синтез *N*-(3,4-дифторбензил)-2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

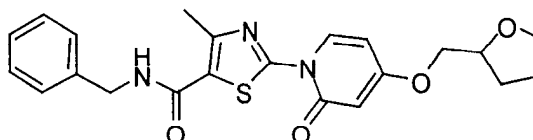


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании йодметана вместо 2-циклопропилэтил-4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-(3,4-дифторбензил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 66%: т. пл. 183-185°C (этилацетат/смесь гексанов);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,18-7,05 (m, 3H), 6,20-6,15 (m, 2H), 5,97 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,82 (m, 3H), 2,68 (m, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 168,4, 162,3, 162,1, 153,6, 152,7, 135,0, 131,4, 123,7, 121,8, 117,6, 117,4, 116,9, 116,7, 104,0, 96,2, 56,0, 43,0, 17,3; МС (ЭС+) m/z 392,2 (M + 1).

Пример 9.12

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида

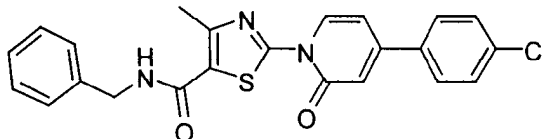


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 9, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(бромметил)тетрагидрофурана вместо 2-циклопропилэтил 4-метилбензолсульфоната в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 42%: т. пл. 181-183°C (этилацетат/смесь гексанов);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,66-8,62 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 5H), 6,22-6,18 (m, 1H), 6,14-6,12 (m, 1H), 5,95-5,94 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,33-4,20 (m, 1H), 3,99-3,78 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,13-1,90 (m, 3H), 1,77-1,66 (m, 1H); МС (ЭС+) m/z 426,3 ($M + 1$), 448,3 ($M + 23$).

Пример 10

Синтез *N*-бензил-2-(4-(4-хлорфенил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

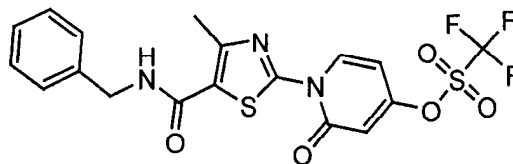


В высушенную в печи трех-горлую колбу загружают этил-1-(5-(бензилкарбамоил)-4-метилтиазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил-трифторметансульфонат (0,10 г, 0,21 ммоль), 4-хлорфенилбороновую кислоту (0,036 г, 0,23 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,012 г, 0,01 ммоль), фосфат калия (0,067 г, 0,31 ммоль) и бромид калия (0,027 г, 0,23 ммоль). Через смесь затем пропускают азот, после чего добавляют безводный диоксан (7 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч, затем добавляют этилацетат (20 мл), после чего смесь промывают насыщенным водным раствором хлористого аммония (10 мл), высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Осадок коричневого цвета очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь этилацетата с гексаном в соотношении 1:1, а затем перекристаллизовывают из эфира, получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (выход 0,090 г, 99%): т. пл. 265-267°C (эфир);

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,81 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,7, 2,1$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,62 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 161,8, 160,2, 153,6, 150,6, 150,0, 139,8, 135,7, 134,6, 131,7, 129,6, 129,3, 128,7, 127,7, 127,2, 124,5, 116,3, 107,5, 43,1, 17,5; МС (ЭС+) m/z 436,0 ($M + 1$).

Пример 11

Синтез 1-(5-(бензилкарбамоил)-4-метилтиазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илтрифторметансульфоната

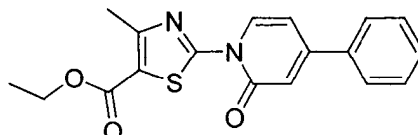


К раствору *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида (1,00 г, 2,92 ммоль) в безводном пиридине (20 мл) добавляют ангидрид трифторметансульфоновой кислоты при температуре -75°C . Смесь перемешивают при температуре -50°C в течение 20 мин, после чего добавляют этилацетат (30 мл) и последовательно промывают водой (дважды по 5 мл). Органический слой отделяют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь этилацетата с гексаном (в соотношении 3:2) и получая названное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества с выходом 58% (0,81 г):

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,45 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Гц, 1H), 6,08 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,69 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 474,4 ($M + 1$).

Пример 12

Синтез этил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата

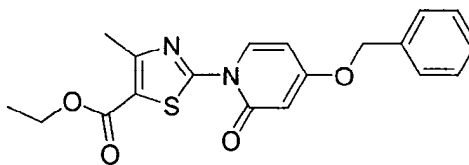


К раствору этил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксилата (0,50 г, 2,00 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляют 4-фенилпиридин-2-ол (0,31 г, 1,80 ммоль), йодид меди(I) (0,053 г, 0,28 ммоль), 8-гидроксихинолин (0,041 г, 0,28 ммоль) и карбонат калия (0,39 г, 2,80 ммоль). Смесь дегазируют, после чего колбу наполняют азотом. Реакционную смесь нагревают при температуре 100°C в течение 6 ч и затем разбавляют этилацетатом (25 мл), промывают 14%-ным водным раствором гидроксида аммония (дважды по 7 мл) и рассолом (7 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая названное в заголовке соединение в виде желтоватого твердого вещества (выход 0,45 г, 66%):

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83-8,75 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,14-7,03 (m, 2H), 4,26 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); МС (ЭС+) m/z 341,6 (M + 1).

Пример 12.1

Синтез этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата

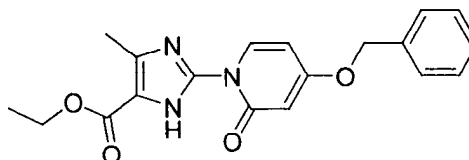


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 12, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она вместо 4-фенилпиридин-2-ола в реакции с этил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксилатом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества с выходом 80%:

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,42-7,26 (m, 5H), 6,18 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ЭС+) m/z 371,1 (M + 1).

Пример 12.2

Синтез этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата

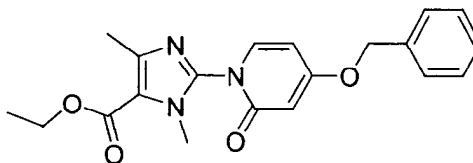


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 12, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она вместо 4-фенилпиридин-2-ола в реакции с этил-2-бром-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилатом вместо этил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксилата при температуре 130°C в течение 64 ч, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 26%: т. пл. 135-136°C;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 12,01 (s, 1H), 8,60-8,50 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 5H), 6,21 (dd, $J = 8,0, 2,6$ Гц, 1H), 6,04 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,44-4,29 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 3H), 1,44-1,34 (m, 3H); МС (ЭС+) m/z 354,2 ($M + 1$).

Пример 12.3

Синтез этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,4-диметил-1H-имидазол-5-карбоксилата



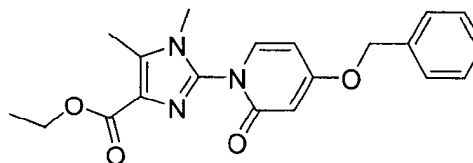
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 12, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она вместо 4-фенилпиридин-2-ола в реакции с этил-2-бром-1,4-диметил-1H-имидазол-5-карбоксилатом вместо этил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксилата при температуре 125°C в течение 64 ч, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 24%:

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,44-7,36 (m, 5H), 7,22 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,09 (dd, $J = 7,7, 2,5$ Гц, 1H), 5,98 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,35 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ЭС+) m/z 368,2 ($M + 1$).

Пример 12.4

Синтез этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,5-диметил-1H-имидазол-4-карбоксилата

Не охватывается формулой (I)

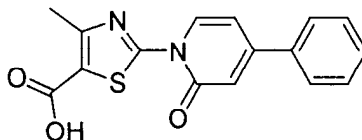


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 12, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она вместо 4-фенилпиридин-2-ола в реакции с этил-2-бром-1,5-диметил-1H-имидазол-4-карбоксилатом вместо этил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксилата при температуре 125°C в течение 28 ч, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 30%:

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,38 (m, 5H), 7,31 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,07 (dd, $J = 7,7, 2,5$ Гц, 1H) 5,96 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,37 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ЭС+) m/z 368,3 ($M + 1$).

Пример 13

Синтез 4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты

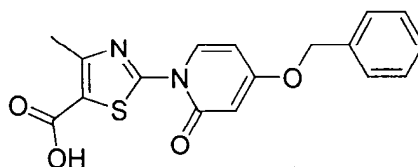


К раствору этил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата (0,25 г, 0,74 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (4 мл) и воды (4 мл) добавляют гидроксид лития (0,14 г, 3,68 ммоль). Реакционную смесь нагревают при температуре 50°C в течение 4 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и подкисляют до pH 6 с помощью уксусной кислоты. Образовавшееся твердое вещество выделяют посредством фильтрования, промывают водой и высушивают на воздухе, после чего названное в заголовке соединение получают в виде желтоватого твердого вещества (выход 0,20 г, 87%):

МС (ЭС+) m/z 313,5 ($M + 1$).

Пример 13.1

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты

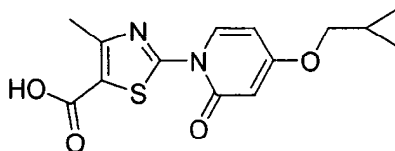


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 13, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата вместо этил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата, получая при этом названное в заголовке соединение в виде желтоватого твердого вещества с выходом 72%:

МС (ЭС+) m/z 343,2 ($M + 1$).

Пример 13.2

Синтез 2-(4-(циклопропилметокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты

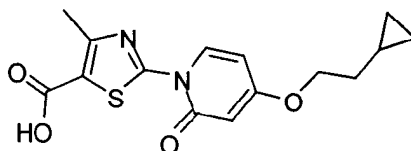


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 13, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-2-(4-(циклопропилметокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата вместо этил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата, получая при этом названное в заголовке соединение в виде желтоватого твердого вещества с выходом 73%:

МС (ЭС+) m/z 307,4 (M + 1).

Пример 13.3

Синтез 2-(4-(2-циклопропилэтоксид)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты

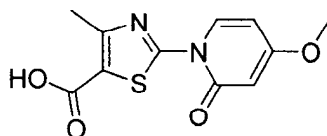


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 13, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-2-(4-(2-циклопропилэтоксид)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата вместо этил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 85%:

МС (ЭС+) m/z : 321,4 (M + 1).

Пример 13.4

Синтез 2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты



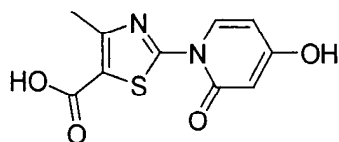
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 13, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-2-(4-метокси-2-

оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата вместо этил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата, получая при этом названное в заголовке соединение в виде желтоватого твердого вещества с выходом 80%:

МС (ЭС+) m/z 267,3 (M + 1).

Пример 13.5

Синтез 2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты

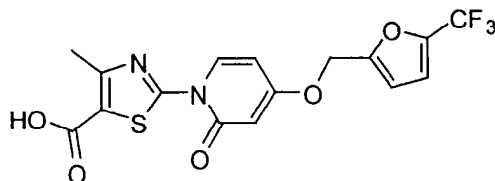


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 13, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата вместо этил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 92%:

МС (ЭС+) m/z 253,2 (M + 1).

Пример 13.6

Синтез 4-метил-2-(2-оксо-4-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты



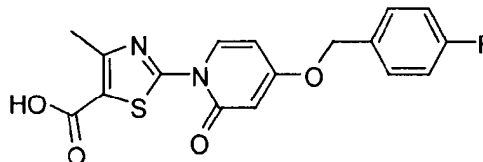
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 13, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-4-метил-2-(2-оксо-4-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата вместо этил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 75%: т. пл. 261-263°C (вода/ацетон);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,24 (с s, 1H), 8,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,32 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,58 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 166,8, 164,0,

161,6, 155,8, 154,4, 152,6, 141,3, 132,1, 121,1, 117,6, 114,5, 113,1, 104,1, 97,6, 62,4, 17,4; МС (ЭС+) m/z 401,1 (M + 1).

Пример 13.7

Синтез 2-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты

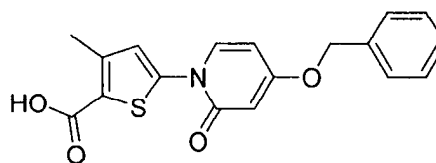


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 13, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-2-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата вместо этил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 79%: т. пл. $>300^{\circ}\text{C}$ (вода/ацетон);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,37 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 167,4, 164,1, 161,7, 160,9, 155,9, 154,4, 132,0, 131,9, 130,9, 120,8, 116,0, 115,7, 104,1, 97,5, 70,1, 17,4; МС (ЭС+) m/z 361,3 (M + 1).

Пример 13.8

Синтез 5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты

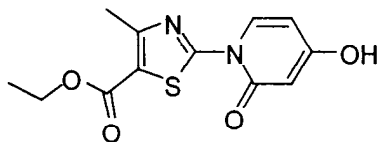


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 13, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксилата вместо этил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 92%:

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,82 (расширенный s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,50-7,32 (m, 6 H), 6,30 (dd, *J* = 8,0, 2,6 Гц, 1H), 6,14 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,46 (s, 3H); МС (ЭС+) *m/z* 342,2 (M+1).

Пример 14

Синтез этил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата

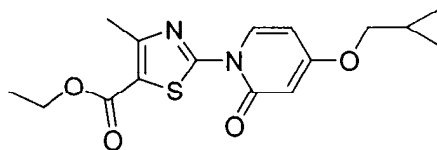


Смесь этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата (7,00 г, 18,0 ммоль) и 20 масс.% палладия на активированном угле (3 г) в безводном тетрагидрофуране (300 мл) перемешивают в атмосфере водорода в течение 2 ч. Затем смесь фильтруют через целит и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из этилацетата, получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (выход 4,00 г, 80%): т. пл. 270-273°C (этилацетат);

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,57 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,27 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Гц, 1H), 5,81 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 168,0, 162,5, 161,7, 156,5, 155,3, 132,4, 119,0, 104,7, 97,9, 61,2, 17,6, 14,6; МС (ЭС+) *m/z* 281,0 (M + 1).

Пример 15

Синтез этил-2-(4-(циклопропилметокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата



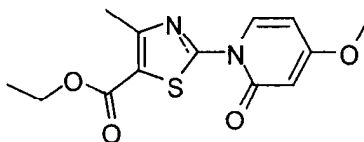
К перемешиваемому раствору этил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата (1,00 г, 3,56 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) при температуре 0°C добавляют гидрид натрия (0,14 г, 5,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 30 мин, затем добавляют (бромметил)циклопропан (0,58 г, 4,28 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение

16 ч, растворитель удаляют в высоком вакууме и остаток разбавляют дихлорметаном (30 мл), промывают рассолом (25 мл), высушивают над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь этилацетата с гексаном (в соотношении 1:1), и получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (выход 1,15 г, 97%): т. пл. 180-183°C (гексан/этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,68-8,65 (m, 1H), 6,19-6,16 (m, 1H), 5,93 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,81 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,31-1,19 (m, 1H), 0,70-0,64 (m, 2H), 0,38-0,33 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,6, 162,9, 162,2, 156,6, 155,6, 131,3, 119,6, 104,5, 96,7, 60,9, 17,3, 14,3, 9,8, 9,5, 3,3; МС (ЭС+) m/z 335,1 ($M + 1$).

Пример 15.1

Синтез этил-2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата

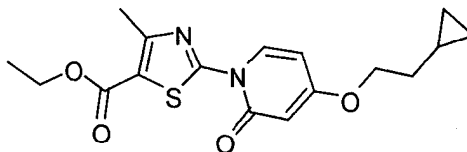


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 15, с отличием, состоящем лишь в использовании метилйодида вместо (бромметил)циклопропана в реакции с этил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилатом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде желтоватого твердого вещества с выходом 54%: т. пл. 163-165°C (гексан/этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,16 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,00 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 168,3, 162,9, 162,2, 156,6, 155,7, 131,3, 119,7, 103,8, 96,3, 60,9, 56,0, 17,3, 14,3; МС (ЭС+) m/z 295,2 ($M + 1$).

Пример 15.2

Синтез этил-2-(4-(2-циклопропилэтокс)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата

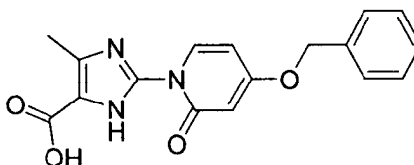


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 15, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-циклопропилэтил-4-метилбензолсульфоната вместо (бромметил)циклопропана в реакции с этил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилатом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 35%: т. пл. 188-190°C (гексан/этилацетат);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (dd, $J = 8,1, 1,1$ Гц, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H), 6,00-5,99 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 2H), 4,04 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,68 (q, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,35 (dt, $J = 7,1, 1,3$ Гц, 3H), 0,90-0,68 (m, 1H), 0,52-0,44 (m, 2H), 0,14-0,09 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,8, 162,9, 162,2, 156,6, 155,6, 131,3, 119,7, 104,1, 96,7, 69,1, 60,9, 33,6, 17,3, 14,3, 7,5, 4,2; МС (ЭС+) m/z 349,2 ($M + 1$).

Пример 16

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты

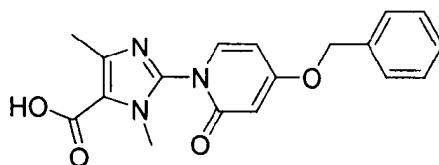


Суспензию этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (0,10 г, 0,28 ммоль) в 1-нормальном водном растворе гидроксида натрия (2 мл) перемешивают при температуре 45°C в течение 16 ч, а затем при температуре 65°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры 0°C, а затем подкисляют 10%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты приблизительно до pH 2. Осадок затем фильтруют, промывают водой, и в растворе ацетона переносят в отдельную колбу, после чего фильтрат с ацетоном концентрируют в вакууме и со-концентрируют с метанолом без досушивания (дважды). Остаток объединяют с твердым веществом, получая названное в заголовке соединение (выход 0,060 г, 65%):

МС (ЭС-) m/z 324,2 ($M - 1$).

Пример 16.1

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,4-диметил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты

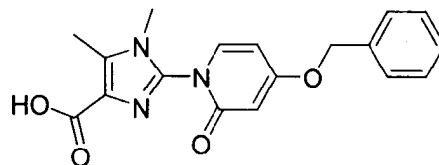


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 16, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,4-диметил-1H-имидазол-5-карбоксилата вместо этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 97%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,03 (расширенный s, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,8$, 1,4 Гц, 1H), 7,51-7,37 (m, 5H), 6,18 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 340,2 (M + 1).

Пример 16.2

Синтез 2-(4-(Бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,5-диметил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

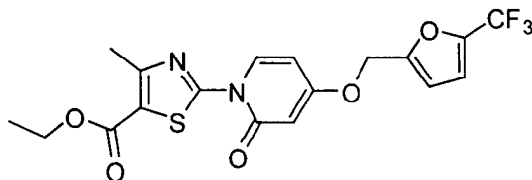


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 16, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,5-диметил-1H-имидазол-4-карбоксилата вместо этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 86%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,24 (расширенный s, 1H), 7,56-7,34 (m, 6H), 6,18 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,17 (s, $J = 4,7$ Гц, 3H); МС (ЭС+) m/z 340,2 (M + 1).

Пример 17

Синтез этил 4-метил-2-(2-оксо-4-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилата

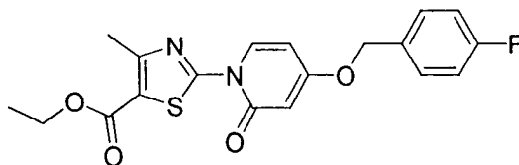


К перемешиваемому раствору этил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата (1,00 г, 3,56 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) при температуре 0°C добавляют гидрид натрия (0,15 г, 6,42 ммоль). Смесь перемешивают при этой же температуре в течение 30 мин с последующим добавлением 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фурана (1,06 г, 4,63 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, растворитель удаляют в вакууме и остаток разбавляют дихлорметаном (250 мл), промывают рассолом (100 мл), высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. После этого остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетата и гексана, получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 68% (1,04 г): т. пл. 196-198°C (этилацетат/смесь гексанов);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,72-8,70 (m, 1H), 6,80-6,79 (m, 1H), 6,37 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,21-6,17 (m, 1H), 6,09 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 166,5, 162,8, 161,8, 156,3, 155,7, 150,6, 143,1, 131,8, 120,4, 119,9, 112,4, 111,7, 103,6, 97,2, 62,1, 61,0, 17,3, 14,3; МС (ЭС+) m/z 429,2 ($M + 1$).

Пример 17.1

Синтез этил-2-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата

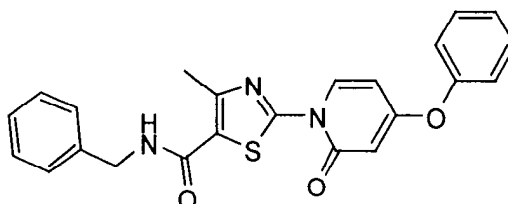


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 17, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-1-(бромметил)-4-фторбензола вместо 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фурана в реакции с этил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилатом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 70%: т. пл. 214-217⁰С (этилацетат/смесь гексанов);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,20 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,07 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,1, 164,5, 162,8, 161,2, 156,5, 155,6, 131,5, 130,4, 129,8, 119,8, 115,9, 103,9, 97,4, 70,1, 61,9, 17,3, 14,3; МС (ЭС+) m/z 389,2 ($M + 1$).

Пример 18

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-феноксипиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида

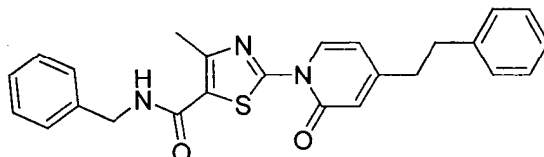


К раствору *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида (0,20 г, 0,58 ммоль) и 2-(триметилсилил)фенилтрифторметансульфоната (0,19 г, 0,64 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) добавляют фторид цезия (0,22 г, 1,46 ммоль). Реакционную смесь нагревают при температуре 60°C в течение 16 ч с последующим добавлением этилацетата (30 мл). Затем смесь промывают насыщенным водным раствором хлористого алюминия (10 мл), высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. После этого остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь этилацетата с гексаном (в соотношении 1:1), и далее очищают посредством перекристаллизации из эфира, получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 14% (0,032 г): т. пл. 67-70°C (эфир);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,76 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,45-7,25 (m, 8H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,35 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,05 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,69 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,8, 162,1, 161,8, 153,3, 152,8, 152,1, 137,7, 132,2, 130,3, 128,8, 127,9, 127,7, 126,4, 122,5, 121,1, 103,4, 100,2, 44,1, 17,3; МС (ЭС+) m/z 418,2 ($M + 1$).

Пример 19

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенэтилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида

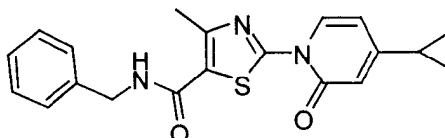


В высушенную в печи трубку в атмосфере азота загружают 1-(5-(бензилкарбамоил)-4-метилтиазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илтрифторметансульфонат (0,20 г, 0,42 ммоль), фенэтилбороновую кислоту (0,069 г, 0,46 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,068 г, 0,084 ммоль) и карбонат калия (0,18 г, 1,26 ммоль) с последующим добавлением тетрагидрофурана (10 мл) и воды (1 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 22 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. После этого добавляют этилацетат (20 мл) и смесь промывают насыщенным раствором хлористого аммония (10 мл), высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Осадок коричневого цвета очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь этилацетата с гексаном (в соотношении 1:1), и получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 33% (0,060 г): т. пл. 149-150°C (этилацетат/смесь гексанов);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,66 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,34-7,25 (m, 7H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,25 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Гц, 1H), 6,11 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,69 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 162,1, 160,5, 155,2, 153,3, 152,3, 140,0, 137,7, 130,2, 128,8, 128,6, 128,3, 127,9, 127,7, 126,4, 122,8, 118,6, 109,7, 44,1, 37,0, 35,0, 17,3; МС (ЭС+) m/z 430,3 ($M + 1$).

Пример 19.1

Синтез N-бензил-2-(4-циклопропил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида



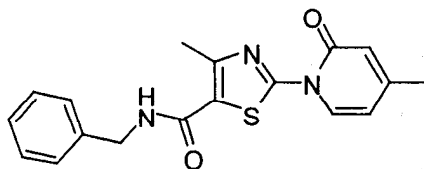
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 19, с отличием, состоящем лишь в использовании циклопропилбороновой кислоты вместо фенэтилбороновой кислоты в реакции с 1-(5-(бензилкарбамоил)-

4-метилтиазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илтрифторметансульфонатом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 54%: т. пл. 149-151°C (этилацетат/смесь гексанов);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 6,39 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,10-6,05 (m, 2H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,14-1,07 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 162,2, 160,3, 158,8, 153,4, 152,3, 137,7, 130,3, 128,8, 127,9, 127,6, 127,7, 114,7, 106,6, 44,1, 17,3, 15,4, 10,4; МС (ЭС+) m/z 366,1 ($M + 1$).

Пример 20

Синтез N-бензил-4-метил-2-(4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид



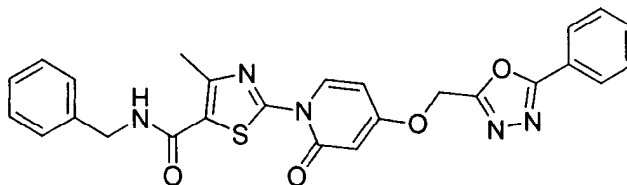
В высушенную в печи трубку в атмосфере азота загружают 1-(5-(бензилкарбамоил)-4-метилтиазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илтрифторметансульфонат (0,27 г, 0,56 ммоль), триметилбороксин (0,07 г, 0,62 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,13 г, 0,11 ммоль) и карбонат калия (0,23 г, 1,69 ммоль) с последующим добавлением диметоксиэтана (10 мл) и воды (1 мл). После этого реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч, охлаждают до комнатной температуры и добавляют этилацетат (30 мл). Смесь затем промывают насыщенным раствором хлористого аммония (10 мл), высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Коричневый остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь этилацетата с гексаном (в соотношении 4:1), и получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 54% (0,13 г): т. пл. 145-147°C (этилацетат/смесь гексанов);

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,37-7,25 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 6,27 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,12 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 162,2, 160,4, 153,4,

152,2, 152,1, 137,7, 130,0, 128,8, 127,9, 127,7, 122,8, 119,1, 110,6, 44,1, 21,5, 17,3;
МС (ЭС+) m/z 340,1 ($M + 1$).

Пример 21

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида

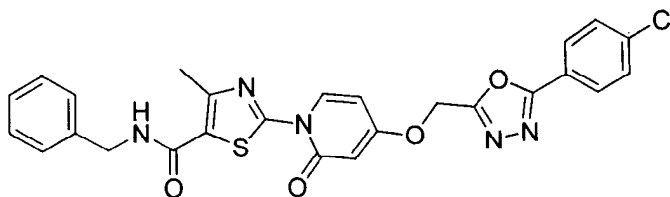


К раствору *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида (0,20 г, 0,58 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (8 мл) добавляют карбонат цезия (0,32 г, 0,99 ммоль) и каталитическое количество йодида *n*-тетрабутиламмония с последующим добавлением 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола (0,15 г, 0,76 ммоль). Реакционную смесь нагревают при температуре 80 °С в течение 20 ч и концентрируют в вакууме, после чего добавляют дихлорметан (100 мл). Смесь затем промывают водой (70 мл), органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Растворитель концентрируют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетата с гексаном. Твердое вещество выделяют посредством фильтрования и промывают метанолом и смесью гексанов, получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 38% (0,11 г):

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,69-7,57 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,50-6,43 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,42 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,58 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 500,2 ($M + 1$), 522,2 ($M + 23$).

Пример 21.1

Синтез *N*-бензил-2-(4-((5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

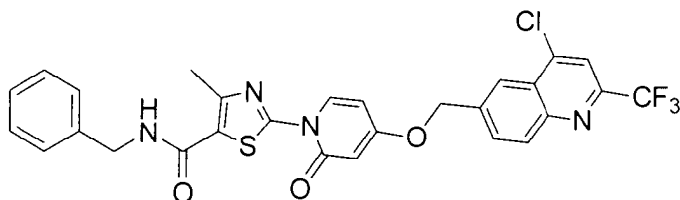


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 20, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(хлорметил)-5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазола вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 32%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,0 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,32-7,19 (m, 5H), 6,46-6,39 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 534,1 (M + 1).

Пример 21.2

Синтез *N*-бензил-2-(4-((4-хлор-2-(трифторметил)хинолин-6-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид

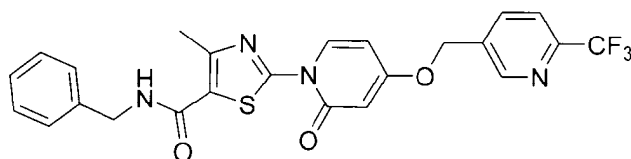


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 6-(бромметил)-4-хлор-2-(трифторметил)хинолина вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 27%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,79 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 8,34-8,27 (m, 2H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Гц, 1H), 6,32 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 585,1 (M + 1).

Пример 21.3

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид

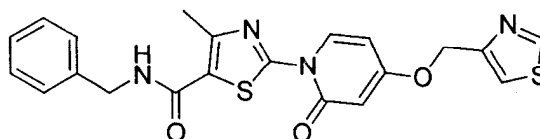


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиридина вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 49%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,79 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,38-7,17 (m, 5H), 6,43 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,28 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 501,2 ($M + 1$).

Пример 21.4

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(тиазол-4-илметокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид

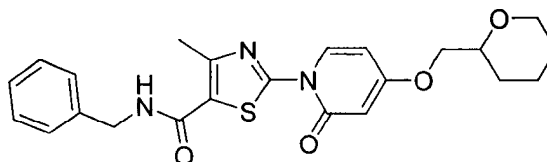


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(хлорметил)тиазола вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 29%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,12 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,79 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,38-6,32 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 439,1 ($M + 1$).

Пример 21.5

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид

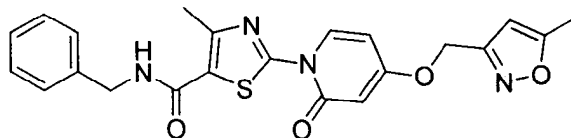


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(бромметил)тетрагидро-2H-пирана вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 66%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,77 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,34 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,11 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,59-1,20 (m, 5H); МС (ЭС+) m/z 440,2 ($M + 1$).

Пример 21.6

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(4-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида

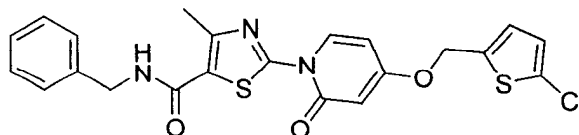


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 3-(бромметил)-5-метилизоксазола вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 47%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,79 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,35-7,18 (m, 5H), 6,38-6,35 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 437,2 ($M + 1$).

Пример 21.7

Синтез *N*-бензил-2-(4-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

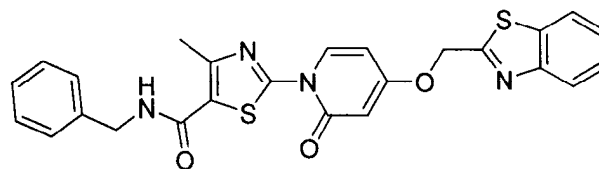


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-хлор-5-(хлорметил)тиофена вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 40%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,30-7,18 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 6,34 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,28 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 471,9 ($M + 1$), 473,8 ($M + 3$).

Пример 21.8

Синтез 2-(4-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-бензил-4-метилтиазол-5-карбоксамида

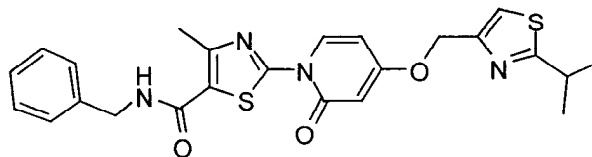


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-(бромметил)бензо[d]тиазола вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 14%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,79 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,34-7,18 (m, 5H), 6,48 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,34 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 489,1 ($M + 1$).

Пример 21.9

Синтез *N*-бензил-2-(4-((2-изопропилтиазол-4-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

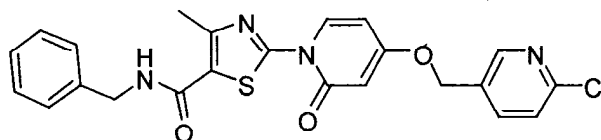


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(хлорметил)-2-изопропилтиазола вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 36%:

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,34-7,23 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 6,28-6,20 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,38-3,27 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,45-1,35 (m, 6H); МС (ЭС+) m/z 481,2 ($M + 1$).

Пример 21.10

Синтез *N*-бензил-2-(4-((6-хлорпиридин-3-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

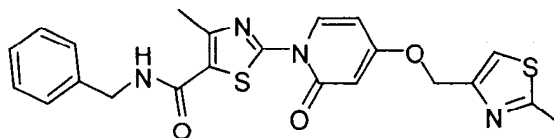


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 73%:

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Гц, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,35-7,16 (m, 5H), 6,39 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,26 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 467,0 ($M + 1$).

Пример 21.11

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(4-((2-метилтиазол-4-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида



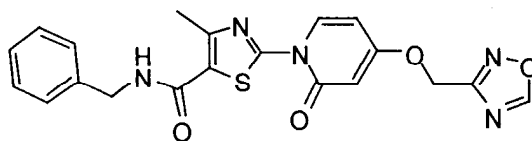
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(хлорметил)-2-метилтиазола

вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 20%:

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,24 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,13-6,07 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 453,1 ($M + 1$).

Пример 21.12

Синтез 2-(4-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-бензил-4-метилтиазол-5-карбоксамида

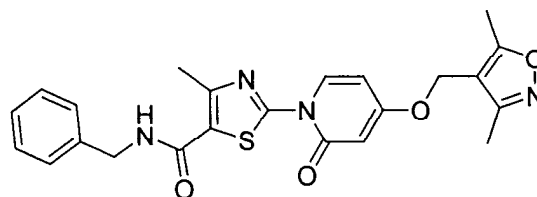


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 3-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 20%:

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,36-7,17 (m, 6H), 6,42 (dd, $J = 8,1, 2,8$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,55 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 424,1 ($M + 1$).

Пример 21.13

Синтез *N*-бензил-2-(4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида



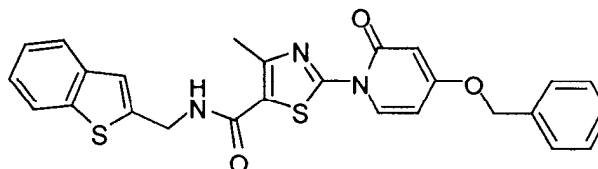
Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 21, с отличием, состоящем лишь в использовании 4-(хлорметил)-3,5-диметилизоксазола вместо 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола в реакции с *N*-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-

карбоксамидом, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 10%:

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,41-7,26 (m, 5H), 6,16-6,06 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 451,1 ($M + 1$).

Пример 22

Синтез *N*-(бензо[*b*]тиофен-2-илметил)-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

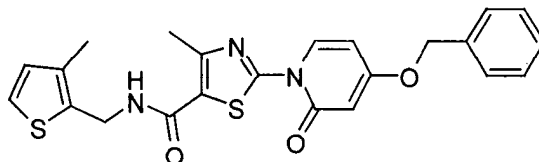


К раствору 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (0,20 г, 0,58 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляют *N,N*-диизопропилэтиламин (0,27 г, 2,10 ммоль) и *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид (0,18 г, 0,93 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 мин с последующим добавлением 1-гидроксibenзотриазола (0,11 г, 0,81 ммоль) и бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина (0,14 мл, 0,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток растворяют в дихлорметане (50 мл), промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (дважды по 5 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетата и гексана. Твердое вещество выделяют посредством фильтрования и промывают метанолом и гексаном. Названное в заголовке соединение получают в виде бесцветного твердого вещества с выходом 78% (0,22 г):

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,98 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,51-7,23 (m, 8H), 6,34 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,65-4,63 (m, 2H), 2,56 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 488,1 ($M + 1$).

Пример 22.1

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-*N*-((3-метилтиофен-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида

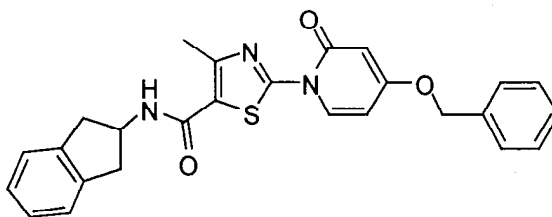


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (3-метилтиофен-2-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 52%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,81 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,45-7,30 (m, 5H), 7,24 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,38 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,45-4,43 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 452,1 ($M + 1$).

Пример 22.2

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

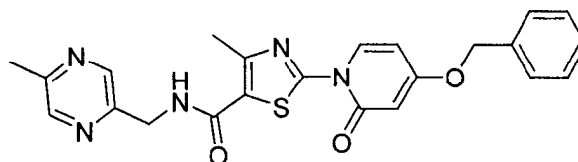


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании 2,3-дигидро-1H-инден-2-амина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 27%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 7,20-7,09 (m, 4H), 6,38 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,66-4,58 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,52 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 458,2 ($M + 1$).

Пример 22.3

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-*N*-((5-метилпиразин-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида

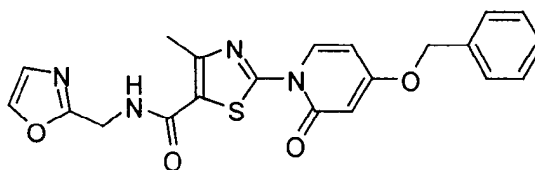


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (5-метилпиразин-2-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 42%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,48-7,31 (m, 5H), 6,39 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,48 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,54 (m, 3H), 2,43 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 448,2 ($M + 1$).

Пример 22.4

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(оксазол-2-илметил)тиазол-5-карбоксамида

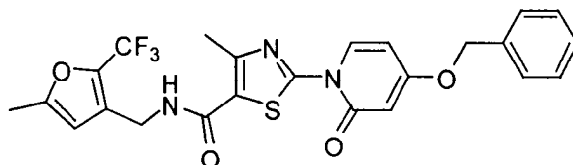


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании оксазол-2-илметанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 62%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 6,39 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,49 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,54 (m, 3H); МС (ЭС+) m/z 423,2 ($M + 1$).

Пример 22.5

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида

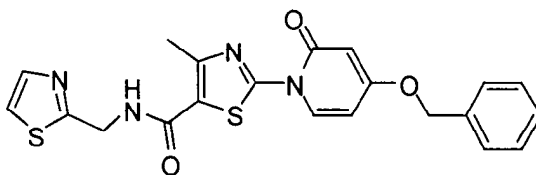


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 28%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,75 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,52-7,30 (m, 5H), 6,39 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,30 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,53 (m, 3H), 2,26 (m, 3H); МС (ЭС+) m/z 504,2 ($M + 1$).

Пример 22.6

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-*N*-(тиазол-2-илметил)тиазол-5-карбоксамида

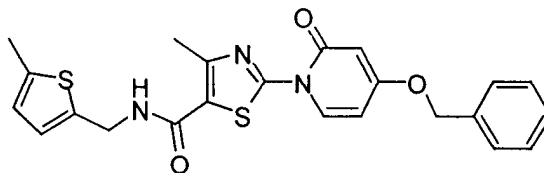


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании тиазол-2-илметанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 71%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,11 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 6,39 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,66 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,56 (m, 3H); МС (ЭС+) m/z 439,1 ($M + 1$).

Пример 22.7

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-*N*-((5-метилтиофен-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида

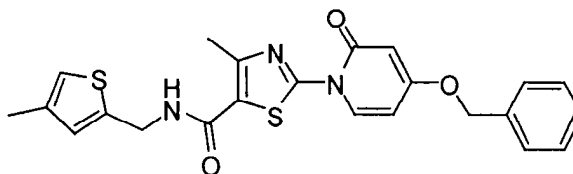


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (5-метилтиофен-2-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 43%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,45-7,30 (m, 5H), 6,73 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,59-6,57 (m, 1H), 6,38 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,43 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 452,1 (M + 1).

Пример 22.8

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((4-метилтиофен-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида

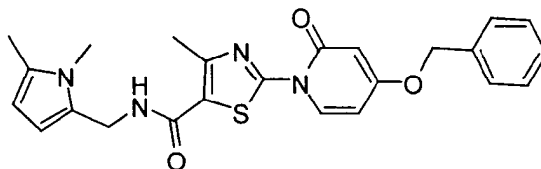


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (4-метилтиофен-2-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 46%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,38 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,46 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 452,2 (M + 1).

Пример 22.9

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-((1,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

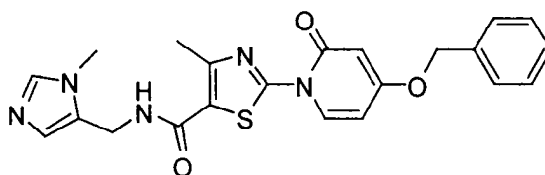


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (1,5-диметил-1*H*-пиррол-2-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 33%:

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,60 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,53 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,44-7,33 (m, 5H), 6,37 (dd, *J* = 8,1, 2,7 Гц, 1H), 6,21 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,91 (d, *J* = 3,3 Гц, 1H), 5,64-5,63 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); МС (ЭС+) *m/z* 449,2 (*M* + 1).

Пример 22.10

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метил-*N*-((1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид

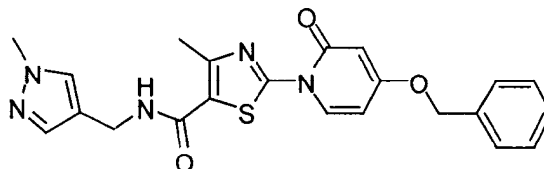


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 52%:

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,65-8,58 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,44-7,30 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 6,38 (dd, *J* = 8,1, 2,6 Гц, 1H), 6,22 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); МС (ЭС+) *m/z* 436,2 (*M* + 1).

Пример 22.11

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метил-*N*-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид

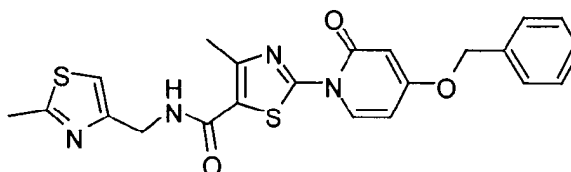


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 8%:

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,59 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,31 (расширенный s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 5H), 6,30 (dd, *J* = 8,1, 2,7 Гц, 1H), 6,13 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); МС (ЭС+) *m/z* 436,1 (М + 1).

Пример 22.12

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метил-*N*-((2-метилтиазол-4-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида

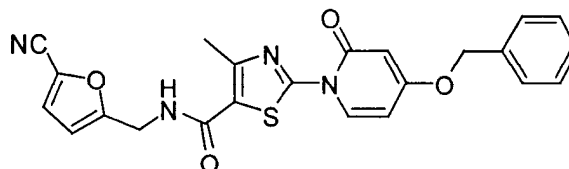


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (2-метилтиазол-4-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 74%:

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,74 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,45-7,31 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 6,38 (dd, *J* = 8,1, 2,7 Гц, 1H), 6,23 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,42 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) *m/z* 453,1 (М + 1).

Пример 22.13

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-*N*-((5-цианофуран-2-ил)метил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

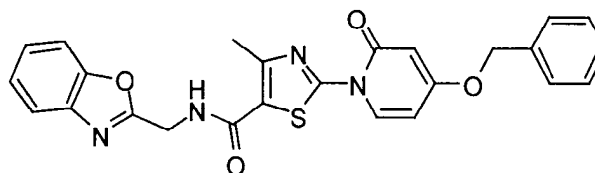


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании 5-(аминометил)фуран-2-карбонитрила вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 72%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,45-7,30 (m, 5H), 6,55 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,44 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 447,1 (M + 1).

Пример 22.14

Синтез N-(бензо[*d*]оксазол-2-илметил)-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

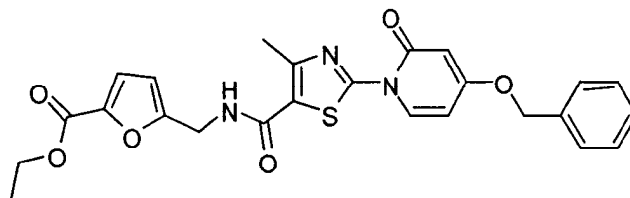


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании бензо[*d*]оксазол-2-илметанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 44%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,01 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,45-7,31 (m, 7H), 6,40 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,24 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,68 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,57 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 473,1 (M + 1).

Пример 22.15

Синтез этил-5-((2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидо)метил)фуран-2-карбоксилата

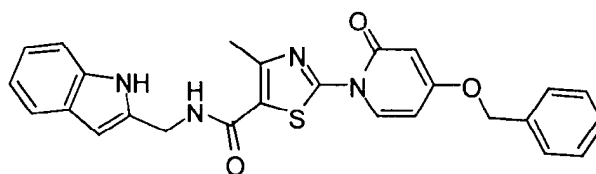


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании этил-5-(аминометил)фуран-2-карбоксилата вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 67%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,85 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 7,20 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,45 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ЭС+) m/z 494,2 ($M + 1$).

Пример 22.16

Синтез *N*-((1H-индол-2-ил)метил)-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

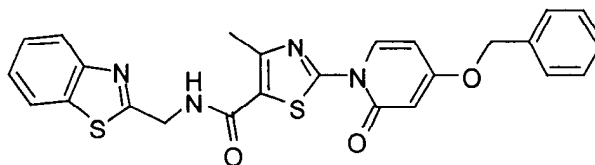


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (1H-индол-2-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 22%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,73 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,45-7,29 (m, 7H), 7,01-6,87 (m, 2H), 6,39 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,25-6,22 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,53 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,56 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 471,2 ($M + 1$).

Пример 22.17

Синтез *N*-(бензо[*d*]тиазол-2-илметил)-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

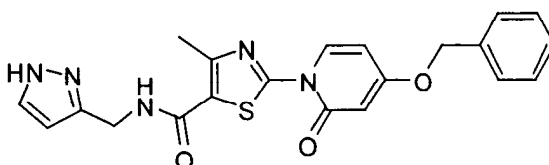


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании бензо[*d*]тиазол-2-илметанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 69%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,23 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,63 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,49-7,31 (m, 7H), 6,40 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,24 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,78 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,58 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 489,1 ($M + 1$).

Пример 22.18

Синтез *N*-((1H-пиразол-3-ил)метил)-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

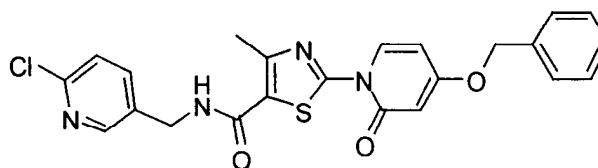


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (1H-пиразол-3-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 43%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,63 (расширенный s, 1H), 8,74-8,54 (m, 2H), 7,63-7,31 (m, 6H), 6,38 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,13 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 422,2 ($M + 1$).

Пример 22.19

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-4-метилтиазол-5-карбоксамида

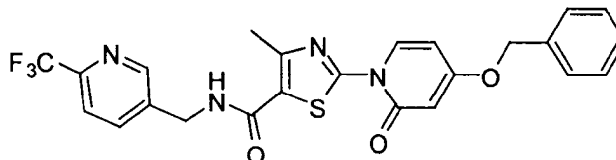


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (6-хлорпиридин-3-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 60%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,51-7,28 (m, 6H), 6,38 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,39 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 467,0 ($M + 1$).

Пример 22.20

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида

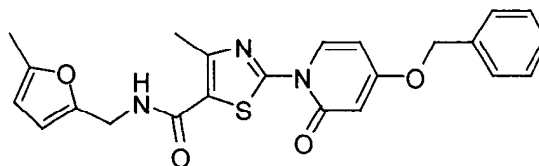


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 38%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,89 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,69 (расширенный s, 1H), 8,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 6,39 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,50 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 501,1 ($M + 1$).

Пример 22.21

Синтез 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((5-метилфуран-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида

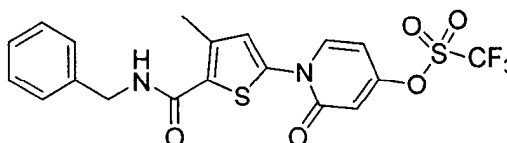


Следующий синтез проводят аналогично методике, приведенной в примере 22, с отличием, состоящем лишь в использовании (5-метилфуран-2-ил)метанамина вместо бензо[*b*]тиофен-2-илметанамина в реакции с 2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислотой, получая при этом названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 48%:

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,68 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,45-7,31 (m, 5H), 6,38 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,09 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,95 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,30 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 436,5 ($M + 1$).

Пример 23

Синтез 1-(5-(бензилкарбамоил)-4-метилтиофен-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илтрифторметансульфоната

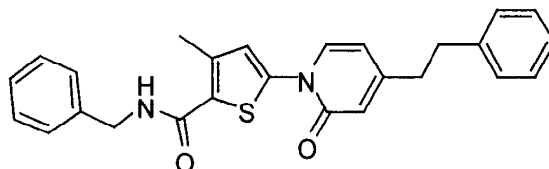


К перемешиваемой суспензии *N*-бензил-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида (0,34 г, 0,98 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере азота при температуре -78°C добавляют триэтиламин (0,40 мл, 2,87 ммоль) с последующим добавлением по каплям ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (0,18 мл, 1,07 ммоль). Образовавшуюся реакционную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 15 мин, а затем гасят водой (25 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (50 мл). Органический слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток затем очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь 30% этилацетата в дихлорметане, и получая названное в заголовке соединение в виде кремового твердого вещества с выходом 74% (0,34 г):

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,35 (dd, $J = 7,9, 2,7$ Гц, 1H), 6,15 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H); МС (ЭС+) m/z 473,3 ($M + 1$).

Пример 24

Синтез *N*-бензил-3-метил-5-(2-оксо-4-фенэтилпиридин-1(2H)-ил)тиофен-2-карбоксамида

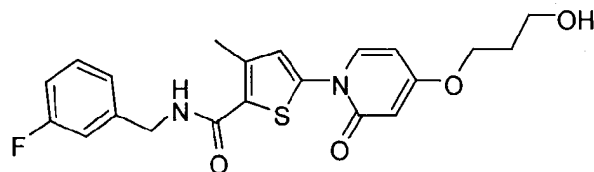


Смесь 1-(5-(бензилкарбамоил)-4-метилтиофен-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илтрифторметансульфоната (0,15 г, 0,32 ммоль), фенэтилбороновой кислоты (0,047 г, 0,31 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекс с дихлорметаном в соотношении 1:1 (0,023 г, 0,028 ммоль) и карбоната калия (0,13 г, 0,95 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивают в запаянной трубке при температуре 70°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляют самопроизвольно охлаждаться до комнатной температуры, и распределяют между этилацетатом (75 мл) и водой (35 мл). Органический слой затем последовательно промывают 10%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты (30 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (дважды по 25 мл) и рассолом (30 мл), затем высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь 20% этилацетата в дихлорметане и получая названное в заголовке соединение в виде твердого вещества, имеющего слегка кремовую окраску, с выходом 40% (0,054 г): т. пл. 145-146°C;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,38-7,15 (m, 10H), 6,89 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,19 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,16 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,54 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 162,9, 160,7, 154,3, 140,1, 139,54, 139,5, 137,9, 133,2, 128,7, 128,6, 128,3, 127,8, 127,6, 127,2, 126,4, 121,8, 119,2, 109,3, 43,9, 36,9, 35,1, 15,9; МС (ЭС+) m/z 429,3 ($M + 1$).

Пример 25

Синтез *N*-(3-фторбензил)-5-(4-(3-гидроксипропокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида

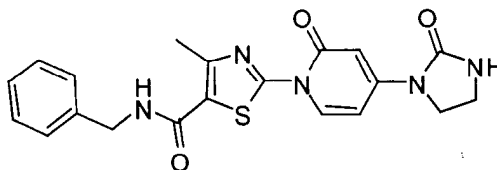


Раствор 5-(4-(3-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)пропокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-(3-фторбензил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида (0,368 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) перемешивают при температуре 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем оставляют самопроизвольно охлаждаться до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь 0-10% метанола в дихлорметане и получая названное в заголовке соединение в виде розоватого твердого вещества с выходом 61% (0,093 г): т. пл. 135-137°C;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,58 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18-7,03 (m, 3H), 6,21 (dd, *J* = 7,9, 2,7 Гц, 1H), 6,01 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 4,60 (расширенный s, 1H), 4,42 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,54 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,86 (p, *J* = 6,2 Гц, 2H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 166,6, 162,5, 162,1 (d, *J*_{C-F} = 243,2 Гц), 161,0, 142,7 (d, *J*_{C-F} = 7,0 Гц), 138,9, 137,4, 134,8, 130,1 (d, *J*_{C-F} = 8,3 Гц), 127,0, 123,1 (d, *J*_{C-F} = 2,7 Гц), 120,4, 113,8 (d, *J*_{C-F} = 21,5 Гц), 113,4 (d, *J*_{C-F} = 20,9 Гц), 102,6, 96,6, 65,6, 56,9, 42,1, 31,4, 15,5; МС (ЭС+) *m/z* 417,3 (*M* + 1).

Пример 26

Синтез *N*-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамида



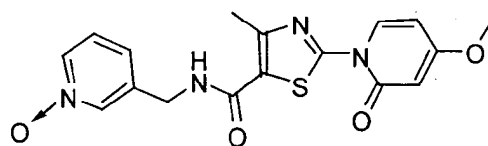
К раствору 2-(4-амино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-*N*-бензил-4-метилтиазол-5-карбоксамида (0,14 г, 0,41 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляют 2-хлорэтилизоцианат (0,05 мл, 0,58 ммоль) при комнатной температуре. Образовавшуюся реакцию смесь перемешивают при температуре 80-90°C в течение 7 ч. Затем добавляют карбонат калия (0,10 г, 0,72

ммоля) и реакционную смесь нагревают в течение 18 ч. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, получая названное в заголовке соединение с выходом 6% (0,01 г): т. пл. $>300^{\circ}\text{C}$;

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,76 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,64-7,17 (m, 7H), 6,08 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,60 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 161,9, 160,7, 157,8, 153,8, 150,7, 150,4, 139,9, 130,9, 128,7, 127,7, 127,2, 123,7, 101,4, 98,8, 44,3, 43,1, 36,5, 17,5; МС (ЭС+) m/z 410,2 ($M + 1$).

Пример 27

Синтез 3-((2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидо)метил)пиридин-1-оксида



К перемешиваемому раствору 2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамид (0,10 г, 0,28 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) добавляют м-хлорпероксибензойную кислоту (0,072 г, 0,42 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают затем при комнатной температуре в течение 24 ч, разбавляют дихлорметаном (100 мл), промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и рассолом (20 мл). Органический слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток кристаллизуют из этилацетата и гексана. Твердое вещество выделяют посредством фильтрования и промывают метанолом и гексаном, получая названное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества с выходом 34% (0,035 г):

т. пл. $255-257^{\circ}\text{C}$ (этилацетат/смесь гексанов);

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 6,33 (dd, $J = 8,1, 2,7$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168,6, 162,2, 161,7, 154,1, 151,0, 139,3, 138,1, 137,7, 131,9, 126,7, 124,9, 123,0, 104,2, 96,5, 56,8, 42,1, 17,5; МС (ЭС+) m/z 373,3 ($M + 1$), 395,2 ($M + 23$).

Пример 28: Измерение ингибиторной активности тестируемого соединения в отношении стеароил-СоА десатуразы с использованием микросом печени мыши

Идентификация соединений по изобретению в качестве SCD ингибиторов производится с использованием SCD микросомального анализа, описанного в публикации: Shanklin J. and Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, p.p. 2510-2514.

Получение микросом печени мыши:

Самцы ICR-популяции мышей, выращенные на высоко-углеводной, низко-жирной диете, при легкой анестезии фторотаном (15%-ная в минеральном масле) умерщвляются посредством обескровливания в период наибольшей ферментной активности. Извлеченные печенки немедленно промывают холодным 0,9%-ным раствором NaCl, взвешивают и размельчают с помощью разрезания ножницами. Все процедуры проводятся при температуре 4°C, если не указано иначе. Печенки гомогенизируются в растворе (1/3 масс./об.), содержащем 0,25 М сахарозы, 62 мМ калий фосфатного буфера (pH 7,0), 0,15 М KCl, 15 мМ N-ацетилцистеина, 5 мМ MgCl₂, и 0,1 мМ ЭДТК, с использованием 4-х-ударного Potter-Elvehjem гомогенизатора тканей. Гомогенат центрифугируют при 10400 x g в течение 20 мин для отделения митохондриальных и клеточных остатков. Супернатант фильтруют через трехслойную марлю и центрифугируют 105000 x g в течение 60 мин. Микросомальный осадок осторожно суспендируют в тот же самый раствор для гомогенизации в небольшой стеклянный/тефлоновый гомогенизатор и хранят при температуре -70°C. Отсутствие митохондриального загрязнения является ферментативной оценкой. Концентрация белка измеряется с использованием коровьего сывороточного альбумина в качестве стандарта.

Инкубирование мышинных клеточных микросом с тестируемыми соединениями:

Активность десатуразы измеряется по высвобождению ³H₂O из [9,10-³H]стеароил-СоА. Реакционные условия в точке анализа следующие: 2 мкл 1,5 мМ стеароил-СоА, 0,25 мкл 1 мCi/мл ³H стеароил СоА, 10 мкл 20 мМ НАДН, 36,75 мкл 0,1 М РК буфера (K₂HPO₄/NaH₂PO₄, pH 7,2). Тестируемое соединение или контрольный раствор добавляются в объем, соответствующий 1 мкл. Реакции начинаются при добавлении 50 мкл микросом (1,25 мг/мл). Планшеты

встряхиваются, и через 15 мин после инкубирования на нагревательном блоке при температуре 25°C реакции останавливают путем добавления 10 мкл 60% РСА. Аликвота 100 мкл затем переносится в фильтровальный планшет, предварительно обработанный активированным углем, и планшет центрифугируют со скоростью 4000 оборотов в мин. Поток через содержащий $^3\text{H}_2\text{O}$ высвобожденный SCD1 посредством реакции десатурации, присоединяется к сцинцилляционной жидкости, и радиоактивность измеряется на Packard TopCount. Данные анализируются для идентификации IC_{50} тестируемых соединений и контрольных соединений.

Показательные соединения по изобретению проявляют активность в качестве ингибиторов SCD при тестировании в этом анализе. Активность определяется в виде % SCD ферментативной активности, остающейся при данной концентрации тестируемого соединения, или в виде IC_{50} концентрации. IC_{50} (средство) соединений, описанных в примерах, по отношению к стеароил-СоА десатуразе соответствует значениям между приблизительно 500 мМ и 0,0001 мМ или между приблизительно 100 мМ и 0,002 мМ или между приблизительно 10 мМ и 0,002 мМ. Некоторые результаты представлены ниже в таблице 1.

Таблица 1

Пример	Соединение	IC_{50} (мкМ)
1.1	<i>N</i> -бензил-2-(4-(циклопропилметокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид	0,40
1.2	<i>N</i> -бензил-2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид	0,09
3.11	<i>N</i> -(4-фторбензил)-4-метил-2-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид	0,23
1.7	<i>N</i> -бензил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-1 <i>H</i> -имидазол-5-карбоксамид	0,22
7.6	5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метил- <i>N</i> -(пиридин-3-илметил)тиофен-2-карбоксамид	0,80
1.22	2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил- <i>N</i> -(оксазол-2-илметил)тиазол-5-карбоксамид	0,43

Пример	Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
21.13	<i>N</i> -бензил-2-(4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид	0,18
22.19	2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)- <i>N</i> -((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид	0,05
3.5	<i>N</i> -бензил-4-метил-2-(2-оксо-3-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид	0,15
7.1	<i>N</i> -бензил-2-(5-гидрокси-1-оксоизохинолин-2(1H)-yl)-4-метилтиазол-5-карбоксамид	0,03
3.19	<i>N</i> -бензил-5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилфуран-2-карбоксамид	5,70

Специалисты в данной области техники понимают, что существуют различные модификации анализа, который был использован для измерения ингибирования активности стеароил-СоА десатуразы в микросомах или клетках с помощью тестируемых соединений.

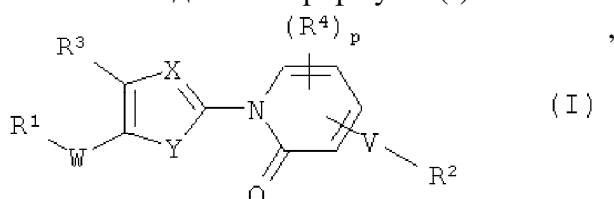
Все патенты США, публикации патентных заявок США, патентные заявки США, иностранные патенты, иностранные патентные заявки и непатентные публикации, относящиеся к этой области, и/или перечисленные в перечне заявок, включены в данное изобретение в полном объеме.

Из приведенного выше следует, что хотя специфические варианты по изобретению описаны в данном тексте в целях иллюстрации, различные модификации могут быть осуществлены без отклонения от сути и объема изобретения.

Соответственно, изобретение не ограничивается ничем, кроме пунктов формулы изобретения.

Формула изобретения

11.1. Соединение формулы (I):



где V выбирают из -O- или простой связи;
W выбирают из -N(R⁵)C(O)-, -S(O)_t- и -C(O)O-;

X выбирают из C(H) или N;
 Y выбирают из S, N(H) или N(CH₃);
 p обозначает 0 или 2;
 t обозначает 1 или 2;

5 R¹ выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, который необязательно замещен 1 или 2 галогруппами, C₃₋₇циклоалкилC₁₋₆алкил, 2,3-дигидро-1H-инденил, C₆арC₁₋₆алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероарильный фрагмент
 10 гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы включающей азот, который необязательно окислен, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический
 15 гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы включающей азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу, C₁₋₆алкил, галоC₁₋₆алкил и C₁₋₆алкил-O-C(O)-;

20 R² выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, который необязательно замещен фенокси, гидроксид C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₃₋₇циклоалкилC₁₋₆алкил, фенил, которой необязательно замещен галогруппой, галоC₁₋₆алкил, C₆арC₁₋₆алкил (который необязательно замещен галогруппой,
 25 галоC₁₋₆алкилом или галоC₁₋₆алкоксигруппой), 2-оксо-имидазолидинил, гетероциклилC₁₋₆алкил и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероциклил гетероциклилалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород, и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноцикл, содержащий от 1-3 гетероатомов, выбранных из группы,
 30 включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть
 35 необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, C₁₋₆алкил, галоC₁₋₆алкил и фенил, который необязательно замещен галогруппой;

R³ выбирают из группы, включающей водород и алкил;

40 две соседние R⁴ группы, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовать фенил;

R⁵ обозначает водород;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, где X
 45 обозначает C(H) и Y обозначает S.

3. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, где X обозначает N и Y обозначает S.

4. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, где X
 50 обозначает N, и Y обозначает N(H) или N(CH₃).

5. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из -N(R⁵)C(O)- или -C(O)O-;

X выбирают из C(H) или N;

Y выбирают из S, N(H) или N(CH₃);

r обозначает 0 или 2;

5 R¹ выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, который необязательно замещен 1 или 2 галогруппами, C₆арC₁₋₆алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами, и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо
10 выбранных из группы, включающей азот, который необязательно окислен, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен одним
15 или двумя заместителями независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу, C₁₋₆алкил, галоC₁₋₆алкил и C₁₋₆алкил-O-C(O)-;

R² выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, гидроксисC₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₃₋₇циклоалкилC₁₋₆алкил, фенил, которой необязательно замещен
20 галогруппой, галоC₁₋₆алкил, C₆арC₁₋₆алкил(который необязательно замещен галогруппой, галоC₁₋₆алкилом или галоC₁₋₆алкоксигруппой), 2-оксо-имидазолидинил, гетероциклилC₁₋₆алкил и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероциклил гетероциклилалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород,
25 и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноцикл, содержащий от 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий
30 от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, C₁₋₆алкил, галоC₁₋₆алкил и фенил, который необязательно замещен галогруппой;

35 R³ выбирают из группы, включающей водород и алкил; и

R⁵ обозначает водород.

6. Соединение по п.2, или его фармацевтически приемлемая соль, где

V выбирают из -O- или простой связи;

40 W выбирают из -N(R⁵)C(O)- или -C(O)O-;

r обозначает 0 или 2;

R¹ выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, который необязательно замещен 1 или 2 галогруппами, 2,3-дигидро-1H-инденил, C₆арC₁₋₆алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами, и
45 гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, который необязательно окислен, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический гетероарил,
50 содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями,

независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу, C_{1-6} алкил, гало C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил-О-С(О)-;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, C_{1-6} алкил, гидроксиг C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-6} алкил, фенил, которой необязательно замещен галогруппой, гало C_{1-6} алкил, $C_{6ар}C_{1-6}$ алкил (который необязательно замещен галогруппой, гало C_{1-6} алкилом или гало C_{1-6} алкоксигруппой), 2-оксо-имидазолидинил, гетероциклил C_{1-6} алкил и гетероарил C_{1-6} алкил, где гетероциклил гетероциклилалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород, и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноцикл, содержащий от 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, C_{1-6} алкил, гало C_{1-6} алкил и фенил, который необязательно замещен галогруппой;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил; и

R^5 обозначает водород.

7. Соединение по п.3, или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбирают из -О- или простой связи;

W выбирают из -N(R^5)C(О)- или -C(О)О-; r обозначает 0 или 2;

R^1 выбирают из группы, включающей водород, C_{1-6} алкил, который необязательно замещен 1 или 2 галогруппами, 2,3-дигидро-1H-инденил, $C_{6ар}C_{1-6}$ алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами, и гетероарил C_{1-6} алкил, где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, который необязательно окислен, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу, C_{1-6} алкил, гало C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил-О-С(О)-;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, C_{1-6} алкил, гидроксиг C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-6} алкил, фенил, которой необязательно замещен галогруппой, гало C_{1-6} алкил, $C_{6ар}C_{1-6}$ алкил, который необязательно замещен галогруппой, гало C_{1-6} алкилом или гало C_{1-6} алкоксигруппой, 2-оксо-имидазолидинил, гетероциклил C_{1-6} алкил и гетероарил C_{1-6} алкил, где гетероциклил гетероциклилалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород, и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноцикл, содержащий от 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где

моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, C_{1-6} алкил, гало C_{1-6} алкил и фенил, который необязательно замещен галогруппой;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;
две соседние R^4 группы, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовать фенил; и

R^5 обозначает водород.

8. Соединение по п.7, или его фармацевтически приемлемая соль, где V обозначает простую связь;

W обозначает $-N(R^5)C(O)-$;

r обозначает 0 или 2;

R^1 выбирают из группы, включающей водород, C_{1-6} алкил, который необязательно замещен 1 или 2 галогруппами, 2,3-дигидро-1H-инденил, $C_{6ар}C_{1-6}$ алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами, и гетероарил C_{1-6} алкил, где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, который необязательно окислен, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу, C_{1-6} алкил, гало C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил-O-C(O)-;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, C_{1-6} алкил, гидрокси C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-6} алкил, фенил, который необязательно замещен галогруппой, гало C_{1-6} алкил, $C_{6ар}C_{1-6}$ алкил(который необязательно замещен галогруппой, гало C_{1-6} алкилом или гало C_{1-6} алкоксигруппой), 2-оксо-имидазолидинил, гетероциклил C_{1-6} алкил и гетероарил C_{1-6} алкил, где гетероциклил гетероциклилалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород, и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноцикл, содержащий от 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, C_{1-6} алкил, гало C_{1-6} алкил и фенил, который необязательно замещен галогруппой;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;
две соседние R^4 группы, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовать фенил; и

R^5 обозначает водород.

9. Соединение по п.7, или его фармацевтически приемлемая соль, где V обозначает -O-;

W обозначает $-N(R^5)C(O)-$;

r обозначает 0 или 2;

R^1 выбирают из группы, включающей водород, C_{1-6} алкил, который
 5 необязательно замещен 1 или 2 галогруппами, 2,3-дигидро-1H-инденил,
 $C_{6ar}C_{1-6}$ алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами, и
 гетероарил C_{1-6} алкил, где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы
 обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2
 10 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, который
 необязательно окислен, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент
 гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический гетероарил,
 содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей
 азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной
 15 группы может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями,
 независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу,
 C_{1-6} алкил, гало C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил-O-C(O)-;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, C_{1-6} алкил, гидроксиг C_{1-6} алкил,
 20 C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-6} алкил, фенил, который необязательно замещен
 галогруппой, гало C_{1-6} алкил, $C_{6ar}C_{1-6}$ алкил, который необязательно замещен
 галогруппой, гало C_{1-6} алкилом или гало C_{1-6} алкоксигруппой, 2-оксо-
 имидазолидинил, гетероцикл C_{1-6} алкил и гетероарил C_{1-6} алкил, где гетероцикл
 гетероциклилалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород,
 25 и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-
 членный моноцикл, содержащий от 1-3 гетероатомов, выбранных из группы
 включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент
 гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий
 30 от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где
 моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть
 необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы,
 включающей галогруппу, C_{1-6} алкил, гало C_{1-6} алкил и фенил, который необязательно
 замещен галогруппой;

35 R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;
 две соседние R^4 группы, вместе с атомами углерода, к которым они
 присоединены, могут образовать фенил; и R^5 обозначает водород.

Соединение по п.4, или его фармацевтически приемлемая соль,

40 где V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из $-N(R^5)C(O)-$ или $-C(O)O-$;

r обозначает 0 или 2;

R^1 выбирают из группы, включающей водород, C_{1-6} алкил, который
 45 необязательно замещен 1 или 2 галогруппами, 2,3-дигидро-1H-инденил,
 $C_{6ar}C_{1-6}$ алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами, и
 гетероарил C_{1-6} алкил, где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы
 обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2
 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, который
 50 необязательно окислен, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент
 гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический гетероарил,
 содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей

азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу, C_1 -алкил, гало C_1 -алкил и C_1 -алкил-О-С(О)-;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, C_1 -алкил, гидроксиг C_1 -алкил, C_3 -циклоалкил, C_3 -циклоалкил C_1 -алкил, фенил, которой необязательно замещен галогруппой, гало C_1 -алкил, C_6 ар C_1 -алкил, который необязательно замещен галогруппой, гало C_1 -алкилом или гало C_1 -алкоксигруппой, 2-оксо-имидазолидинил, гетероцикл C_1 -алкил и гетероарил C_1 -алкил, где гетероцикл гетероциклалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород, и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноцикл, содержащий от 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, C_1 -алкил, гало C_1 -алкил и фенил, который необязательно замещен галогруппой;

R^3 выбирают из группы, включающей водород и алкил;

две соседние R^4 группы, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовать фенил; и

R^5 обозначает водород.

11. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбирают из -О- или простой связи;

W выбирают из -N(R^5)C(О)- или -C(О)О-;

X выбирают из C(H) или N;

Y выбирают из S, N(H) или N(CH₃);

r обозначает 0 или 2;

R^1 выбирают из группы, включающей водород, C_1 -алкил, который необязательно замещен 1 или 2 галогруппами, 2,3-дигидро-1H-инденил, C_6 ар C_1 -алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами, и гетероарил C_1 -алкил, где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, который необязательно окислен, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу, C_1 -алкил, гало C_1 -алкил и C_1 -алкил-О-С(О)-;

R^2 выбирают из группы, включающей водород, C_1 -алкил, гидроксиг C_1 -алкил, C_3 -циклоалкил, C_3 -циклоалкил C_1 -алкил, фенил, которой необязательно замещен галогруппой, гало C_1 -алкил, C_6 ар C_1 -алкил, который необязательно замещен галогруппой, гало C_1 -алкилом или гало C_1 -алкоксигруппой, 2-оксо-

имидазолидинил, гетероциклилC₁₋₆алкил и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероциклил гетероциклилалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород, и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноцикл, содержащий от 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть

необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, C₁₋₆алкил, галоC₁₋₆алкил и фенил, который необязательно замещен галогруппой;

R³ выбирают из группы, включающей водород и алкил; и

R⁵ обозначает водород.

12. Соединение по п.2, или его фармацевтически приемлемая соль, где V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из -N(R⁵)C(O)- или -C(O)O-;

r обозначает 0 или 2;

R¹ выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, который необязательно замещен 1 или 2 галогруппами, 2,3-дигидро-1H-инденил, C₆арC₁₋₆алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами, и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, который необязательно окислен, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу, C₁₋₆алкил, галоC₁₋₆алкил и C₁₋₆алкил-O-C(O)-;

R² выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, гидроксисC₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₃₋₇циклоалкилC₁₋₆алкил, фенил, которой необязательно замещен галогруппой, галоC₁₋₆алкил, C₆арC₁₋₆алкил, который необязательно замещен галогруппой, галоC₁₋₆алкилом или галоC₁₋₆алкоксигруппой, 2-оксо-имидазолидинил, гетероциклилC₁₋₆алкил и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероциклил гетероциклилалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород, и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноцикл, содержащий от 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, C₁₋₆алкил, галоC₁₋₆алкил и фенил, который необязательно замещен галогруппой;

R³ выбирают из группы, включающей водород и алкил; и

R⁵ обозначает водород.

13. Соединение по п.3, или его фармацевтически приемлемая соль,
где V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из -N(R⁵)C(O)- или -C(O)O-;

r обозначает 0 или 2;

R¹ выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, который необязательно замещен 1 или 2 галогруппами, 2,3-дигидро-1H-инденил, C₆арC₁₋₆алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами, и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, который необязательно окислен, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу, C₁₋₆алкил, галоC₁₋₆алкил и C₁₋₆алкил-O-C(O)-;

R² выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, гидроксисC₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₃₋₇циклоалкилC₁₋₆алкил, фенил, которой необязательно замещен галогруппой, галоC₁₋₆алкил, C₆арC₁₋₆алкил, который необязательно замещен галогруппой, галоC₁₋₆алкилом или галоC₁₋₆алкоксигруппой, 2-оксо-имидазолидинил, гетероциклилC₁₋₆алкил и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероциклил гетероциклилалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород, и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноцикл, содержащий от 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, C₁₋₆алкил, галоC₁₋₆алкил и фенил, который необязательно замещен галогруппой;

R³ выбирают из группы, включающей водород и алкил; и

R⁵ обозначает водород.

14. Соединение по п.4, или его фармацевтически приемлемая соль,
где V выбирают из -O- или простой связи;

W выбирают из -N(R⁵)C(O)- или -C(O)O-;

r обозначает 0 или 2;

R¹ выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, который необязательно замещен 1 или 2 галогруппами, 2,3-дигидро-1H-инденил, C₆арC₁₋₆алкил, который необязательно замещен одной или двумя галогруппами, и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, который необязательно окислен, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей

азот, кислород и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, цианогруппу, C₁₋₆алкил, галоC₁₋₆алкил и C₁₋₆алкил-O-C(O)-;

R² выбирают из группы, включающей водород, C₁₋₆алкил, гидроксис₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₃₋₇циклоалкилC₁₋₆алкил, фенил, который необязательно замещен галогруппой, галоC₁₋₆алкил, C₆арC₁₋₆алкил, который необязательно замещен галогруппой, галоC₁₋₆алкилом или галоC₁₋₆алкоксигруппой, 2-оксо-имидазолидинил, гетероциклилC₁₋₆алкил и гетероарилC₁₋₆алкил, где гетероциклил гетероциклилалкила обозначает 5- или 6-членный моноцикл, содержащий кислород, и где гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 5-6-членный моноцикл, содержащий от 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, или гетероарильный фрагмент гетероарилалкильной группы обозначает 9- или 10-членный бицикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот и серу, где моноциклический гетероарил гетероарилалкильной группы может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогруппу, C₁₋₆алкил, галоC₁₋₆алкил и фенил, который необязательно замещен галогруппой;

R³ выбирают из группы, включающей водород и алкил; и

R⁵ обозначает водород.

15. Соединение выбирают из группы, включающей:

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(5-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-(4-хлорфенил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-(циклопропилметокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-(4-фторбензил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-(2-циклопропилэтокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

2-(4-амино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-бензил-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(фенилкарбамоил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(3-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(3-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-3-(фенилкарбамоил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-5-(фенилкарбамоил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-бензамидо-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-бензил-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-(4-фторбензил)-4-метил-2-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;
2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(4-фторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(2-циклопропилэтоксид)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(4-фторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(2-циклопропилэтоксид)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(пиридин-3-илметоксид)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(5-гидрокси-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(6-гидрокси-1-оксохинолин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(6-(бензилокси)-2-оксохинолин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(5-(бензилокси)-1-оксохинолин-2(1H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид;

N-бензил-5-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамид;

N-бензил-5-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,4-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид;

N-бензил-5-(4-(2-циклопропилэтоксид)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамид;

этил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксилат;

этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилат;

этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилат;

этил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,4-диметил-1H-имидазол-5-карбоксилат;

4-метил-2-(2-оксо-4-фенилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновая кислота;

4-метил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоновая кислота;

2-(4-(циклопропилметоксид)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновая кислота;

2-(4-(2-циклопропилэтоксид)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновая кислота;

2-(4-метоксид)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновая кислота;

2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновая кислота;

этил-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилат;

этил-2-(4-(циклопропилметоксид)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилат;

этил-2-(4-метоксид)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилат;

этил-2-(4-(2-циклопропилэтоксид)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилат;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-1,4-диметил-1H-имидазол-5-

карбоновая кислота;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-5-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-3-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(пиридин-2-илметокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-3-метил-5-(2-оксо-4-(4-(трифторметил)бензилокси)пиридин-1(2H)-ил)тиофен-2-карбоксамид;

N-бензил-5-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамид;

N-бензил-5-(4-(4-(дифторметокси)бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилтиофен-2-карбоксамид;

N-бензил-3-метил-5-(2-оксо-4-фенэтоксипиридин-1(2H)-ил)тиофен-2-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(4-(трифторметил)бензилокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамид;

N-(3-фторбензил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-(циклопропилметил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

4-метил-2-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамид;

N-(2-циклопропилэтил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-(4-фторфенэтил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-фенэтилпиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-феноксипиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

4-метил-2-(2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамид;

N-(3,4-дифторбензил)-2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-1(2H)-ил)-тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(пиридин-4-илметил)тиазол-5-

карбоксамид;

2-(4-(4-(дифторметокси)бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(4-фторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамид;

4-метил-2-(2-оксо-4-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(пиридин-3-илметил)тиазол-5-карбоксамид;

N-(4-фторбензил)-2-(4-(4-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-(циклопентилметокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-(3,4-дифторбензил)-2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(феноксиметил)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(3,4-дифторбензил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

3-((2-(4-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидо)метил)пиридин-1-оксид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-((5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-((4-хлор-2-(трифторметил)хинолин-6-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-(тиазол-4-илметокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(2-оксо-4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)пиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-(бензо[b]тиофен-2-илметил)-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((3-метилтиофен-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2,3-дигидро-N-инден-2-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((5-метилпиразин-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(оксазол-2-илметил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(тиазол-2-илметил)тиазол-5-

карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((5-метилтиофен-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((4-метилтиофен-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-((1,5-диметил-N-пиррол-2-ил)метил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((2-метилтиазол-4-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-((5-цианофуран-2-ил)метил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-(бензо[d]оксазол-2-илметил)-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

этил-5-((2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамидо)метил)фуран-2-карбоксилат;

N-((1H-индол-2-ил)метил)-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-(бензо[d]тиазол-2-илметил)-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-((1H-пиразол-3-ил)метил)-2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-((5-метилфуран-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(4-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-((2-изопропилтиазол-4-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-((6-хлорпиридин-3-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-4-метил-2-(4-((2-метилтиазол-4-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)тиазол-5-карбоксамид;

2-(4-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-бензил-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

N-бензил-2-(4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид;

2-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метил-N-(оксазол-2-илметил)тиазол-5-

карбоксамид; и

N-бензил-2-(4-циклопропил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

5 16. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности стеароил-СоА десатуразы, включающая соединение формулы (I) по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель.

10 17. Способ ингибирования активности человеческой стеароил-СоА десатуразы (hSCD), заключающийся в контактировании источника hSCD с соединением по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой солью.

15 18. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения заболевания или болезни у субъекта, опосредованного ингибированием стеароил-СоА десатуразы.

19. Применение по п.18, где болезнью или заболеванием является метаболический синдром, синдром X, диабет, инсулиновая резистентность, пониженная толерантность к глюкозе, инсулиннезависимый сахарный диабет, диабет II типа, 20 диабет I типа, диабетические осложнения, нарушения массы тела, потеря массы, индекс массы тела или лептин родственные болезни.

20. Применение по п.19, где метаболическим синдромом является дислипидемия, ожирение, инсулиновая резистентность, гипертензия, микроальбуминемия, гиперурицемия или гиперкоагулирование.

25 21. Применение по п.18, где под заболеванием массы тела подразумевается ожирение, избыточный вес, кахексия или анорексия.

22. Применение по п.18, где болезнью или заболеванием является кожное заболевание.

30 23. Применение по п.22, где кожным заболеванием является экзема, угри, псориаз или образование или профилактика келоидных рубцов.

24. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-15 для применения в качестве лекарственного средства, обладающего активностью стеароил-СоА десатуразы.

35 25. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель, для применения в качестве лекарственного средства, обладающего активностью стеароил-СоА десатуразы.

40 26. Применение фармацевтической композиции по п.16 или 25 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или болезни у субъекта, опосредованного ингибированием стеароил-СоА десатуразы.

45

50